



## METABOLIČKI SINDROM I TJELESNA AKTIVNOST

### METABOLIC SYNDROME AND PHYSICAL ACTIVITY

Janko Hrvoj, Ana Marija Slišković, Iveta Šimić

Zavod za bolesti metabolizma, KBC Zagreb

#### SAŽETAK

Metabolički sindrom obuhvaća poremećaje u metabolizmu koji se učestalo pojavljuju zajedno, a to su abdominalna pretilost, dislipidemija, hiperglikemija i hipertenzija. Učestalost sindroma je veća među ženama i u starijim dobnim skupinama. Glavni rizični čimbenik je pretilost. Zbog porasta broja pretilih osoba, očekuje se rast učestalosti sindroma u budućnosti. Tjelesnu aktivnost definiramo kao bilo koji pokret izveden pomoću skeletnog mišićja pri čemu se troši energija koja se mjeri u kilokalorijama. Tjelesna aktivnost ima pozitivan utjecaj na zdravlje i važna je metoda u liječenju metaboličkog sindroma. Možemo je podijeliti s obzirom na intenzitet: na laganu, umjerenu i tešku. Osnovni patofiziološki procesi su inzulinska rezistencija i povećana količina visceralnog masnog tkiva. Metabolički sindrom je i proupalno te protrombotsko stanje. Kliničke manifestacije su povišen arterijski tlak, povišene vrijednosti glukoze u krvi, smanjena koncentracija HDL-a, a povišena koncentracija triglicerida u krvi. Oboljeli od metaboličkog sindroma imaju povećani rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tip II. Liječenje se započinje promjenama životnog stila koje umanjuju rizične čimbenike za metabolički sindrom (pretilost i smanjenu tjelesnu aktivnost). Ako metaboličke abnormalnosti nakon tih promjena perzistiraju, liječenje se usmjerava na terapiju šećerne bolesti tip II i rizične čimbenike kardiovaskularnih bolesti. Vježbanje efikasno reducira sistolički i dijastolički tlak, a povezuje se i s poboljšanjem profila lipida; smanjujući pri tom koncentraciju apolipoproteina-B i povećavajući razinu HDL-a. Tjelesna aktivnost pozitivno korelira sa inzulinskom osjetljivošću, dovodi do porasta GLUT4 transportera, poboljšava endotelnu funkciju i mikrocirkulaciju. Smanjenje prekomjerne tjelesne težine inducirano vježbanjem smanjuje razinu markera upale; TNF  $\alpha$ , IL-6 i CRP-a. Oba modaliteta vježbanja, trening snage i aerobni trening rezultiraju u smanjenju koncentracije HbA1c što ima za posljedicu i smanjenje rizika smrtnosti. Smanjenje visceralnog masnog tkiva, jedne od komponenta metaboličkog sindroma, postiže se aerobnim treningom, dok trening otpora ne dovodi do značajnije redukcije. U tome se pokazala djelotvorna i aktivnost umjerenog intenziteta čak i odsustvu promjena kalorijskog unosa.

*Ključne riječi:* abdominalna pretilost, dislipidemija, hiperglikemija, hipertenzija, vježbanje.

#### SUMMARY

Metabolic syndrome includes metabolic disorders that often occur together, such as abdominal obesity, dyslipidemia, hyperglycemia and hypertension. The incidence of the syndrome is higher among women and in the older age groups. The main risk factor is obesity. Due to the increase in the number of obese people is expected to increase the frequency of the syndrome in the future. Physical activity is defined as any bodily movement produced by skeletal muscles that results in energy expenditure which can be measured in kilocalories. Physical activity has a positive impact on health and it is important method in treatment of metabolic syndrome. It can be divided based on exercise intensity in light, moderate and vigorous. The basic pathophysiological mechanisms are insulin resistance and an increased amount of visceral fat. Metabolic syndrome is a prothrombotic and a proinflammatory state. Clinical manifestations are elevated blood pressure, elevated blood glucose levels, reduced concentrations of HDL and elevated level of triglycerides in the blood. Patients with metabolic syndrome have an increased risk of developing cardiovascular disease and diabetes mellitus type II. The treatment begins with lifestyle changes that reduce risk factors for metabolic syndrome (obesity and reduced physical activity). If metabolic abnormalities persist after these changes, treatment is directed at diabetes mellitus type II and risk factors of cardiovascular disease. Exercise effectively reduces systolic and diastolic blood pressure, and is associated with an improvement of lipid profile; thereby reducing the concentration of apolipoprotein-B and increasing the level of HDL. Physical activity is positively correlated with insulin sensitivity, leads to an increase of GLUT4 transporters, improves endothelial function and microcirculation. Body weight loss induced by exercise reduces levels of markers of inflammation such as TNF $\alpha$ , IL-6 and CRP. Both modalities of exercise, strength training and aerobic training resulted in reducing HbA1c levels which is associated with decreasing the risk of mortality. The reduction of visceral fat, one of the components of metabolic syndrome, is achieved by aerobic training, while resistance training does not lead to a significant reduction. A modest exercise program decreases visceral fat effectively without changes in caloric intake.

*Keywords:* abdominal obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, hypertension, exercise training.

## UVOD

Metabolički sindrom jedna je od bolesti koja pokazuje čvrstu povezanost s ukupnom količinom tjelesne aktivnosti pojedinca tijekom dana. Smanjena tjelesna aktivnost svrstava se u skupinu glavnih rizičkih čimbenika za pojavu ovog sindroma, a povećana tjelesna aktivnost ostvaruje upravo suprotan učinak na zdravlje te je uz promjene u prehrani, najvažnija i prva metoda u liječenju sindroma. Poznavanje čimbenika koji ima tako velik utjecaj na proces bolesti, u spektru od brojnih negativnih do izrazito pozitivnih mehanizama povezanosti, iznimno je važno za poduzimanje odgovarajućih i pravovremenih intervencija u populaciji kako bi se spriječio razvoj bolesti. U ovom radu prikazati ćemo odnos između količine tjelesne aktivnosti i pojedinih odrednica metaboličkog sindroma kao što učestalost i rizik pojave, patofizioloških procesa u podlozi, kliničke prezentacije sindroma te pristupa i metoda liječenja oboljelih.

