



EFFECTS OF WEIGHT LOSS ON METABOLIC SYNDROME IN SEVERELY OBESE MEN WITHOUT DIABETES

EFEKTI REDUKCIJE TELESNE MASE NA METABOLIČKI SINDROM U IZRAZITO GOJAZNIH MUŠKARACA BEZ ŠEĆERNE BOLESTI

Aleksandra Dmitrović¹, Luka Jovanović¹, Milina Tančić-Gajić^{1,2}

¹Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Srbija

²Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Correspondence: aleksandradm6@gmail.com

Abstract

Introduction: Obesity is a chronic metabolic disease, characterized by an increased accumulation of fat in adipose tissue, to the extent that damages health and leads to the development of numerous complications. The increasing distribution of obesity has caused a large increase in the incidence of metabolic syndrome. Metabolic syndrome comprises a set of related risk factors for cardiovascular diseases and type 2 diabetes. The basis of therapeutic modalities of obesity make diet, exercise and lifestyle changes.

Aim: To assess the effect of reduction of body weight, performed by therapeutic lifestyle intervention, in the sample of extremely obese men without diabetes, on components of the metabolic syndrome and metabolic syndrome itself.

Material and methods: Prospective study included 38 extremely obese men (mean age 41.68 ± 11.93 years, mean weight 142.08 ± 20.11kg, mean BMI 45.90 ± 5.65kg / m²). Anthropometric parameters and blood samples for biochemical analysis were measured before and after the reduction of body weight using therapeutic program, which included a very low calorie diet (VLCD) and low calorie diet (LCD) with physical activity. The relationship between variables was tested by Student's t-test and Wilcoxon's rank-sum test.

Results: Highly statistically significant reduction was found in waist circumference, systolic and diastolic blood pressure and triglyceride levels (p < 0.001), while increased HDL and reduced fasting glucose levels were statistically significant (p < 0.05). Before the diet, 63% of the extremely obese subjects had a diagnosis of the metabolic syndrome, while after the reduction of the body weight by conventional manner, the percentage of subjects with metabolic syndrome was 18% (p < 0.001).

Conclusion: Weight loss after comprehensive lifestyle management in extremely obese men without diabetes improves all parameters of the metabolic syndrome and metabolic syndrome itself.

Keywords:

metabolic syndrome, body weight, dietary regimen

Sažetak

Uvod: Gojaznost predstavlja hronično metaboličko oboljenje, koje se odlikuje povećanim nakupljanjem masti u masnom tkivu, u meri u kojoj oštećuje zdravlje i dovodi do razvoja brojnih komplikacija. Sve veća zastupljenost gojaznosti uslovlja je veliki porast incidence metaboličkog sindroma. Metabolički sindrom obuhvata skup povezanih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti i dijabetes melitus tipa 2. Osnovu terapijskih modaliteta gojaznosti čine dijeta, fizička aktivnost i promena stila života.

Cilj rada: Ispitivanje uticaja redukcije telesne težine, higijensko-dijetetskim režimom, u uzorku izrazito gojaznih muškaraca bez šećerne bolesti, na komponente metaboličkog sindroma i metabolički sindrom kao celinu.

Materijal i metode: U prospektivnu studiju bila su uključena 38 izrazito gojazna muškarca (prosečne starosti 41.68 ± 11.93 godina, prosečne težine 142.08 ± 20.11 kg, prosečnog BMI 45.90 ± 5.65 kg/m²) kojima su mereni antropometrijski parametri i uzimani uzorci krvi za biohemijske analize pre i nakon redukcije telesne težine higijensko-dijetetskim režimom, koji se sastojao od primene veoma nisko kalorijske dijeta (VLCD) i nisko kalorijske dijeta (LCD) uz fizičku aktivnost. Povezanost varijabli je ispitana uz pomoć Studentovog t-testa i Wilcoxon-ovog testa sume rangova.

Rezultati: Primenjeni higijensko-dijetetski režim doveo je do visoko statistički značajnog smanjenja vrednosti obima struka, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i vrednosti triglicerida ($p < 0.001$), kao i statistički značajnog povećanja vrednosti HDL-a i sniženja vrednosti glikemije našte ($p < 0.05$). Pre dijeta, 63% izrazito gojaznih ispitanika je imalo dijagnozu metaboličkog sindroma, a nakon redukcije telesne težine konvencionalnim putem, zastupljenost metaboličkog sindroma je snižena na 18% ($p < 0.001$).

