

*Originalni rad/  
Original article*

SINDROM HIPERMOBILNOSTI ZGLOBOVA  
I METABOLIZAM U MIROVANJU KOD  
STUDENATA MEDICINE

JOINT HYPERMOBILITY SYNDROME AND  
RESTING METABOLIC RATE AMONG  
MEDICAL STUDENTS

**Correspondence to:**

**Dr Aleksandra Popović**

Univerzitet u Novom Sadu – Medicinski  
fakultet  
Katedra za fiziologiju,  
Hajduk Veljkova 3,  
21000 Novi Sad, Srbija  
E-mail: aleksandra.popovic@mf.uns.ac.rs  
Telefon: +381 63 75 80 250

Aleksandra Popović<sup>1</sup>, Nikola Bakić<sup>2</sup>, Jovana Drljača<sup>2</sup>,  
Dejan Miljković<sup>3</sup>, Dragica Bulajić<sup>2</sup>, Borislav Tapavički<sup>2</sup>,  
Miodrag Drapšin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za  
Fiziologiju

<sup>2</sup> Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

<sup>3</sup> Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za  
Histologiju i embriologiju

**Ključne reči**

Benigni sindrom hipermobilitnosti; laksitas  
zglobova; metabolizam u mirovanju

**Key words**

Benign joint hypermobility syndrome;  
joint laxity; the resting metabolic rate

**Sažetak**

**Uvod:** Benigni sindrom hipermobilitnosti zglobova je nasledni poremećaj vezivnog tkiva uzrokovan defektom u strukturi kolagena i elastina ili promenom odnosa podtipova kolagena u samom tkivu. Cilj istraživanja je bio utvrditi prisutnost simptoma i znakova koji prate kliničku sliku osoba sa slabim vezivnim tkivom kod studenata Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, odrediti njihov telesni sastav i metabolizam u mirovanju. **Materijal i metode:** Istraživanje je obuhvatalo grupu od 30 studenata: I grupa sa slabim vezivnim tkivom i II kontrolna. Svim ispitanicima dijagnoza je postavljena pomoću *Beighton* skora. Simptomi i znaci koji prate kliničku sliku osoba sa slabim vezivnim tkivom su određeni pomoću *Brighton* kriterijuma. Vrednosti masne mase izmerene su pomoću bioelektrične impedance. Metabolizam u mirovanju utvrđen je indirektnom kalorimetrijskom metodom. **Rezultati:** Kod osoba muškog pola sa slabim vezivnim tkivom najzastupljeniji znak je luksacija zglobova (60%), kao i umor i teže buđenje ujutru (40%). Kod ženskog pola najzastupljeniji znak je pojava strija na koži (80%), međutim u velikom procentu su prisutni i astenična konstitucija (60%), dioptrija (60%), umor (40%), teže buđenje ujutru (40%), kifoza (40%) i migrene (40%). Prevalencija hipermobilitnosti kod muškog pola češća je na levoj polovini tela kada je u pitanju fleksija ručnog zgloba dok je kod osoba ženskog pola hipermobilitnost leve polovine tela češća kada je u pitanju ekstenzija prstiju za 90°. U pogledu vrednosti metabolizma u mirovanju nije uočeno postojanje statistički značajne razlike između grupa kao ni u pogledu antropometrijskih parametara. **Zaključak:** Sindrom hipermobilitnosti je praćen raznolikom kliničkom prezentacijom kod mladih osoba.

