

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL DIABET, NUTRIȚIE ȘI BOLI METABOLICE

*INFLUENȚA METABOLICĂ A COMPUȘILOR CHIMICI
DIN COMPOZIȚIA APELOR MINERALE
TERAPEUTICE*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. RADULIAN GABRIELA**

**Student-doctorand:
GHEORGHIEVICI GAVRIL LUCIAN**

2018

Cuprins

| | |
|---|----|
| Introducere..... | 9 |
| I. Partea generală - Stadiul actual al cunoașterii | |
| 1. Patologiile metabolice-problemă prioritară de sănătate publică | 13 |
| 1.1. Sindromul metabolic-istoric și criteriile de definiție..... | 13 |
| 1.2. Epidemiologia sindromului metabolic..... | 15 |
| 1.3. Fiziopatologia sindromului metabolic..... | 16 |
| 2. Bolile metabolice din perspectivă clinică și terapeutică | |
| 2.1. Riscurile sindromului metabolic | |
| 2.1.1. Diabetul zaharat tip II..... | 22 |
| 2.1.2. Riscul cardiovascular..... | 23 |
| 2.1.3. Boala ficatului gras-non alcoolic..... | 25 |
| 2.1.4. Sindromul ovarului polichistic..... | 25 |
| 2.1.5. Hipogonadismul..... | 26 |
| 2.1.6. Sindromul de apnee în somn..... | 27 |
| 2.1.7. Lipodistrofia..... | 28 |
| 2.1.8. Manifestări microvasculare..... | 28 |
| 2.1.9. Hiperuricemia | 28 |
| 2.2. Programe terapeutice în patologiile metabolice..... | 30 |
| 2.2.1. Optimizarea stilului de viață..... | 30 |
| 2.2.2. Terapia farmacologică..... | 34 |
| 2.2.3. Terapia chirurgicală..... | 37 |
| 3. Terapia balneară- locul și rolul său în patologia metabolică | |
| 3.1. Scurt istoric privind apele minerale..... | 38 |
| 3.2. Apa în organismul uman..... | 41 |
| 3.3. Clasificarea apelor minerale terapeutice..... | 44 |
| 3.4. Apele minerale clorurate-sodice..... | 47 |
| 3.5. Apele minerale ce conțin sulf..... | 51 |
| 3.6. Apele minerale bicarbonatate..... | 55 |

II. Contribuții personale

| | |
|--|-----------|
| 4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale..... | 57 |
| 5. Metodologia generală a cercetării..... | 58 |
| 6. Studiu observațional privind incidența patologiilor metabolice în stațiunile balneare..... | 64 |
| 6.1. Ipoteza de lucru și obiectivele specifice..... | 64 |
| 6.2 Material si metode..... | 64 |
| 6.2.1 Caracteristicile cohorței..... | 66 |
| 6.3 Rezultate..... | 67 |
| 6.3.1. Distribuția pacienților pe grupe de vârstă..... | 68 |
| 6.3.2 Distribuția pacienților în funcție de mediul de proveniență..... | 70 |
| 6.3.3 Distribuția pacienților în funcție de nivelul educațional..... | 71 |
| 6.3.4 Distribuția pacienților în funcție de statutul socio-profesional..... | 71 |
| 6.3.5 Evaluarea circumferinței abdominale în rândul pacienților cu sindrom metabolic..... | 72 |
| 6.3.6 Evaluarea indicelui de masă corporală la pacienții cu sindrom metabolic..... | 74 |
| 6.3.7 Evaluarea nivelului tensiunii arteriale în rândul pacienților cu sindrom metabolic..... | 74 |
| 6.3.8 Evaluarea consumului de carne grasă și grăsimi saturate..... | 75 |
| 6.3.9 Evaluarea consumului de lapte și produse lactate..... | 76 |
| 6.3.10 Evaluarea consumului de fructe si legume..... | 77 |
| 6.3.11 Evaluarea consumului de dulciuri..... | 78 |
| 6.3.12 Evaluarea consumului de sare..... | 79 |
| 6.3.13 Evaluarea consumului de cafea..... | 79 |
| 6.3.14 Evaluarea distributiei caloriilor zilnic..... | 80 |
| 6.3.15 Evaluarea aportului de lichide..... | 80 |
| 6.3.16 Evaluarea nivelului de activitate fizica..... | 81 |
| 6.3.17 Evaluarea statusului de fumator..... | 81 |
| 6.4 Discuții..... | 82 |
| 6.5 Concluzii..... | 89 |
| 7. Studiu prospectiv privind influența metabolică a curei balneare..... | 91 |
| 7.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice..... | 91 |