Zaključak: Redukcija telesne težine izrazito gojaznih muškaraca bez šećerne bolesti, nakon sprovedenog higijensko-dijetetskog režima (VLCD i LCD sa povećanom svakodnevnom fizičkom aktivnošću) dovodi do smanjenja zastupljenosti svih parametara metaboličkog sindroma i metaboličkog sindroma kao celine.

Ključne reči:

metabolički sindrom, telesna težina, dijetetski režim

Uvod

Gojaznost je rastući zdravstveni problem kako ekonomski razvijenih zemalja tako i zemalja u razvoju (1). Gojaznost je hronično metaboličko oboljenje koje se odlikuje abnormalnim ili povećanim nakupljanjem masti u masnom tkivu u meri u kojoj oštećuje zdravlje i dovodi do razvoja brojnih komplikacija (2). Radi postavljanja dijagnoze i klasifikacije gojaznosti u kliničke i epidemiološke svrhe se koristi indeks telesne mase (*Body mass index* - BMI), koji predstavlja količnik telesne mase (TT) i kvadrata telesne visine (TV) izražen u kg/m². Osobe sa BMI većim od 30 kg/m² su gojazne, sa BMI većim od 35 kg/m² su izrazito gojazne a sa BMI većim od 40 kg/m² su ekstremno gojazne (3).

Organizam se kroz vreme menjao i prilagođavao da može efikasno da skladišti energiju za potrebe u periodima gladovanja. Međutim, navike i način života se menjaju brže od čovekovog organizma koji je određen da bude štedljiv. Novija istraživanja dokazala su da povećan kalorijski unos ima značajniju ulogu od fizičke neaktivnosti u nastanku gojaznosti. Društveno-ekonomski faktori doveli su do otežanog pristupa zdravoj hrani i smanjenju fizičke aktivnosti, što je uslovlja veliki porast incidence abdominalnog tipa gojaznosti i metaboličkog sindroma (4).

Metabolički sindrom obuhvata skup povezanih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB) i dijabetes melitus tipa 2 (DM tip2). Ovi faktori su abdominalni tip gojaznosti, aterogena dislipidemija, disglukemija i po-

višen krvni pritisak. Iako se za ove faktore rizika zna već više od 80 godina, Reaven ih je prvi objedinio 1988. godine u jedinstven "sindrom X" (5). Metabolički sindrom predstavlja globalni problem. Ova pojava nije ograničena samo na razvijene zemlje, čak je veoma prisutna i u relativno siromašnim zemljama. Očekuje se da će do 2030. godine 7 od 10 smrtnih slučajeva biti posledica hroničnih bolesti praćenih metaboličkim sindromom, od kojih su kardiovaskularne najzastupljenije. Studija Interheart koja je obuhvatila 26903 pacijenata iz 52 zemlje pokazala je da je kod osoba sa metaboličkim sindromom 2-3 puta veći rizik od infarkta miokarda (4).

Dijagnostički kriterijumi za ovaj sindrom menjali su se kroz vreme i mnoge zdravstvene organizacije su pokušavale da utvrde tačnu patogenezu i otkriju klinički značaj ovog sindroma. Konačno, 2009. godine sastali su se predstavnici IDF (*International Diabetes Federation*), AHA (*American Heart Association*), NHLBI (*National Heart, Lung and Blood Institute*), WHO, IAS (*International Atherosclerosis Society*), IASO (*International Association for the Study of Obesity*) i u zajedničkom saopštenju, pod naslovom "Harmonizacija metaboličkog sindroma" objavili kriterijume za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma. (Tabela 1) (6).

Dijeta, fizička aktivnost i promena stila života treba da budu uključeni u sve terapijske modalitete gojaznosti. Studije ukazuju da na smanjenje abdominalne gojaznosti više utiče trajanje određenog dijetetskog režima i nivo

kalorijskog unosa nego sastav same dijeta (7). Poznato je da VLCD (veoma nisko kalorijska dijeta) ima za rezultat značajan inicijalni gubitak TT, ali od suštinske važnosti je dalja redukcija TT odnosno održavanje izgubljene TT. U naučnoj literaturi postoji više od 1000 dijetetskih režima, što govori u prilog tome da nema univerzalne dijeta za gubitak i održavanje izgubljene telesne težine. Uvođenje fizičke aktivnosti uz promenu načina ishrane doprinosi

lečenju gojaznosti. Neka istraživanja pokazuju da dnevni trening od 60 minuta dovodi do najboljih rezultata u smanjenju telesne težine i obima struka (8).