## DEFINICIJA

Metabolički sindrom (eng. Metabolic syndrome) označava skupinu poremećaja u metabolizmu koji se često zajedno javljaju a to su: dislipidemija, hiperglikemija, hipertenzija i abdominalna pretilost. Sve ove komponente zajedno u oboljelih povećavaju rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tip 2 (12). Metabolički sindrom poznat je još pod nazivima Sindrom inzulinske rezistencije, Sindrom X, Smrtonosni kvartet i Sindrom pretilost dislipidemija (49). Nekoliko definicija sindroma upotrebljava se u kliničkoj praksi, a najvažnije su one prema Kriterijima Međunarodnog udruženja za dijabetes (eng. International Diabetes Federation (IDF)) (3), i Smjericama Američkog nacionalnog programa edukacije o kolesterolu (eng. National Cholesterol Education Program (NCEP)/ATP III) (50). U kliničkoj praksi najčešće je koristi definicija metaboličkog sindroma prema smjericama NCEP/ATP III (2). III (2). Prema tim smjericama, dijagnozu metaboličkog sindroma se postavlja ukoliko su prisutne najmanje tri od navedenih osobina:

1. abdominalna pretilost - opseg struka  $\geq 88$  cm u žena ili  $\geq 102$  cm u muškaraca;
2. razina triglicerida u serumu  $\geq 1.7$  mmol/L ili uzimanje lijekova za povišene trigliceride u krvi;
3. razina HDL kolesterola u serumu  $< 1.3$  mmol/L u žena i  $< 1$  mmol/L u muškaraca ili uzimanje lijekova za niske vrijednosti HDL kolesterola;
4. arterijski krvni tlak  $\geq 130/85$  mmHG ili uzimanje lijekova za povišene vrijednosti tlaka (antihipertenziva);
5. glukoza u krvi (GUK) natašte  $\geq 5.6$  mmol/L ili uzimanje lijekova za šećernu bolest (50).

U odnosu na NCEP/ATP III, u definiranju metaboličkog sindroma IDF ključnim elementom smatra abdominalnu pretilost. Abdominalnu pretilost IDF

određuje opsegom struka  $\geq 80$  cm za Europljanke i  $\geq 94$  cm za Europljanine, odnosno prema etnički specifičnim vrijednostima za druge grupe. Uz abdominalnu pretilost potrebne su još najmanje dvije od ovih osobina:

1. razina triglicerida u serumu  $\geq 1.7$  mmol/L ili uzimanje lijekova za povišene trigliceride u krvi;
2. razina HDL kolesterola u serumu  $< 1.29$  mmol/L u žena i  $< 1.03$  mmol/L u muškaraca ili uzimanje lijekova za niske vrijednosti HDL kolesterola;
3. sistolički arterijski tlak  $\geq 130$  mmHg ili dijastolički arterijski tlak  $\geq 85$  mmHg ili uzimanje lijekova za povišene vrijednosti tlaka;
4. glukoza u krvi (GUK) natašte  $\geq 5.6$  mmol/L ili predhodno dijagnosticirana šećerna bolest tipa 2 (ako su vrijednosti GUK-a natašte  $\geq 5.6$  mmol/L, preporučaju učiniti OGTT test, ali nije nužno za postavljanje dijagnoze sindroma) (3).

## EPIDEMIOLOGIJA

U Hrvatskoj je prevalencija metaboličkog sindroma u mladoj odrasloj populaciji (ispod 34 godine) ispod 1%, u dobnj skupini 35-64 godina 7.7% za muški spol i 9.9% za ženski spol, a u dobnj skupini 65 i više godina 15.2% za muški spol i 22.5% za ženski spol. Prevalencija je dobnj i spolno specifična. Učestalost metaboličkog sindroma raste s starošću populacije te je veća u svim dobnj skupinama kao i među ženama u odnosu na muškarce. U Hrvatskoj nisu utvrđene značajne razlike u prevalenciji metaboličkog sindroma prema regijama ili prema socioekonomskom statusu (136). Prevalencija metaboličkog sindroma u populaciji SAD-a iznosi 22%, uz značajnu dobnj podjelu, pa u dobi od 20 do 29 godina, ona iznosi 6.7%, a u dobi od 60 do 69 godina 43.5% (40). Prevalencija metaboličkog sindroma u SAD-u za razdoblje od 1988. do 1994. godine iznosila je 22%, a u razdoblju od 1999. do 2002. godine 34.5%, što pokazuje značajan porast učestalosti ovog sindroma među populacijom (38,40). Porast prevalencije metaboličkog sindroma zabilježen je u oba spola i veći je u žena u odnosu na muškarce (41). Metabolički sindrom i dijabetes melitus tip 2 smatrani su bolestima koji se pojavljuju isključivo u odrasloj dobi (147), ali danas su ovi poremećaji dijagnosticirani i u dječjoj dobi, a njihova sve ranija pojava vezuje se uz porast prevalencije pretilosti među mladima (137).

## FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK METABOLIČKOG SINDROMA

Pretilost, loše prehrambene navike, smanjena tjelesna aktivnost i genetska predispozicija za metabolički sindrom (roditelj oboljeli od metaboličkog sindroma) su čimbenici koji povećavaju rizik od razvoja ovog sindroma u pojedinca (29).

Prema Američkom nacionalnom istraživanju o zdravlju i prehrani pretilost je glavni rizični čimbenik za razvoj metaboličkog sindroma. Učestalost ovog sindroma među pretilim osobama iznosi 60% i značajno je veća u

odnosu na učestalost među osobama normalne tjelesne težine. Samo 5% osoba normalne tjelesne težine boluje od metaboličkog sindroma (104). Važna uloga pretilosti u razvoju metaboličkog sindroma vidljiva je iz Framingham Heart Study, koja pokazuje kako promjene u tjelesnoj težini utječu na rizik razvoja sindroma. Muškarci i žene koji su kroz period od 16 godina povećali svoju tjelesnu težinu za 2.25 kg ili više, imali su 20% veći rizik razvoja sindroma, a u žena je taj rizik bio veći za 37%. U osoba koje su smanjile tjelesnu težinu, smanjio se i rizik za razvoj sindroma pa su muškarci koji su u 16 godina smanjili tjelesnu težinu za 2.25 kg ili više, imali 48% manji rizik, a u žena je taj rizik bio manji za 40% (141). Učestalost pretilosti u populaciji značajno raste posljednjih godina, a zbog velikog utjecaja na razvoj metaboličkog sindroma, očekuje se i značajan porast učestalosti metaboličkog sindroma u bliskoj budućnosti (97).

Razina tjelesne aktivnosti je drugi čimbenik rizika koji ima značajan utjecaj na učestalost pojave metaboličkog sindroma u populaciji. Smanjena tjelesna aktivnost značajno povećava rizik razvoja sindroma i taj utjecaj izraženiji je među muškim spolom u odnosu na ženski (83,104).

Ostali rizični čimbenici rizika za razvoj metaboličkog sindroma su pozitivna obiteljska anamneza (najmanje jedan roditelj oboljeli od metaboličkog sindroma), pušenje cigareta, niski socioekonomski status, prehrana bogata ugljikohidratima, postmenopauza i uzimanje određenih vrsta lijekova (pojava sindroma izražena u slučaju uzimanja atipičnih antipsihotika) (82,103,104).

Tjelesnu aktivnost definiramo kao skup aktivnosti koje su planirane, strukturirane i čijim se ponavljanjem poboljšava i održava kardiorespiratorna djelotvornost i kapacitet te mišićna snaga i izdržljivost, a potrošnju energije mjerimo u kilokalorijama (16,111). Nadalje, tjelesna aktivnost povezana je s mnogim pozitivnim učincima na zdravlje koji uključuju smanjeni rizik razvoja kroničnih bolesti; pretilosti, kardiovaskularnog oboljenja, šećerne bolesti tipa 2, metaboličkog sindroma i raka (32,45,53,90,133). Kako bi se ostvarile takve koristi, preporuča se dnevna tjelesna aktivnost barem umjerenog intenziteta u iznosu od 30 min većinu dana u tjednu (57,106).