**UVOD**

Pojam slabog vezivnog tkiva se nije upotrebljavao sve do kraja 19. veka, nakon čega se ovom terminu pridaje sve više značaja (1). Benigni sindrom hipermobilitnosti zglobova (*Benign joint hypermobility syndrome - BJHS*) je stanje koje karakteriše prisustvo muskuloskeletnih simptoma kod osoba sa hipermobilnošću zglobova uz odsustvo sistemskih reumatoloških oboljenja (1, 2-4). BJHS je nasledni poremećaj vezivnog tkiva uzrokovan defektom u strukturi kolagena i

elastina ili promenom odnosa podtipova kolagena u samom tkivu (5-7). Hipermobilitnost se može razviti i kao rezultat promena u vezivnom tkivu kod izvesnog broja drugih bolesti: Marfanov sindrom, Ehlers-Danlos sindrom, osteogenesis imperfecta, homocistinurija (8-9).

Kod osoba sa BJHS prvenstveno dominiraju hiper-mobilnost zglobova i bol (10). Međutim i drugi musku-loskeletni simptomi kao što su dislokacije i subluksacije zglobova, artralgijska, mialgija, bolovi u donjem delu leđa,

spondilolisteza i osteoartritis su veoma često prisutni (11-15). Osobe sa BJHS često imaju i nemuskuloskeletne simptome kao što su varikozne vene, strije na koži, hernije, prolaps materice i rektuma, depresija, anksioznost, disautonomija i drugo (16). Takođe, pacijenti prijavljuju simptome koji mogu biti povezani sa autonomnim nervnim sistemom (palpitacije, vrtoglavica, presinkopa, sinkopa) (17).

Faktori koji utiču na vrednost RMR (*RMR - resting metabolic rate*) su pol, starost, etnička pripadnost, genetski faktori, aktivnost nervnog sistema i telesni sastav tela. Takođe je utvrđeno da bezmasna masa tela (*LBM- lean body mass*) predstavlja najbolji pokazatelj RMR-a kod žena i muškaraca (18).

Dosadašnja istraživanja ukazuju na to da kod određenog broja pacijenata sa fibromijalgijom postoji hiperaktivnost, međutim karakteristike fibromijalgije često su prisutne kod osoba sa BJHS (16, 19). Povezanost je predstavljena i kod odraslih i kod dece, međutim osnova za ovu povezanost je nejasna (20-21). *John C. Lowe* i saradnici (22) u svom istraživanju navode postojanje nižih vrednosti RMR kod osoba sa fibromijalgijom. Pretražujući literaturne podatke nismo naišli da je do sada sprovedeno merenje vrednosti RMR kod osoba sa BJHS po čemu se naš rad razlikuje od drugih.

Cilj istraživanja je bio utvrditi prisutnost simptoma i znakova koji prate kliničku sliku osoba sa slabim vezivnim tkivom kod studenata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, kao i odrediti njihov telesni sastav i metabolizam u mirovanju.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obuhvatalo grupu od 30 studenata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, starosne dobi  $21,78 \pm 0,74$  godine. Svi ispitanici su bili zdravi i fizički neaktivni. U prostorijama Zavoda za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu tokom prepodneva vršeno je testiranje ispitanika. Pre samog istraživanja svim ispitanicima detaljno je objašnjeno šta se od njih očekuje, metode i cilj ispitivanja, nakon čega su dobrovoljno potpisali informisani pristanak. Istraživanje je odobreno od strane Komisije za etičnost kliničkih ispitivanja na čoveku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu. Istraživanje se sastojalo iz tri uzastopne faze.

Prva faza je obuhvatala postavljanje dijagnoze i podelu ispitanika u 2 grupe: grupu sa slabim vezivnim tkivom ( $n=15$ ) i kontrolnu grupu ( $n=15$ ), kao i utvrđivanje prisutnosti simptoma i znakova koji prate kliničku sliku osoba sa slabim vezivnim tkivom. Dijagnoza generalizovane hiperaktivnosti zglobova je postavljena na osnovu *Beighton* skora (4) koji sadrži devet tačaka bodovanja gde je po jedan bod dodeljen za mogućnost izvođenja svakog od četiri manevra bilateralno na ekstremitetima i još jedan poen za fleksibilnost kičmenog stuba izvan fizioloških granica pokretljivosti. Kod ispitanika sa  $\geq 4$  boda na ovom skoru postavljena je dijagnoza slabog vezivnog tkiva i hiperaktivnosti zglobova.