Cilj ovog istraživanja je da se ispita uticaj redukcije telesne mase, higijensko-dijetetskim režimom u uzorku izrazito gojaznih muškaraca bez šećerne bolesti, na komponente metaboličkog sindroma i metabolički sindrom kao celinu.

Tabela 1. Kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma (Potrebna su najmanje 3 od 5 kriterijuma)

Mera	Kriterijum
¹ Obim struka	Definisan prema zemlji i populaciji
² Trigliceridi u plazmi	≥ 1.7 mmol
³ Snižen HDL-holesterol	< 1.0 mmol muškarci; < 1.3 mmol žene
⁴ Hipertenzija	≥ 130/85 mmHg
⁵ Bazalna glikemija	≥ 5.6 mmol/l

¹ preporučuju se za ne-Evropljane vrednosti prema IDF-u, a za ljude Evropskog porekla vrednosti bilo IDF bilo AHA/NHLBI

^{2,3} ako pacijent uzima fibrate ili nikotinsku kiselinu pretpostavlja se da ima povišene trigliceride ili snižen HDL, a ako uzima velike doze omega-3 masne kiseline, podrazumeva se da ima visoke trigliceride.

⁴ ako pacijent sa istorijom hipertenzije uzima antihipertenzivnu terapiju podrazumeva se da ima povišen krvni pritisak

⁵ ako pacijent uzima antihiperglikemike ili ima šećernu bolest podrazumeva se da je povišena bazalna glikemija, utoliko pre što većina dijabetičara ima kriterijume za metabolički sindrom

Pacijenti i metode

U prospektivnu intervenciju studiju su bili uključeni izrazito gojazni muškarci BMI ≥ 35 kg/m², starosti između 20 i 60 godina.

Odabir gojaznih pacijenata se vršio u ambulantnim uslovima, na osnovu lične anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih ispitivanja kao i dobijenog informisanog pristanka. U studiju nisu uključeni pacijenti sa: hiperkorticismom, hipotireoidizmom, insulinomom, alkoholizmom (>20g/dnevno), bolestima jetre i bubrega, neuromuskularnim bolestima, manifestnim kardiološkim bolestima, malignitetima i psihijatrijskim oboljenjima. Pacijenti nisu bili na terapiji fibratima, statinima niti na oralnim antihiperglikemicima.

Odabrani gojazni pacijenti su primljeni u Kliniku za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u Beogradu, KCS u cilju ispitivanja i sprovođenja redukcione dijeta.

Studija je sprovedena po principima Helsinške deklaracije i odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univeziteta u Beogradu.

Svim ispitanicima su mereni antropometrijski parametri i uzimani su uzorci krvi za biohemijske analize pre i nakon redukcije TT higijensko-dijetetskim režimom. Terapijski program se sastojao od naizmjenične tronedeljne veoma niskokalorijske (VLCD) u bolničkim uslovima i niskokalorijske dijeta (LCD). Svim pacijentima je savetovana balansirana restrikcija hrane, kalorijskom dijetom, uz doziranu svakodnevnu fizičku aktivnost u vanbolničkim uslovima.

Pacijenti mlađi od 50 godina su bili na VLCD od 400Kcal, a pacijenti stariji od 50 godina su bili na VLCD od 800Kcal u bolničkim uslovima. U vanbolničkim uslovima do ponovne hospitalizacije pacijenti su bili na LCD od 1200-1600kcal. Savetovan je brzi hod svaki dan u trajanju od 30-90min/dan. Pacijentima je u ambulantnim uslovima kontrolisana TT i sprovođenje savetovanog dijetetskog režima ishrane i fizičke aktivnosti. Uslov za ponovno testiranje po istom protokolu je bila redukcija TT za najmanje 10% u odnosu na početnu, što je ostvareno za u proseku 7 meseci.