Brojne studije otkrivaju obrnuto proporcionalan odnos između tjelesne aktivnosti i pretilosti (18,145). Studija provedena u Japanu 1999./2000. godine na 400 muškaraca i 388 žena u dobi između 18-84 godine mjerila je tjelesnu aktivnost te stupanj pretilosti koji se definira kao BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>. Tjelesna aktivnost kategorizirala se s obzirom na intenzitet: na laganu, umjerenu i onu povećanog intenziteta. Rezultati su pokazali kako pretili pojedinci manje vremena provedu u umjerenim i teškim tjelesnim aktivnostima (145). Rezultati brojnih studija pokazuju kako povećana tjelesna aktivnost može smanjiti porast tjelesne težine i povećanje opsega struka u srednjoj dobi koji se povezuju sa starenjem (85,98,119,125).

## SMANJENA TJELESNA AKTIVNOST - RIZIČNI ČIMBENIK ZA RAZVOJ METABOLIČKOG SINDROMA

Smanjenu tjelesnu aktivnost definiramo kao nedostatak aktivnosti povećanog i srednjeg intenziteta (3-6 metaboličkih ekvivalenata, METs), lagana tjelesna aktivnost je ona koja zahtijeva (1,5-3 metabolička ekvivalenta, METs) dok je sjedilačko ponašanje ono za koje je potrebno manje od 1,5 metaboličkog ekvivalenta (131). Metabolički ekvivalent (MET) jedinica je koja se koristi za procjenu metaboličke aktivnosti (potrošnje kisika) tijekom tjelesne aktivnosti; jedan MET odgovara razini metabolizma u mirovanju i iznosi oko 3,5 mL O<sub>2</sub>/kg/min.

Cilj nedavno provedene studije bio je ispitati nezavisni i kombinirani utjecaj smanjene tjelesne aktivnosti i sjedilačkog ponašanja (npr. gledanje televizije) na mortalitet s obzirom na pojedine uzroke smrtnosti (92). U toj studiji ispitano je 240,819 odraslih Amerikanaca dobi između 50-71 godina koji nisu prijavili nikakvo tumorsko niti kardiorespiratorno oboljenje. Vrijeme provedeno u sjedilačkim navikama pozitivno je koreliralo sa mortalitetom, a sudjelovanje u umjerenom i povećanoj tjelesnoj aktivnosti nije u potpunosti ublažilo zdravstvene rizike povezane sa gledanjem TV-a. Među pojedincima koji su navodili visoke razine tjelesne aktivnosti (> 7 sati/tjedno), povećano gledanje TV-a (>= 7 sati/dan) ostalo je povezano s visokim rizikom ukupne smrtnosti i kardiovaskularne smrtnosti u usporedbi s onima koji TV nisu gledali često (manje od sat vremena dnevno) (92). Premalo vježbanja i puno sjedenja doprinose povećavanju rizika razvoja oboljenja i s tim vezane smrtnosti (56,88,93,122).

Smanjena tjelesna aktivnost dovodi do smanjene aktivnosti lipoprotein-lipaze i klirensa triglicerida (9), te reduciranog klirensa oralno uzete glukoze (55). Nadalje, sjedilačko ponašanje povećava inzulinsku rezistenciju i mikrovaskularnu disfunkciju u zdravih pojedinaca (55). Uvođenjem tjelesne aktivnosti može se povećati aktivnost lipoprotein-lipaze (56), a ona blagog intenziteta korisna je u prevenciji šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularnog oboljenja (59).

Koliko sjedilački način života negativno utječe na zdravlje, govori nam podatak da za svaka dodatna 2 sata u danu provedena pred TV-om vezana su uz 23 % povećanje pretilosti i 14 % povećanje rizika za razvoj dijabetesa (63). Za svaki dodatni sat proveden pred TV-om raste rizik za razvoj koronarne bolesti za čak 8 % (140).

## PATOFIZIOLOŠKA OSNOVA SINDROMA

U metaboličkom sindromu postoje dva glavna patofiziološka procesa: inzulinska rezistencija i povećana količina visceralnog masnog tkiva. Primaran proces u patogenezi sindroma između ova dva čimbenika nije utvrđen i njihovo razdvajanje nema veće praktično značenje (84). Visceralno masno tkivo je metabolički



aktivno i otpušta brojne čimbenike koji mogu izazvati i inzulinsku rezistenciju. Slobodne masne kiseline jedan su od tih čimbenika, a izazivaju inzulinsku rezistenciju direktnom blokadom inzulinskih receptora (84,121). Rezistencija je odgovorna za nastanak metaboličkih i hemodinamskih promjena (115). Beta stanice gušterače nastoje navladati hiperglikemiju u krvi, koja je posljedica smanjenog učinka inzulina na masne i mišićne stanice (inzulinska rezistencija), pojačanom sintezom i otpušanjem inzulina u krv. Kompenzatorna hiperinzulinemija (povećana koncentracija inzulina u krvi) rezultira pojačanim učinkom inzulina i poremećajima u onim tkivima koja su očuvala normalnu osjetljivost na inzulin (84).

Metabolički sindrom smatra se također proupalnim i protrombotskim stanjem. U krvi oboljelih osoba povišene su vrijednosti tumorskog faktora nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), fibrinogena, interleukina 6 (IL-6) i inhibitora aktivacije plazminogena 1 (PAI-1). Pretpostavlja se da ove citokine u cirkulaciju izlučuje visceralno masno tkivo te oni ostvaruju sistemske učinke (128). TNF- $\alpha$  i IL-6 djeluju na hepatocite koji sintetiziraju C-reaktivni protein (CRP) i fibrinogen, odgovore za upalno stanje (36). PAI-1 svojim učinkom ostvaruje sklonost osobe prema razvoju tromboza različitih krvnih žila (128).

## KLINIČKE MANIFESTACIJE SINDROMA

### Arterijska hipertenzija

Inzulin ostvaruje nekoliko učinaka na kardiovaskularni sustav: 1. uzrokuje širenje krvnih žila (vazodilataciju); 2. povećava apsorpciju natrija u bubregu; i 3. povećava aktivnost simpatičkog živčanog sustava. Pojava inzulinske rezistencije u sklopu metaboličkog sindroma izaziva poremećaje tih učinaka (29). Inzulin gubi vazodilatacijski učinak na krvne žile, a zadržava se učinak na bubrege i povećava apsorpcija natrija u bubregu. Povećani tonus krvnih žila (vazokonstrikcija) i povećana količina cirkulirajućeg volumena u krvnim žila su uzrok nastanka arterijske hipertenzije u metaboličkom sindromu (79,130). Učinak inzulina na autonomni živčani sustav je održan, stoga u hiperinzulinemiji nalazimo pojačanu aktivaciju simpatičkog dijela živčanog sustava što doprinosi porastu arterijskog tlaka (31). U patogenezi arterijske hipertenzije važne su i slobodne masne kiseline, jer njihova povećana koncentracija u krvi na krvnim žilama ostvaruje vazokonstrikcijski učinak i dodatno povećava arterijski tlak (132).