Simptome i znake slabog vezivnog tkiva utvrdili smo na osnovu *Brighton* kriterijuma (4).

U drugoj fazi ispitivanja urađena su antropometrijska merenja i izmerene su vrednosti metabolizma u mirovanju. Telesna masa (TM) izmerena je pomoću medicinske vage sa

pokretnim tegovima, preciznosti 0,1 kg dok je telesna visina (TV) izmerena pomoću stadiometra preciznosti 0,1 cm. Tokom merenja TV ispitanik je stajao bos na ravnoj podlozi, skupljenih peta dok je glava postavljena u frankfurtskoj ravni. Indeks telesne mase (BMI) izračunat je po sledećoj formuli

$$\text{BMI} = \frac{\text{TM (kg)}}{\text{TV (m)}^2}$$

Metabolizam u mirovanju utvrđen je direktnim merenjem potrošnje kiseonika, indirektnom kalorimetrijskom metodom, pomoću aparata *FitmatePRO*. Tokom merenja, koje je trajalo 15 minuta, ispitanik je bio postavljen u ležeći položaj pri čemu se celokupno disanje odvijalo preko maske fiksirane za lice ispitanika. Kako bi se izbegao uticaj polnih hormona, na ispitivane vrednosti metabolizma u mirovanju, osobe ženskog pola su testirane u periodu nakon menstrualnog krvarenja a pre perioda ovulacije. Uz pomoć softverskog programa aparata dobijena je vrednost potrošnje energije u miru (kcal/dan).

U trećoj fazi ispitivanja vršena su merenja procene telesnog sastava. Vrednosti masne mase u procentima (BF%) i kilogramima (BIA) izmerene su metodom bioelektrične impedance pomoću aparata *OMRON BF300*. Prvo su uneti podaci u aparat za bioelektričnu impedancu: TM, TV, pol i starosna dob ispitanika. Zadatak ispitanika je bio da drže aparat ispruženih ruku u visini grudnog koša. Nakon nekoliko sekundi rezultati su bili očitani na ekranu aparata.

Po završetku ispitivanja prikupljeni rezultati su obrađeni u programu za statističku analizu podataka JASP 0.8.0.1. Urađena je deskriptivna statistika: srednja vrednost ( $\bar{X}$ ) i standardna devijacija (SD) dok je za poređenje izmerenih vrednosti između dve grupe ispitanika bio upotrebljen Studentov t-test. Za postojanje statistički značajne razlike uzeta je vrednost  $p \leq 0,05$ .

## REZULTATI

Srednje vrednosti i standardna devijacija starosne dobi, TV, TM i BMI obe grupe ispitanika su predstavljene u tabeli 1. Analizirajući navedene parametre nije uočeno postojanje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, što je ukazalo da su grupe bile homogene u pogledu ispitivanih parametara.

Tabela 1. Starosna dob i antropometrijski parametri obe grupe

Parametri	Starosna dob $\bar{X} \pm \text{SD}$	TV (cm) $\bar{X} \pm \text{SD}$	TM (kg) $\bar{X} \pm \text{SD}$	BMI $\bar{X} \pm \text{SD}$
Slabo vezivno tkivo (n=15)	21,73±0,7	176,33±12,7	71,41±15,1	22,72±2,7
Kontrolna grupa (n=15)	21,85±0,8	175,5±9,7	70,73±12,6	22,87±2,8

ispitanika.

Srednje vrednosti i standardna devijacija BF (%) i BIA (kg) obe ispitivane grupe predstavljene su u tabeli 2. Poređenjem izmerenih vrednosti nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike između grupa.