TT je merena ujutru, bez obučice, u laganoj odeći, korišćenjem medicinske vage sa tačnošću od 0,1kg. TV je merena bez obučice, korišćenjem stadiometra sa tačnošću od 0,1cm. Iz neposredno izmerenih vrednosti TT i TV, izračunat je BMI kao količnik TT izražen u kilogramima i kvadrata TV izražene u metrima (kg/m²). Obim struka (OS) izražen u centimetrima je meren neelastičnom trakom u stojećem položaju. OS je meren na kraju ekspirijuma na središnjoj liniji između najniže tačke rebarnog luka i najviše tačke bedrenog grebena karlične kosti. Sistolni (TAs) i dijastolni krvni pritisak (TAd), izraženi u milimetrima živinog stuba (mmHg), su mereni u sedećem položaju najmanje 30 minuta po završetku uzimanja anamneze i fizikalnog pregleda hospitalizovanog pacijenta. TAs i TAd su mereni živinim manometrom na desnoj ruci, uzimajući srednju vrednost tri merenja u razmaku od dva minuta.

Krv za biohemijske analize je vađena ujutru, 12-14 časova nakon poslednjeg obroka. Iz uzoraka krvi mereni su: glikemija (Gly), HbA1C, lipoprotein velike gustine (HDL) i trigliceridi (Tg). Biohemijske analize su rađene

enzimskim metodama na analajzeru «Olympus» Au 400. Radjen je i test oralnog opterećenja glukozom (OGTT) sa uzimanjem uzoraka krvi za glikemiju bazno i u 120. minutu.

Koristeći metode deskriptivne statistike za opisivanje podataka, kontinuirana obeležja sa normalnom raspodelom su prikazana kao aritmetička sredina (SV) i standardna devijacija (SD), a obeležja koja nisu imala normalnu raspodelu prikazana su kao medijana i interkvartilni raspon (25-75 percentil). Značajnost razlike između grupa kod kontinuiranih obeležja sa normalnom raspodelom testirana su pomoću Studentovog t-testa, a kontinuirane varijable koje nisu imale normalnu raspodelu testirane su pomoću Wilcoxon-ovog testa sume rangova. Za odbacivanje nulte hipoteze izabran je nivo greške od 0.05. Sve analize su rađene u SPSS 20.0 (IBM korporacija) softverskom paketu.

Rezultati

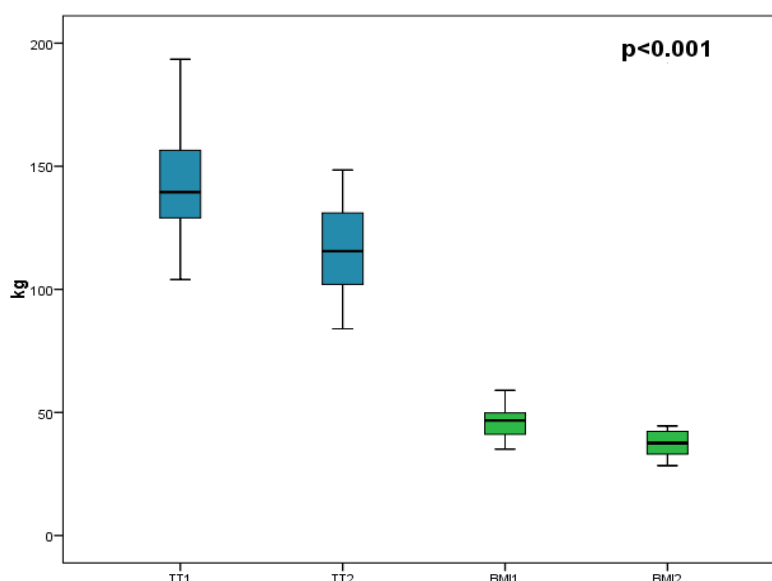
U istraživanje su bila uključena 38 izrazito gojazna muškarca bez šećerne bolesti (glikemija našte $<7\text{mmol/l}$, glikemija u 120. minutu OGTT-a $<11.1\text{mmol/l}$ i $\text{HbA1C}<6.5\%$), prosečne starosti 41.68 ± 11.93 godina, TT $142.08 \pm 20.11\text{kg}$ i BMI $45.90 \pm 5.65\text{kg/m}^2$. Svi ispitivani muškarci su na prijemu imali OS $>94\text{cm}$, odnosno najmanje 1 pozitivan parametar metaboličkog sindroma. Prosečne, minimalne i maksimalne vrednosti ovih parametara prikazane su u **tabeli 2**.