### Hiperglikemija

Povećana koncentracija glukoze u krvi posljedica je učinka inzulinske rezistencije na metabolizam ugljikohidrata. Inzulin u fiziološkim uvjetima stimulira ulazak glukoze u mišićne i masne stanice, a inhibira sintezu glukoze u stanicama jetre i bubrega. U metaboličkom sindromu, razvojem inzulinske rezistencije ti učinci su sve slabiji, odnosno potrebne su sve veće koncentracije inzulina kako bi se ostvario jednaki učinak (29). Gušterača kompenzira takvo stanje sve većom sintezom inzulina, ali takva kompenzatorna hiperinzulinemija i euglikemija (normalana koncentracija

glukoze u krvi) imaju svoja ograničenja. Prvi poremećaji u metabolizmu ugljikohidrata vidljivi su nakon obroka u obliku postprandijalnih hiperglikemija, jer je nakon obroka potrebno duže vrijeme kako bi glukoza ušla u mišićne i masne stanice. Poremećaj na razini  $\beta$ -stanica gušterače uzrokovat će smanjeno lučenje inzulina, a posljedica toga će biti hiperglikemija i razvoj šećerne bolesti (84,115). Slobodne masne kiseline smatraju se jednim od glavnih čimbenika koji smanjuje lučenje inzulina u gušterači. Produžena izloženost  $\beta$ -stanica gušterače povećanim koncentracijama slobodnih masnih kiselina u krvi, dovodi do promjena u signalnom putu za lučenje inzulina pod utjecajem koncentracije glukoze u krvi i rezultira smanjenom sekrecijom inzulina (144).

### Dislipidemija

U metaboličkom sindromu, često nailazimo i na poremećaje lipida poput povišenih vrijednosti triglicerida i/ili snižene vrijednosti lipoproteina velike gustoće (HDL) (50). Hipertrigliceridemija nastaje kao rezultat promjena u metabolizmu masti koji su posljedica patofizioloških procesa: 1. povišene koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi što povećava sintezu lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL-a) u jetri (86); 2. hiperinzulinemije koja pojačava fiziološki lipogeni učinak inzulina na jetru i dovodi do veće sinteze triglicerida stimulirajući transkripciju gena i aktivnost enzima uključenih u njihovu biosintezu (44); i 3. inzulinske rezistencije koja u perifernom tkivu, izraženije u masnom tkivu, smanjuje količinu lipoprotein lipaze, a time i razgradnju VLDL-a (30). Smanjena koncentracija HDL-a u krvi posljedica je hipertrigliceridemije koja mijenja sastav ovih lipoproteina. HDL-i promjenjenog sastava brže se odstranjuju iz krvi i smanjuje se njihova koncentracija (13,99). U osoba oboljelih od metaboličkog sindroma promjene zahvaćaju i LDL čestice, izmijenjen je njihov sastav i koncentracija u krvi (29).

## KLINIČKO ZNAČENJE SINDROMA

Osobe oboljele od metaboličkog sindroma imaju veći rizik razvoja drugih bolesti, a taj rizik je posebno izražen za šećernu bolest tip II i kardiovaskularne bolesti (51). Endokrinološko društvo u svojim smjernicama iz 2008. godine preporuča probir metaboličkog sindroma među svim osobama koje imaju jedan ili više rizičnih čimbenika za razvoj sindroma u intervalu od svake 3 godine. Probir bi trebao uključivati određivanje lipidograma i GUK-a natašte te mjerenje krvnog tlaka i opsega struka (116).

### Rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti

Metabolički sindrom uzrokuje povećani relativni rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti u rasponu od 1.53 do 2.18 (39,46,47). Prema istraživanju Meigs a suradnika iz 2006. godine, povećani rizik za kardiovaskularne bolesti posljedica je inzulinske rezistencije i prisutnosti grupe rizičnih čimbenika za kardiovaskularne bolesti u okviru metaboličkog sindroma (95). U osoba oboljelih od metaboličkog sindroma veća je učestalost razvoja asimptomatskih aterosklerotskih

promjena (subkliničkih kardiovaskularnih bolesti) i one imaju značajno veći rizik razvoja kliničkih značajnih i teških kardiovaskularnih bolesti (64). Iako osobe s metabolički sindromom imaju povećani rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti, pojedina istraživanja pokazuju da je postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma s ciljem identificiranja rizičnih osoba za kardiovaskularne bolesti neadekvatna metoda probira (29,124).

#### Rizik razvoja šećerne bolesti tip II

Brojna istraživanja pokazuju povezanost između metaboličkog sindroma i povećanog rizika za šećernu bolest tip II. Na temelju 16 kohortnih studija, relativni rizik razvoja šećerne bolesti tip II u osobe oboljele od metaboličkog sindroma se kreće u rasponu od 3.53 do 5.17, ovisno o definiciji metaboličkog sindroma koja se koristi (43,14).

Metabolički sindrom je povezan s povećanim rizikom za razvoj drugih bolesti kao što su: masne promjene jetre, fibroze i ciroze jetre, hepatocelularnog karcinoma, intrahepatalnog kolangiokarcinoma, kronične bubrežne bolesti, sindroma policističnih jajnika, opstruktivne apneje u spavanju, hiperuricemije, gihta, smanjene kognitivne sposobnosti u starijih osoba i vaskularne demencije (19,20,21,65,91,105,113,138,143).

#### LIJEČENJE

Prevenција i liječenje metaboličkog sindroma u kliničkoj praksi usmjereni su na promjene životnog stila koje djeluju na vodeće uzročne čimbenike. Promjene životnog stila podrazumjevaju niz mjera kojima se nastoji smanjiti povećana tjelesna masa i povećati razina tjelesne aktivnosti (50,116). Podaci iz kliničkih studija pokazuju značajno veći učinak promjena životnog stila na smanjenje rizika razvoja šećerne bolesti tip II u odnosu na smanjenje rizika uz primjenu metformina (76).

Smanjenje tjelesne težine je glavni terapijski cilj koji se nastoji postići kroz promjene životnog stila oboljelih od metaboličkog sindroma (87). Prema smjernicama, smanjenje tjelesne težine najbolje se postiže multimodalnim pristupom koji uključuje promjene u prehrani i tjelesnoj aktivnosti (50,116,114). Oboljelima od metaboličkog sindroma preporuča se jedan od sljedećih načina prehrane: 1. mediteranski (71); 2. DASH prehrana (6); i prehrana s niskim glikemijskim indeksom (94). Mediteranski tip prehrane znači veći udio cjelovitih žitarica, voća, posebno orašastog, povrća i maslinovog ulja u dnevnim obrocima (34). DASH (eng. Dietary Approaches to Stop Hypertension) prehranom ograničen je dnevni unos natrija na 2400 mg, smanjen ukupni kolorijski unos i udio zasićenih masti, ukupnih masti i kolesterola, a povećan unos voća, povrća, cjelovitih žitarica i nezasićenih masti (6). Prehrana sa niskim glikemijskim indeksom podrazumjeva obroke sastavljene od namirnica koje sadrže mnogo biljnih vlakana, cjelovitih žitarica, voća bogatog vlaknima i drugih prehrambenih sastojaka niskog glikemijskog indeksa (94).