Parametri	BF (%) X±SD	BIA (kg) X±SD
Slabo vezivno tkivo (n=15)	16,09±6,38	10,86±4,67
Kontrolna grupa (n=15)	14,02±6,74	10,09±4,86

Tabela 2. BF (%) i BIA (kg) ispitivanih grupa

Upotrebom *Brighton* kriterijuma u sklopu kliničkog pregleda osoba muškog pola sa BJHS najznačajniji znak je bio luksacija zglobova (60%), takođe veoma prisutni simptomi su umor i teže buđenje ujutru (40%). Kod osoba ženskog pola najzastupljeniji znak je pojava strija na koži (80%), međutim u velikom procentu su prisutni i astenična konstitucija (60%), dioptrijska (60%), umor (40%), teže buđenje ujutru (40%), migrene (40%) i kifoza (40%). Klinička slika osoba sa BJHS predstavljena je u tabeli 3.

Tabela 3. Klinička slika osoba sa BJHS

Simptomi i znaci	Osobe muškog pola (n=10)	Osobe ženskog pola (n=5)
Luksacije zglobova	60%	/
Distorzije	10%	/
Lumboishialgije	20%	20%
Kifoza	10%	40%
Skolioza	10%	/
Pedes plani	10%	/
Frakture	20%	/
Astenična konstitucija	20%	60%
Umor	40%	40%
Teže buđenje ujutru	40%	40%
Glavobolje i migrene	/	40%
Dioptrijska	30%	60%
Pojava strija	10%	80%
Opstipacija	10%	20%
Obilne menstruacije	/	20%

Poredeći ženski i muški pol sa jednakom procentualnom zastupljenošću prisutni su umor i teže buđenje ujutru (40%). Astenična konstitucija prisutna je sa većom procentualnom zastupljenošću kod osoba ženskog pola (60%) u poređenju sa osobama muškog pola (20%). Takođe simptomi i znaci koji su češće zastupljeni kod osoba ženskog pola u odnosu na muški pol su pojava strija (80%), kifoza (40%) i dioptrijska (60%). Klinički znak koji je prisutan samo kod osoba muškog pola je luksacija zglobova dok su migrene prisutne samo kod osoba ženskog pola.

Analizirajući parametre u sklopu *Beighton* skora kada je u pitanju muški pol, uočena je veća procentualna zastupljenost kada je reč o hiperekstenziji zgloba lakta na desnoj polovini tela (55,5%). U pogledu procentualne zastupljenosti fleksora ručnog zgloba veća je procentualna zastupljenost na levoj polovini tela (54,54%). Poredeći desnu i levu stranu tela nije uočeno postojanje procentualne razlike kada je u

pitanju pasivna ekstenzija prstiju od 90° ili veća ekstenzija petog prsta, takođe razlika ne postoji ni u pogledu hiperekstenzije zgloba kolena.

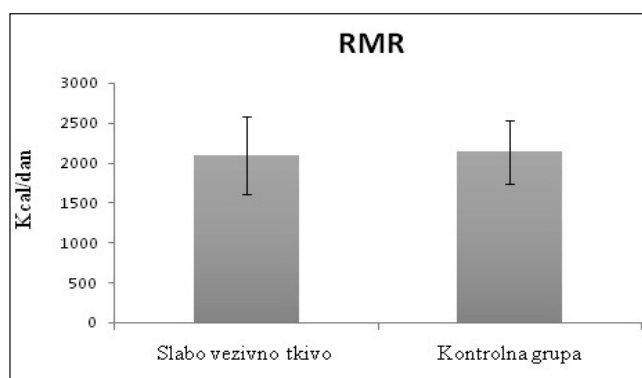
Kod ženskog pola procentualna razlika postoji u pasivnoj ekstenziji prstiju od 90° ili većoj ekstenziji petog prsta i iznosi 57,1%. Međutim u pogledu hiperekstenzije zgloba lakta, fleksije ručnog zgloba i hiperekstenzije zgloba kolena nije uočeno postojanje razlike u procentualnoj zastupljenosti između leve i desne polovine tela.