Tabela 2. Antropometrijski i biohemijski parametri ispitanika pre dijetetskog režima

	SV	SD	Medijana	Min	Max	Percentili	
						25	75
Godine	41.68	11.93	40.50	20.00	60.00	34.25	52.50
TT (kg)	142.08	20.11	139.50	104.00	194.00	128.75	156.88
BMI (kg/m ²)	45.90	5.65	46.75	35.10	59.00	41.05	49.80
OS (cm)	138.24	14.29	135.50	110.00	173.00	127.00	147.00
TAs (mmHg)	136.76	15.24	139.50	100.00	180.00	127.75	145.25
TAd (mmHg)	88.40	13.67	88.50	68.00	130.00	78.25	100.00
HDL (mmol/l)	1.04	0.26	0.10	0.53	1.82	0.87	1.19
Tg (mmol/l)	1.89	0.80	1.82	0.60	4.60	1.39	2.35
Gly (mmol/l)	4.70	0.63	4.65	3.10	6.70	4.45	4.90

Redukcijom telesne težine sa $142.08 \pm 20.11\text{kg}$ na $116.13 \pm 17.97\text{kg}$, t.j. za 18% tokom 7 meseci smanjen je

i BMI sa $45.90 \pm 5.65\text{kg/m}^2$ na $37.56 \pm 4.78\text{kg/m}^2$ što je statistički veoma značajno ($p<0.001$). (**Grafikon 1**)



Grafikon 1. Telesna masa (TT) i indeks telesne mase (BMI) pre (1) i posle (2) redukcione dijetete

Ovaj higijensko-dijetetski režim doveo je i do visoko statistički značajnog smanjenja vrednosti OS, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, kao i statistički

značajnog povećanja vrednosti HDL-a i sniženja vrednosti glikemije našte. (**Tabela 3**)

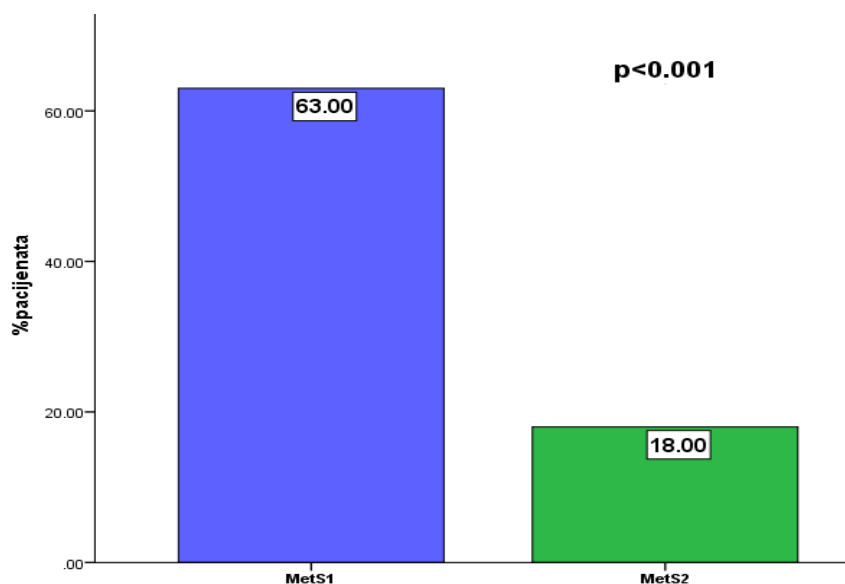
Tabela 3. Promene parametara MetS nakon redukcione dijetete

	Pre	Posle	p
TT (kg)	142.08	116.13	<0.001
BMI (kg/m ²)	45.90	37.56	<0.001
OS (cm)	138.24	118.97	<0.001
TAs (mmHg)	136.76	121.77	<0.001
Tad (mmHg)	88.39	76.08	<0.001
HDL (mmol/l)	1.04	1.13	<0.05
Tg (mmol/l)	1.89	1.23	<0.001
Gly (mmol/l)	4.70	4.36	<0.05

Zastupljenost metaboličkog sindroma kod ispitivanih pacijenata na početku je iznosila 63%, a nakon sprovedenog

režima ishrane i fizičke aktivnosti 18%, što se statistički visoko značajno razlikuje ($p < 0.001$) (**Grafikon 2**).