Liposukcija je razmatrana kao potencijalna metoda liječenja metaboličkih poremećaja u pretilih osoba, ali

kiruško uklanjanje nakupina masnog tkiva nema utjecaja na metaboličke poremećaje (75).

U slučaju da unatoč promjenama životnog stila metaboličke abnormalnosti u sklopu ovog sindroma perzistiraju, preporuča se terapijski pristup rizičnim čimbenicima za kardiovaskularne bolesti (50,116) i uvođenje terapije metforminom u oboljelih u kojih su ispunjeni kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti tip II (100). Terapijski pristup rizičnim čimbenicima za kardiovaskularne bolesti provodi se ili prema Smjernicama Europskog kardiološkog društva 2012. godine ili prema Smjernicama Američkog kardiološkog društva iz 2012. godine, a uključuje liječenje hipertenzije i dislipidemije, kontrolu glikemije i prestanak pušenja (107,108). Smjernice Američkog društva za dijabetes i Europskog udruženja za istraživanje dijabetesa iz 2012. godine temelj su kliničkog pristupa u liječenju šećerne bolesti tip II (100).

#### POVEĆANJE TJELESNE AKTIVNOSTI - METODA LIJEČENJA METABOLIČKOG SINDROMA

Tjelesna aktivnost smatra se važnim faktorom za prevenciju kardiovaskularnih oboljenja i kao takva smanjuje rizik razvoja metaboličkog sindroma. Mnoge studije ukazuju na obrnuto proporcionalan odnos između količine tjelesne aktivnosti i metaboličkog sindroma (33,42,53,66,80,81,83,146). Smjernice Američkog društva za sportsku medicinu preporučuju umjerenu tjelesnu aktivnost u iznosu najmanje 150 minuta tjedno u svrhu poboljšanja zdravlja u pretilih pojedinaca (27).

Najmanja prevalencija metaboličkog sindroma je u pojedinaca koji redovito vježbaju (više od dva sata tjedno) visokim intenzitetom, dok svakodnevne aktivnosti poput hodanja i bicikliranja nemaju dodatnog utjecaja (53). Svega nekoliko studija bavilo se istraživanjem pozitivnog utjecaja treninga snage na prevenciju metaboličkog sindroma (5,69,70). Mnoga istraživanja potvrdila su povoljan utjecaj aerobnog i treninga snage na komponente metaboličkog sindroma kao što su abdominalna pretilost, krvni tlak, lipidi i inzulinska rezistencija (15,72,127).

#### Utjecaj tjelesne aktivnosti na krvni tlak

Opće je poznata činjenica da tjelesna aktivnost smanjuje krvni tlak (35,139). Aktivnosti poput plivanja imaju hipotenzivan utjecaj, a to postižu poboljšanjem osjetljivosti aortnih baroreceptora što dovodi do kvalitetnije regulacije krvnog tlaka (102). Drugi mehanizmi uključuju smanjenje perifernog otpora koje se postiže vazodilatacijom (102). Povećana razina inzulina važan je faktor u razvoju hipertenzije; stoga mjere kojima se smanjuje inzulinska rezistencija korisne su u smanjenju krvnog tlaka (58). Meta-analiza 72 kliničke studije otkriva da vježbanje u hipertoničara dovodi do smanjenja sistoličkoga krvnog tlaka u prosjeku za 6.9 mmHg u odnosu na normotenzivnu skupinu gdje je smanjenje iznosi svega 1.9 mmHg (35). Aerobni trening smanjuje i sistolički i dijastolički tlak (139). U pacijenata s šećernom bolešću u sniženju krvnog tlaka učinkoviti su aerobni trening kao i trening snage (8). Vježbanjem se

smanjuje krvni tlak u 76-81 % hipertoničara, a aerobne aktivnosti niskog intenziteta (<70 % VO<sub>2</sub>max) efikasnije su u snižavanju sistoličkog krvnog tlaka u odnosu na vježbe visokog intenziteta (>70 % VO<sub>2</sub>max) (52). Smanjenje krvnog tlaka, postignuto vježbanjem, odgovorni su neurohumoralni i vaskularni mehanizmi kao i smanjenje razine katekolamina i ukupnog perifernog otpora, poboljšanje inzulinske osjetljivosti i promjene u koncentraciji vazokonstriktora i vazodilatatora (109,25).

#### Utjecaj tjelesne aktivnosti na lipidogram

Koncentracije LDL-a i apolipoproteina B povezivale su se sa razvojem koronare bolesti i s tim povezanim kardiovaskularnim zbivanjima. Brojna istraživanja pokazuju da tjelesna aktivnost poboljšava lipidogram (78), smanjuje vrijednost apolipoproteina B (60), povećava razinu HDL-a (77) i mijenja kompoziciju LDL čestice (54). Svakodnevno vježbanje ima važan utjecaj na koncentraciju pojedinih frakcija LDL čestice; prvenstveno smanjujući koncentraciju malih LDL čestica i povećavajući prosječnu veličinu LDL čestice (78). Redovitim vježbanjem umjerenog intenziteta povećava se koncentracija HDL i smanjuje koncentracija triglicerida, čak i odsustvu gubitka suvišnih kilograma (15).

Cilj nedavno provedene pilot studije bio je usporediti odnos vježbanja umjerenog intenziteta (70 % maksimalne srčane frekvencije) i aerobnog intervalnog treninga visokog intenziteta (90 % maksimalne srčane frekvencije) na varijable vezane uz kardiovaskularnu funkciju i prognozu kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. Aerobni intervalni trening je poboljšao endotelnu funkciju i inzulinsku signalizaciju u masnom i mišićnom tkivu u odnosu na vježbanje umjerenog intenziteta, dok su oba modaliteta vježbanja podjednako uspješna u snižavanju krvnog tlaka i prekomjerne tjelesne težine (129).

Meta-analiza koja je nedavno publicirana pokazala je da se treningom snage ukupni kolesterol smanjuje za 2.7 %, LDL za 4.6 %, trigliceridi za 6.4%, dok se HDL povećava za 1.4% (73).

Jedno istraživanje bavilo se odnosom treninga snage i aerobnog treninga izdržljivosti na metaboličke komponente u ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2 (17). Poboljšanje lipidograma zamijećeno je u pojedinaca koji su 4 mjeseca vježbali trening snage, dok je utjecaj treninga izdržljivosti bio tek umjeren. U skupini koja je izvodila vježbe snage zamijećena je značajna redukcija koncentracije triglicerida (sa 229 +/-25 mg/dL na 150 +/-15 mg/dL), ukupnog kolesterola (sa 207 +/-8 mg/dL na 184 +/-7 mg/dL) i LDL kolesterola

(sa 120 +/-8 mg/dL na 106 +/- 8 mg/dL). Zabilježen je značajan rast koncentracije HDL kolesterola (sa 43 +/-3 mg/dL na 48 +/-2 mg/dL). Ova pozitivna alternacija u lipidogramu objašnjava se promjenama u tjelesnoj kompoziciji do koje dolazi uslijed vježbanja treninga snage.