Kod osoba muškog pola prisutna je veća procentualna zastupljenost pasivne ekstenzije prstiju od 90° u odnosu na ženski pol. Kod osoba ženskog pola procentualna zastupljenost je veća u hiperekstenziji zgloba lakta.

Na grafikonu 1. predstavljene su izmerene vrednosti RMR ispitivanih grupa. Poredeći izmerene vrednosti RMR između grupa nije uočeno postojanje statistički značajne razlike.

### DISKUSIJA

Za utvrđivanje sindroma hiperomobilnosti, koji predstavlja skup simptoma i znakova, koristili smo *Brighton* kriterijum, koji se sastoji iz major i minor kriterijuma. U istraživanju sprovedenom od strane *Alan J Hakim* i saradnika (3) navode se retke luksacije zglobova kod osoba ženskog pola prosečne starosne dobi 24,9 godina. Njihovi rezultati prikazuju da se luksacija zglobova javila kod jedne osobe ženskog pola od ukupno 43 ispitanika, dok luksacija zglobova kod osoba ženskog pola u našem istraživanju nije prisutna. U ranije sprovedenoj studiji (3) astenična konstitucija osoba muškog pola prisutna je sa učestalošću od 14% dok u našem istraživanju ova učestalost iznosi 20%. Veću procentualnu zastupljenost luksacije zglobova (11,9%) uočili su



Grafikon 1. Vrednosti RMR kod ispitivanih grupa

*Ümit Seçkin* i saradnici (23), međutim njihova grupa od interesa bile su osobe školskog uzrasta prosečne starosne dobi 15,4±1,1 godina. U istraživanju *N. Adib* i saradnika (24) učestalost skolioze kod oba pola je 9% dok u našem istraživanju učestalost skolioze za muški pol iznosi 10%. *Yael Gazit* i saradnici (17) u svojim rezultatima navode veliku učestalost glavobolja kod osoba ženskog pola (75%). Rezultati našeg istraživanja takođe ukazuju na veliku učestalost glavobolja kod osoba ženskog pola (40%) u poređenju sa osobama muškog pola koji negiraju prisustvo glavobolja i pojavu migrena.

*Beighton* skor je adekvatna metoda za postavljanje dijagnoze hiperomobilnosti zglobova koja se zasniva na analizi opsega pokretljivosti zglobova. *Rikken-Bultman* i saradnici

(25) su utvrdili da je dominantna strana manje hipermobilna u odnosu na nedominantnu stranu. U istraživanju sprovedenom od strane *Jacqui Clinch* i saradnika (26) navodi se učestalija zastupljenost hipermobilnosti u trupu kod osoba ženskog pola u poređenju sa osobama muškog pola. Međutim, u našem istraživanju kod osoba ženskog pola prisutna je veća pokretljivost zgloba lakta u poređenju sa osobama muškog pola. U ranije sprovedenom istraživanju uočeno je da se hipermobilnost zgloba kolena češće javlja kod osoba muškog pola, dok je povećana pokretljivost prstiju šake izvan fizioloških granica podjednako zastupljena u oba pola (26). Rezultati našeg istraživanja su u saglasnosti sa navedenim rezultatima u pogledu povećane pokretljivosti zgloba kolena i prstiju šake kada je reč o osobama muškog pola. Veća učestalost povećane pokretljivosti prstiju šake takođe je prisutna i u našem istraživanju kod osoba ženskog pola kao i u istraživanju sprovedenom od strane *Jacqui Clinch* i saradnika (26). Rezultati našeg istraživanja ukazuju da je prevalencija hipermobilnosti kod muškog pola češća na levoj polovini tela kada je u pitanju fleksija ručnog zgloba dok je kod osoba ženskog pola hipermobilnost leve polovine tela češća kada je u pitanju ekstenzija prstiju za 90°. Prema navodima u literaturi takođe je uočena veća prevalencija hipermobilnosti na levoj strani tela u odnosu na desnu (3, 17, 23,24).