Grafikon 2. Broj ispitanika izražen u procentima koji ispunjavaju uslove za dijagnozu metaboličkog sindroma pre (MetS1) i posle (MetS2) redukcije TT



Diskusija

Veliki je broj publikacija o efektima redukcije telesne težine različitim terapijskim pristupima. Zajedničko im je da redukcija telesne težine poboljšava sve komponente metaboličkog sindroma i MetS kao celinu (9,10), što je pokazano i u našem istraživanju. Procenat smanjenja MetS redukcijom TT varira od studije do studije u zavisnosti od načina lečenja, dizajna studije i izbora ispitanika.

Mnoge studije pa i naša koristi antropometrijske parametre kao pokazatelje gojaznosti i njenih komplikacija. Nijedan od ovih parametara ne može sam da okarakteriše gojaznost i svaki ima različitu prediktivnu vrednost za različite komplikacije gojaznosti. U našoj grupi, koja je obuhvatala 38 gojaznih muškaraca sa $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$, praćeni su sledeći parametri: telesna težina, BMI, obim struka,

sistolni krvni pritisak, dijastolni krvni pritisak, nivo HDL, triglicerida i glukoze u krvi. Sprovedenjem higijensko-dijetetskog režima, koji je podrazumevao primenu kombinovane VLCD i LCD uz svakodnevnu fizičku aktivnost, ispitanici su smanjili TT za 26kg, tj. 18% tokom 7 meseci. Objavljeno je da se u prvoj godini nakon hirurškog lečenja gojaznosti gubi 25% od početne TT (što je više nego u našem slučaju), a da se na dijeti tokom godinu dana gubi oko 10% TT, što je manje nego u našem slučaju. Anderson i saradnici su objavili studiju u kojoj je učestvovalo 1531 morbidno gojaznih pacijenata, u periodu od 1995-2002. godine tretirani VLCD i niskoenergetskom dijetom uz intezivan bihevioralni tretman, gde je za 7.5 meseci gubitak TT u ekstremno gojaznih muškaraca bio 22,5%, što je bez značajne razlike u odnosu na naše rezultate (11). Smanjenje telesne težine direktno utiče na smanjenje BMI, što je

prikazano u **Tabeli 3**, Prilog IV. Opšte je poznato da se redukcijom TT smanjuje i TA. Rezultati meta-analize randomizovanih studija pokazali su da smanjenje samo 1kg u TT je udruženo sa smanjenjem sistolnog krvnog pritiska za 1.05mmHg, a dijastolnog za 0.92mmHg (12). U našem ispitivanju došlo je do statistički značajnog smanjenja sistolnog krvnog pritiska u proseku za oko 15.99mmHg i dijastolnog krvnog pritiska u proseku za 12.31mmHg ($p<0.001$).

Dislipidemija prisutna u metaboličkom sindromu podrazumeva povišen nivo triglicerida u krvi i sniženu vrednost HDL-a. Sa povećanjem TT linearno se povećavaju trigliceridi, a smanjuje HDL holesterol (13). Kada je napravljeno poređenje 4 vrste dijeta različitog sastava: visoko masne, visoko proteinske, visoko ugljeno-hidratne i nisko ugljeno-hidratne, pokazano je da dijeta sa visokim sadržajem masti najviše povećavaju HDL, a sa visokim sadržajem ugljenih hidrata najbolje snižavaju LDL. Međutim sve dijeta koje su za rezultat imale redukciju TT su kao krajnji bilans imali ne samo smanjenje LDL nego i porast HDL holesterola (10). Pokazano je da smanjenje TT, kombinovanjem određenog režima ishrane i fizičke aktivnosti, najbolji efekat među lipidnim frakcijama ima upravo na vrednost Tg i HDL-a (14). U našem slučaju porast HDL-a za oko 0.09mmol/l je statistički značajan ($p<0.05$). Dosadašnje studije pokazale su da povećanje HDL za 0.025mmol/l smanjuje kardiovaskularni rizik za 3% (15). U našoj ispitivanoj grupi došlo je i do statistički visoko značajnog smanjenja nivoa Tg, sa 1.89 ± 0.80 mmol/l na 1.23 ± 0.39 mmol/l.