#### Tjelesna aktivnost i inzulinska rezistencija

Tjelesna aktivnost pozitivno djeluje na smanjenje inzulinske rezistencije, kao i na sve ostale komponente metaboličkog sindroma. (4).

The Finnish Diabetes Prevention Study ukazuje na 58% manju incidenciju šećerne bolesti tip 2 u razdoblju kroz 4 godine u onih sudionika koji su vježbali u prosjeku 30 minuta na dan umjerenim intenzitetom u odnosu na kontrolu (133).

Vježbanje je jedan od glavnih medijatora glikemijske kontrole i u zdravih pojedinaca koji ne boluju od dijabetesa (96). Jedna serija vježbi može bitno smanjiti prevalenciju hiperglikemije u sljedeća 24 sata (135). Koristan utjecaj u regulaciji glikemije vidljiv je i za trening snage i za aerobni trening ta za njihovu kombinaciju (17,22). Mehanizmi koji do toga dovode su kompleksni i uključuju poboljšanje inzulinske osjetljivosti (142), povećanje broja i funkcije mišićnih GLUT4 transportera (61), poboljšanje endotelne funkcije i mikrocirkulacije (23). Iako tjelesna aktivnost bilo kojeg intenziteta generalno povećava unos cirkulirajuće glukoze i stimulira oksidaciju masti, intenzivnija aktivnost više povećava inzulinski odgovor na dulje vrijeme (7). Prema tome, intenzitet vježbanja je važniji od duljine vježbanja u poboljšanju inzulinske osjetljivosti (11,120).

Bolesnicima s dijabetesom i predijabetesom preporučuje se 210 minuta tjedno vježbanja umjerenim intenzitetom ili 125 minuta tjedno vježbanja povećanim intenzitetom (62).

Mnoge studije bave se proučavanjem inzulinskih signalnih puteva iz bioptičkih materijala mišića koji predstavlja najvažnije ciljno tkivo inzulinskog djelovanja. Mehanizmi kojima aerobna aktivnost povećava inzulinsku osjetljivost uključuju; promjene u načinu skladištenja glikogena kao odgovor na inzulini, tj. povećanje aktivnosti glikogen sintaze za 33%, promjene u inzulini signalnim proteinima i povećanje GLUT4 i GLUT4 vezikularnog proteina (28).

Trening snage može poboljšati glikemijsku kontrolu i inzulinsku osjetljivost čak i više nego aerobni trening (17). To je posljedica povećanja mišićne mase do koje dolazi kao rezultat vježbanja i povećanja GLUT4 mišićnih transportera i njihove ekspresije na membranama koja ovisi o volumenu mišićnih vlakana (48). Nadalje, trening snage povezuje se sa smanjenjem visceralnog masnog tkiva i povećanjem mišićne mase (26). Smanjenje prekomjerne tjelesne težine učinkovito je i u sniženju koncentracije proinflammatoryh molekula kao što su TNF  $\alpha$ , IL-6, CRP (37).

Aerobni trening, trening snage kao i njihova kombinacija dovodi do redukcije HbA<sub>1c</sub> za 0.67% kroz 12 tjedana vježbanja (134). To nije zanemarajući podatak s obzirom da se zna da povećanje HbA<sub>1c</sub> za 1% povećava rizik smrtnosti za 28% (74), dok održavanje HbA<sub>1c</sub> u približno normalnim vrijednostima ispod 6 % i dalje predstavlja mogućnost razvoja infarkta miokarda i mikrovaskularnih komplikacija (89).

#### Tjelesna aktivnost i prekomjerna tjelesna težina

Biološki mehanizmi pomoću kojih tjelesna aktivnost prevenira debljanje raznovrsni su i uključuju povećanje energijske potrošnje, smanjenje masnog tkiva, očuvanje mišićne mase i intenziteta bazalnog metabolizma, a ti učinci ovisi o vrsti i intenzitetu tjelesne aktivnosti (126).

Brojna istraživanja pokazuju da se vježbanjem čak i u odsustvu kalorijske restrikcije i gubitka suvišnih kilograma postiže smanjenje visceralnog masnog tkiva kao i smanjenje inzulinske rezistencije (118). Druga studija je uspoređivala učinke vježbanja različitog trajanja (1000 kcal/tjedno u odnosu na 2000 kcal/tjedno) i intenziteta (umjerenog u odnosu na povećan) na 12 mjesecni gubitak tjelesne težine. Nakon godinu dana od intervencije gubitak tjelesne težine bio je podjednak u sve četiri grupe i iznosio je približno 6 kg, krećući se od prosječno 6.3 u skupini koja je vježbala umjerenim intenzitetom i umjerenog trajanja do prosječno 8.9 kilograma u skupini koja je vježbala dulje povećanim intenzitetom (68).

Intenzivnim vježbanjem ne samo da se stimulira energijska potrošnja, nego se potiče i lipidna oksidacija kroz dulji vremenski period (10). Trening snage stimulira povećan metabolički obrat mišićnih proteina (110) i uzrokuje mikrotraumu koja zahtijeva veću količinu energije za proces mišićnog oporavka koji može potrajati i do 6 dana nakon treninga (1). Ispitivanja su pokazala kako pojedinci s više intra-abdominalnog masnog tkiva imaju smanjenu inzulinsku osjetljivost, povećanu koncentraciju LDL-a i smanjenu koncentraciju HDL frakcije (101).

Podaci ukazuju kako je aerobni trening, koji se izvodi čak i ispod razine preporuka za tretman pretilosti, efikasan u smanjenju visceralne (intra-abdominalne) masti dok se treningom snage nije postigla značajnija redukcija (67). Visoko intenzitetna aktivnost povećava potrošnju masti do koje dolazi zbog povećanog otpuštanja hormona rasta (112). Naposljetku, program vježbanja umjerenog intenziteta sastavljen prema preporukama Centers for Disease Control/American College of Sports Medicine (CDC/ACSM) koristan je u redukciji visceralnog, potkožnog i ukupnog abdominalnog masnog tkiva čak i bez promjena kalorijskog unosa (123).

## ZAKLJUČAK

Brojna istraživanja su pokazala da vježbanje blagog do umjerenog intenziteta ima korisne učinke na sve komponente metaboličkog sindroma. Epidemiološke studije pokazuju da redovita tjelesna aktivnost prevenira pojavu šećerne bolesti tip 2 te kardiovaskularnih bolesti, te na taj način djeluje na smanjenje ukupnog mortaliteta.