*Abraham Gedalia* i saradnici (20) u svom istraživanju sprovedenom na deci školskog uzrasta uočili su povezanost BJHS i fibromijalgije. Istraživanje koje su sproveli *Manuel Acasuso-Diaz* i *Eduardo Collantes-Estbve* (21) takođe ukazuje da je BJHS učestaliji kod pacijenata sa fibromijalgijom u odnosu na pacijente sa drugim reumatološkim oboljenjima. U dostupnoj literaturi sva dosadašnja istraživanja bazirala su se na merenju vrednosti RMR kod pacijenata sa fibromijalgijom. Pretražujući literaturu nismo naišli na radove koji su merili vrednosti RMR kod osoba sa BJHS. *John C. Lowe* i saradnici (22) u svom istraživanju navode niže vrednosti RMR kod pacijenata sa fibromijalgijom u odnosu na kontrolnu grupu. U ovom istraživanju prisutna je neadekvatna regulacija tireoidnih hormona kod pacijenata sa

fibromijalgijom U osnovi ovoga je objašnjenje postojanja nižih vrednosti RMR kod ovih pacijenata. U našem istraživanju koje je sprovedeno kod osoba sa BJHS nisu uočene niže vrednosti RMR u odnosu na kontrolnu grupu. Moguće objašnjenje ovakvih rezultata leži u tome da su naši ispitanici bili zdrave osobe sa očuvanom funkcijom tireoidne žlezde.

#### ZAKLJUČAK

Sindrom hipermobilnosti je fenomen sa raznolikom kliničkom prezentacijom kod mladih osoba, a pravovremeno dijagnostikovanje osoba sa slabim vezivnim tkivom od strane fizijatara i drugih specijalista preveniralo bi pogoršanje postojećih simptoma i tegoba kao i nastajanje mogućih komplikacija.

U pogledu vrednosti metabolizma u mirovanju nije uočeno postojanje statistički značajne razlike.

Poredeći vrednosti antropometrijskih parametara i procenta masnog tkiva kod osoba sa slabim vezivnim tkivom u odnosu na kontrolnu grupu nije uočeno postojanje statistički značajne razlike.

Od izuzetne je važnosti promovisanje i širenje svesti o ovom stanju na svim nivoima zdravstvene zaštite.

#### Abstract

**Introduction:** Benign Joint Hypermobility Syndrome is a hereditary disorder of connective tissue caused by a defect in the structure of collagen and elastin. The goal was to determine the presence of symptoms that follow the clinical picture of the students with weak connective tissue at the Faculty of Medicine Novi Sad, their body composition and resting metabolic rate. **Material and methods:** The study included 30 students: I group of students with weak connective tissue and II group as a control group. Diagnose of joint laxity was confirmed using the *Beighton* score and the *Brighton* criteria. The body mass was measured using the bioelectrical impedance. Resting metabolic rate was determined by indirect calorimetry method. **Results:** In the male population with joint laxity, the most common symptom is a joint dislocation (60%), as well as fatigue and waking up tired (40%). In the female population, a frequent sign is the appearance of stretch marks (80%), asthenic constitution (60%), dioptr (60%), fatigue (40%), waking up tired (40%), kyphosis (40%) and migraine (40%). The prevalence of hypermobility in male population is more common on the left side of the body when it comes to wrist flexion, while in the female population the hypermobility of the left side of the body is more frequent when it comes to finger extension by 90°. There are no significant differences between observed groups in resting metabolic rate and body composition. **Conclusion:** Hypermobility syndrome is a phenomenon with a diverse clinical presentation among young people.