Prema definiciji IDF-a (*International Diabetes Federation*) jedna od pozitivnih komponenti MetS u muškaraca jeste $OS \geq 94$ cm (16). Svi naši ispitanici imali su povećan OS, a nakon redukcije TT higijensko-dijetetskim

režimom došlo je do smanjenja vrednosti OS za 19cm, što je statistički značajno ($p<0.001$).

U našu studiju bili su uključeni pacijenti bez šećerne bolesti. Neki od njih ispunjavali su kriterijum za pozitivnu komponentu MetS- bazalnu glikemiju ≥ 5.6 (**Tabela 1**). Njihov nivo glukoze u krvi izmeren pre započetog režima iznosio je u proseku 4.70 ± 0.63 mmol/l, a nakon sprovedenih dijeteskih mera 4.36 ± 0.55 mmol/l što je statistički značajno ($p<0.05$).

Objavljeno je da se promenom načina života smanjuje učestalost MetS za 35.5% (17). Pre dijeta svi naši ispitanici su imali pozitivnu bar jednu komponentu MetS. Pre redukcije telesne težine MetS je bio prisutan kod 63% ispitanika, a posle redukcije TT kod 18%. (**Grafikon 2**), što znači da je 45% ispitivanih izrazito gojaznih muškaraca izgubilo dijagnozu MetS nakon redukcije TT konvencionalnim putem. Ovaj podatak, kao i prethodno navedene značajne promene svih parametara MetS ponaosob, govore da redukcija TT higijensko-dijetetskim režimom značajno utiče na smanjenje incidence MetS, odnosno faktora rizika za KVB i DM tip 2.

Zaključak

U ovom radu smo pokazali da redukcijom telesne težine izrazito gojaznih muškaraca bez šećerne bolesti, nakon sprovedenog higijensko-dijetetskog režima, dolazi do smanjenja zastupljenosti svih parametara metaboličkog sindroma i MetS kao celine. Kombinovana terapija: VLCD i LCD sa balansiranom restrikcijom unosa hrane, promenom načina života i povećanom svakodnevnom fizičkom aktivnošću bi bila jedna od savetovanih opcija u lečenju metaboličkih poremećaja u gojaznosti.

Literatura

- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Beograd: Data status; 2005.
- WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation. WHO Technical Report Series 894, Geneva 2000, 5-15.
- Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al. Harrison's principles of internal medicine 17th edition. New York: Mc Graw Hill Medical; 2008.
- Blaha MJ, Tota-Maharaj R. Metabolic Syndrome: From Risk Factors to Management, 1st ed. Torino: SEED [Schlumberger Excellence in Educational Development] 2012.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on 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(16):1640-5.
- Rippe JM. Encyclopedia of Lifestyle Medicine and Health. Thousand Oaks, Calif: SAGE Publications, Inc. 2012
- Matarese LE, Pories WJ. Adult weight loss diets: metabolic effects and outcomes. Nutr Clin Pract. 2014;29(6):759-67.
- Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very low calorie diets: an update and meta-analysis. Obesity (SilverSpring). 2006;14(8):1283-93.
- Purnell JQ. Obesity: Calories or content: what is the best weight-loss diet? Nar Rev Endocrinol. 2009;5(8):419-20.
- Anderson JW, Grant L, Gotthelf L, Stifler LT. Weight loss and long-term follow-up of severely obese individuals treated with an intense behavioral program. Int J Obes (Lond). 2007;31(3):488-93.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2003;42(5):878-84.
- Wilson PW, Anderson KM, Harris T, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of change in total cholesterol and HDL-C with age: the Framingham Study. J Gerontol. 1994;49(6):M252-7.
- Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 1992;56(2):320-8.

15. Gotto AM Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J.* 2002;144(6 Suppl):S33-42.
16. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 2004;27:1182-6
17. Bo S, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F, Forastiere G, et al. Effectiveness of a lifestyle intervention on metabolic syndrome. A randomized controlled trial. *J Gen Intern Med.* 2007;22(12):1695-703