Redovito vježbanje djeluje na smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, a povezuje se i s poboljšanjem lipidnog profila povećavajući razinu HDL-a kolesterola i smanjenjem inzulinske rezistencije.



## Literatura

1. Ahtiainen JP, Lehti M, Hulmi JJ et al. Recovery after heavy resistance exercise and skeletal muscle androgen receptor and insulin-like growth factor-I isoform expression in strength trained men. *J Strength Cond Res* 2011; 25: 767–77.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
4. Amati F, Dube JJ, Cohen PM et al. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. *Diabetes Care* 2009; 32: 1547–49.
5. Atlantis E, Martin SA, Haren MT et al. Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome. *Metabolism* 2009; 58: 1013–22.
6. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A et al. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 2823-31.
7. Bajpeyi S, Tanner CJ, Slentz CA et al. Effect of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation. *J Appl Physiol* (1985) 2009; 106: 1079–1085.
8. Balducci S, Zanuso S, Fernando F et al. Physical activity/exercise training in type 2 diabetes. The role of the Italian Diabetes and Exercise Study. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 1: 29-33.
9. Bey L, Hamilton MT Suppression of skeletal muscle lipoprotein lipase activity during physical inactivity: a molecular reason to maintain daily low-intensity activity. *J Physiol* 2003; 551: 673-82.
10. Bielinski R, Schutz Y i Jéquier E Energy metabolism during postexercise recovery in man. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 69-82.
11. Boule NG, Kenny GP, Haddad E et al. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46: 1071–81.
12. Brennan AM, Sweeney L, Mantzoros CS The Metabolic Syndrome. U: Regensteiner JG, Reusch JEB, Stewart KJ, Veves A ur. *Diabetes and Exercise*, Springer 2009; 69-81.
13. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL Increased apo A-I and apo AII fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1991; 87: 536–44.
14. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ et al. The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study. *J Intern Med* 2008; 264: 177-86.
15. Carroll S, Dudfield M What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med* 2004; 34: 371-418.
16. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; 100: 126-31.
17. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1527–33.
18. Chan CB, Spangler E, Valcour J et al. Cross-sectional relationship of pedometer-determined ambulatory activity to indicators of health. *Obes Res* 2003; 11: 1563-70.
19. Chen J, Muntner P, Hamm LL The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-74.
20. Choi HK, Ford ES Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120: 442-7.
21. Choi HK, Ford ES, Li C et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 109-15.
22. Church TS, Blair SN, Coreham S et al. Effects of aerobic and resistance training on Hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2253–62.
23. Cohen ND, Dunstan DW, Robinson C et al. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 405–11.
24. Cook NR, Cohen J, Hebert PR et al. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995; 155: 701-9.
25. Cornelissen VA, Fagard RH Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23: 251–9.
26. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A et al. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2977–82.
27. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM et al. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 459-71.
28. Ebeling P, Bourey R, Koranyi L et al. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase activity. *J Clin Invest* 1993; 92: 1623–31.
29. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ The Metabolic



- syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
30. Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19 (suppl 1): S16-S21.
  31. Egan BM Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 247-54.
  32. Ekelund U, Besson H, Luan J et al. Physical activity and gain in abdominal adiposity and body weight: prospective cohort study in 288, 498 men and women. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 826-35.
  33. Ekelund U, Brage S, Franks P et al. Physical activity energy expenditure predicts progression toward the metabolic syndrome independently of aerobic fitness in middle-aged healthy Caucasians: the Medical Research Council Ely Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 1195-200.
  34. Esposito K, Marfella R, Ciotola M et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440-6.
  35. Fagard RH, Cornelissen VA Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 12-17.
  36. Fernandez-Real JM, Ricart W Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278-301.
  37. Fisher G, Hyatt TC, Hunter GR et al. Effect of diet with and without exercise training on markers of inflammation and fat distribution in overweight women. *Obesity* 2011; 19: 1131-6.
  38. Ford ES Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745-9.
  39. Ford ES Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-78.
  40. Ford ES, Giles WH, Dietz WH Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
  41. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-9.
  42. Ford ES, Kohl HW, Mokdad AH et al. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res* 2005; 13: 608-14.
  43. Ford ES, Li C, Sattar N Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008; 31: 1898-904.
  44. Foufelle F, Ferre P New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem J* 2002; 366: 377-91.
  45. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2593-604.
  46. Galassi A, Reynolds K, He J Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-9.
  47. Gami AS, Witt BJ, Howard DE et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
  48. Gaster M, Vach W, Beck-Nielsen H et al. GLUT4 expression at the plasma membrane is related to fibre volume in human skeletal muscle fibres. *APMIS* 2002; 110: 611-19.
  49. Grundy SM, Brewer HB jr, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
  50. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
  51. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551-6.
  52. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000; 30: 193-206.
  53. Hahn V, Halle M, Schmidt-Trucksäss A et al. Physical activity and the metabolic syndrome in elderly German men and women. Results from the population-based KORA-survey. *Diabetes Care* 2009; 32: 511-3.
  54. Halle M, Berg A, König D et al. Differences in the concentration and composition of low-density lipoprotein subfraction particles between sedentary and trained hypercholesterolemic men. *Metabolism* 1997; 46: 186-91.
  55. Hamburg NM, McMackin CJ, Huang AL et al. Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2650-6.
  56. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007; 56: 2655-67.
  57. Haskell WL, Lee IM, Pate RR et al. Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1081-93.
  58. He J, Klag MJ, Caballero B et al. Plasma insulin levels and incidence of hypertension in African Americans and whites. *Arch Intern Med* 1999; 159: 498-503.
  59. Healy GN, Dunstan DW, Salmon E et al. Objectively

- measured light-intensity physical activity is independent associated with 2-h plasma glucose. *Diabetes Care* 2007; 30: 1384-9.
60. Holme I, Hostmark AT, Anderssen SA ApoB but not LDL-cholesterol is reduced by exercise training in overweight healthy men. Results from the 1-year randomized Oslo Diet and Exercise Study. *J Intern Med* 2007; 262: 235-43.
  61. Holten MK, Zacho M, Gaster M et al. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 294-305.
  62. Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB et al. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from Exercise and Sport Science Australia. *J Sci Med Sport* 2012; 15: 25-31.
  63. Hu FB, Li TY, Colditz GA et al. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003; 289: 1785-91.
  64. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 1718-26.
  65. Ip MS, Lam B, Ng MM et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-6.
  66. Irwin ML, Ainsworth BE, Mayer-Davis EJ et al. Physical activity and the metabolic syndrome in a tri-ethnic sample of women. *Obes Res* 2002; 10: 1030-7.
  67. Ismail I, Keating SE, Baker MK et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev* 2012; 13: 68-91.
  68. Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI et al. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1323-30.
  69. Jurca R, LaMonte MJ, Barlow CE et al. Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 1849-55.
  70. Jurca R, LaMonte MJ, Church TS et al. Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 1301-7.
  71. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1299-313.
  72. Katzmarzyk PT, Lear SA Physical activity for obese individuals: a systematic review of effects on chronic disease risk factors. *Obes Rev* 2012; 13: 95-105.
  73. Kelley GA, Kelley KS Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a metaanalysis of randomized trials. *Prev Med* 2009; 48: 9-19.
  74. Khaw KT, Wareham N, Luben R et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 15-8.
  75. Klein S, Fontana L, Young VL et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2549-57.
  76. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
  77. Kokkinos PF, Holland JC, Narayan P et al. Miles run per week and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy, middle-aged men. A dose-response relationship. *Arch Intern Med* 1995; 155: 415-20.
  78. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483-92.
  79. Kuroda S, Uzu T, Fujii T et al. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 257-62.
  80. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT et al. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25: 1612-8.
  81. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1279-86.
  82. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1273-6.
  83. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R et al. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation* 2005; 112: 505-12.
  84. Smirčić-Duvnjak L Patofiziologija metaboličkog sindroma. *Medicus* 2004; 13: 15-25.
  85. Leskinen T, Sipilä S, Alen M et al. Leisuretime physical activity and high-risk fat: a longitudinal population-based twin study. *Int J Obes* 2009; 33: 1211-8.
  86. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW et al. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995; 95: 158-66.
  87. Magkos F, Yannakoulia M, Chan JL et al. Management of the metabolic syndrome and type 2 diabetes through lifestyle modification. *Annu Rev Nutr* 2009; 29: 223-56.
  88. Manini TM, Everhart JE, Patel KV et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA* 2006; 296: 171-9.
  89. Manley S Haemoglobin A1c-marker for complications of type 2 diabetes: the experience