**LITERATURA**

1. Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. *Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility.* *Ann Rheum Dis.* 1967;26(5):419.
2. Grahame R, Hakim AJ. Hypermobility. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(1):106-10.
3. McCormack M, Briggs J, Hakim A, Grahame R. Joint laxity and the benign joint hypermobility syndrome in student and professional ballet dancers. *J Rheumatol.* 2004;31(1):173-8.
4. Grahame R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol.* 2000;27(7):1777-9.
5. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, Spector TD, MacGregor AJ. The genetic epidemiology of joint hypermobility: a population study of female twins. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2640-4.
6. Toker S, Soyucen E, Gulcan E, Kabay S, Ozbek O, Ozveren O et al. Presentation of two cases with hypermobility syndrome and review of the related literature. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010;46(1):89-94.
7. Magnusson SP, Julsgaard CH, Aagaard P, Zacharie CL, Ullman SU, Kobayasi TA et al. Viscoelastic properties and flexibility of the human muscle-tendon unit in benign joint hypermobility syndrome. *J Rheumatol.* 2001;28(12):2720-5.
8. Pacey V, Tofts L, Wesley A, Collins F, Singh Grewal D. Joint hypermobility syndrome: A review for clinicians. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(4):373-80.
9. Ross J, Grahame R. Joint hypermobility syndrome. *BMJ.* 2011;342:c7167.
10. Murray KJ, Woo P. Benign joint hypermobility in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(5):489-91.
11. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related?. *Arch Dis Child.* 1999;80(2):188-91.
12. Mishra MB, Ryan P, Atkinson P, Taylor H, Bell J, Calver D et al. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol.* 1996;35(9):861-6.
13. Finsterbush AL, Poggrund HY. The hypermobility syndrome. *Musculoskeletal complaints in 100 consecutive cases of generalized joint hypermobility.* *Clin Orthop Relat Res.* 1982; (168):124-7.
14. Carr AJ, Jefferson RJ, Benson MK. Joint laxity and hip rotation in normal children and in those with congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 1993;75(1):76-8.
15. Bohora S. Joint hypermobility syndrome and dysautonomia: expanding spectrum of disease presentation and manifestation. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2010;10(4):158-61.
16. Hakim A, Grahame R. Joint hypermobility. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(6):989-1004.
17. Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am J Med.* 2003;115(1):33-40.
18. Buchholz AC, Raffi M, Pencharz PB. Is resting metabolic rate different between men and women?. *Br J Nutr.* 2001;86(6):641-6.
19. Barron DF, Cohen BA, Geraghty MT, Violand R, Rowe PC. Joint hypermobility is more common in children with chronic fatigue syndrome than in healthy controls. *J Pediatr.* 2002;141(3):421-5.
20. Gedalia A, Garcia CO, Molina JF, Bradford NJ, Espinoza LR. Fibromyalgia syndrome: experience in a pediatric rheumatology clinic. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(3):415-9.
21. Acasuso-Díaz, Collantes-Estévez E. Joint hypermobility in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res.* 1998;11(1):39-42.
22. Lowe JC, Yellin J, Honeyman-Lowe G. Female fibromyalgia patients: lower resting metabolic rates than matched healthy controls. *Med Sci Monit.* 2006;12(7):CR282-9.
23. Seçkin Ü, Tur BS, Yılmaz Ö, Yağcı İ, Bodur H, Arasil T. The prevalence of joint hypermobility among high school students. *Rheumatol Int.* 2005;25(4):260-3.
24. Adib N, Davies K, Grahame R, Woo P, Murray KJ. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder?. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(6):744-50.
25. Rikken-Bultman DG, Wellink L, van Dongen PW. Hypermobility in two Dutch school populations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;73(2):189-92.
26. Clinch J, Deere K, Sayers A, Palmer S, Riddoch C, Tobias JH, et al. Epidemiology of generalized joint laxity (hypermobility) in fourteen-year-old children from the UK: A population-based evaluation. *Arthritis Rheum.* 2011;63(9):2819-27.