- from the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1182–90.
90. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002; 347: 716–25.
  91. Marceau P, Biron S, Hould FS et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 199; 84: 1513–7.
  92. Matthews CE, George SM, Moore SC et al. Amount of time spent in sedentary behaviors and causespecific mortality in US adults. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 437–45.
  93. Matthews CE, Jurj AL, Shu XO et al. Influence of exercise, walking, cycling, and overall nonexercise physical activity on mortality in Chinese women. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1343–50.
  94. McKeown NM, Meigs JB, Liu S et al. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27: 538–46.
  95. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2906–12.
  96. Mikus CR, Oberlin DJ, Libla JL et al. Lowering physical activity impairs glycemic control in healthy volunteers. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 225–31.
  97. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998. *JAMA* 1999; 282: 1519–22.
  98. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011; 364: 2392–404.
  99. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1819–28.
  100. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963–72.
  101. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes* 2003; 52: 172–9.
  102. Nualnim N, Parkhurst K, Dhindsa M et al. Effects of swimming training on blood pressure and vascular function in adults >50 years of age. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1005–10
  103. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J et al. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 775–80.
  104. Park YW, Zhu S, Palaniappan L et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427–36.
  105. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 517–27.
  106. Pate RR, Pratt M, Blair SN et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273: 402–7.
  107. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106: 388–91.
  108. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2012; 19: 403–88.
  109. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R et al. American College of Sports Medicine position stand: exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 533–53.
  110. Phillips SM, Tipton KD, Aarsland A et al. Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *Am J Physiol* 1997; 273: E99–E107.
  111. Powell KE, Paluch AE, Blair SN Physical activity for health: What kind? How much? How intense? On top of what? *Annu Rev Public Health* 2011; 32: 349–65.
  112. Pritzlaff CJ, Wideman L, Blumer J et al. Catecholamine release, growth hormone secretion, and energy expenditure during exercise vs. recovery in men. *J Appl Physiol* 2000; 89: 937–46.
  113. Raffaitin C, Gin H, Empana JP et al. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 169–74.
  114. Reaven G, Segal K, Hauptman J et al. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2001; 87: 827–31.
  115. Reaven GM Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75: 473–86.
  116. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3671–89.
  117. Ross R, Dagnone D, Jones PJ et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-



- induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. *Ann Intern Med* 2000; 133: 92-103.
118. Ross R, Janssen I, Dawson J et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res* 2004; 12: 789-98.
  119. Schmitz KH, Jacobs DR, Leon AS et al. Physical activity and body weight: associations over ten years in the CARDIA study. Coronary artery risk development in young adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1475-87.
  120. Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF et al. Effects of endurance training on glucose tolerance and plasma lipid levels in older men and women. *JAMA* 1984; 252: 645-9.
  121. Shirai K Obesity as the Core of the Metabolic Syndrome and the Management of Coronary Heart Disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 295-304.
  122. Singer RB Mortality in older adults in relation to daily activity energy expenditure. *J Insur Med* 2008; 40: 38-43
  123. Slentz CA, Aiken LB, Houmard JA et al. Inactivity, exercise, and visceral fat. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1613-8.
  124. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-81.
  125. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 912-22.
  126. Strasser B Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2013; 1281: 141-59.
  127. Strasser B, Siebert U, Schobersberger W Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome. A systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Med* 2010; 40: 397-415.
  128. Sutherland J, McKinnley B, Eckel RH The Metabolic Syndrome and Inflammation. *Metabolic Syndr Rel Disord* 2004; 2: 82-104.
  129. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O et al. Aerobic Interval Training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome. A pilot study. *Circulation* 2008; 118: 346-54.
  130. Tooke JE, Hannemann MM Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000; 247: 425-31.
  131. Tremblay MS, Colley RC, Saunders TJ et al. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010; 35: 725-40.
  132. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa J et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003; 52: 2882-7.
  133. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyles among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
  134. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305: 1790-9.
  135. Van Dijk JW, Manders RJ, Tummers K et al. Both resistance- and endurance-type exercise reduce the prevalence of hyperglycemia in individuals with impaired glucose tolerance and in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2012; 55: 1273-82.
  136. Vuletić S, Kern J, Ivanković D et al. Metabolički sindrom u populaciji Hrvatske-kardiovaskularna multirizičnost. *Acta Med Croatica* 2007; 61: 239-43.
  137. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74.
  138. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S et al. Metabolic Syndrome Increases the Risk of Primary Liver Cancer in the United States: A Study in the SEER-Medicare Database. *Hepatology* 2011; 54: 463-71.
  139. Whelton SP, Chin A, Xin X et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493-503.
  140. Wijndaele K, Brage S, Besson H et al. Television viewing and incident cardiovascular disease: prospective associations and mediation analysis in the EPIC Norfolk Study. *PLoS One* 2011; 6: e20058
  141. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-9.
  142. Winnick JJ, Sherman WM, Habash DL et al. Short-term aerobic exercise training in obese humans with type 2 diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 771-8.
  143. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K et al. The Metabolic Syndrome, Inflammation, and Risk of Cognitive Decline. *JAMA* 2004; 292: 2237-42.
  144. Yaney GC, Corkey BE Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2003; 46: 1297-312.
  145. Yoshioka M, Ayabe M, Yahiro T et al. Long-period accelerometer monitoring shows the role of physical activity in overweight and obesity. *Int J Obes* 2005; 29: 502-8.
  146. Zhu S, St-Onge M, Heshka S et al. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism* 2004; 53: 1503-11.
  147. Zimmet P, Albert KG, Shaw J Global and societal implications of diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-7.