| | |
|---|------------|
| 7.2 Material si metode..... | 91 |
| 7.3 Rezultate..... | 92 |
| 7.3.1. Caracteristicile cohorței..... | 92 |
| 7.3.2 Evaluarea nivelului glicemiei în lotul studiat..... | 96 |
| 7.3.3 Evaluarea trigliceridemieii la inițierea și la finalul curei balneare..... | 99 |
| 7.3.4 Evaluarea nivelului HDL-colesterolului în cadrul lotului studiat..... | 102 |
| 7.3.5 Evaluarea nivelului acidului uric..... | 104 |
| 7.3.6 Evaluarea nivelului HbA1c..... | 106 |
| 7.3.7 Evaluarea compoziției apelor minerale terapeutice..... | 107 |
| 7.4. Discuții..... | 118 |
| 7.5. Concluzii | 126 |
| 8. Concluzii și contribuții personale | 128 |
| Bibliografie..... | 133 |
| Anexe..... | 170 |

ACKNOWLEDGEMENT: This paper is supported by the Sectorial Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD), financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/187/1.5/S/156069/

Lista lucrarilor stiintifice publicate

Gavril Lucian Gheorghievici, Adriana Sarah Nica, **Gabriela Radulian** *Evaluation of the Metabolic Profile During a Two Week Period in a Balneary Resort* The Modern Medicine

ISSN 2360-2473 ; ISSN-L1223-0472 2018 **B+**

<http://www.medicinamoderna.ro/article.php?story=20180330105933858>

corresponding author: gavril.gheorghievici@gmail.com

Adriana Sarah Nica, **Gavril Lucian Gheorghievici**, Brindusa Ilinca Mitoiu, Delia Clantau, **Gabriela Radulian** *The Use of Mineral Therapeutic Waters in Metabolic Disorders - a Review of the Literature* The Modern Medicine ISSN 2360-2473 ; ISSN-L1223-0472 2018 **B+**

<http://www.medicinamoderna.ro/article.php?story=20180330104836131>

corresponding author: gavril.gheorghievici@gmail.com

INTRODUCERE GENERALA

Problematika patologiilor metabolice rămâne în sfera de actualitate atât prin prisma evoluției de lungă durată cât și prin intermediul prevalenței aflate în continuă creștere.

Federația Internațională de Diabet (IDF) în urma atlasului publicat în 2017 trage un semnal de alarmă asupra numărului ridicat de cazuri de diabet zaharat, în momentul actual la nivel mondial fiind înregistrate un număr de 415 milioane de persoane cu diabet zaharat, această cifră reprezentând 11% din populația globală, prognosticul pe termen lung fiind cu mult mai îngrijorător, pentru anul 2040 fiind estimat un număr de 642 de milioane de cazuri.

Sindromul metabolic reprezintă un grup de elemente ce pot ulterior reprezenta factori de risc pentru dezvoltarea diabetului zaharat sau a sindromului coronarian acut. IDF estimează faptul că aproximativ 20-25% din populația globală prezintă această patologie, acești bolnavi având un risc dublu de dezvoltare a unui infact miocardic, și șanse de 2 până la 5 ori mai mari pentru apariția diabetului zaharat.

La nivel național, datele obținute în urma studiului PREDATORR evidențiază o prevalență a diabetului zaharat în rândul populației de 11.6%, în timp ce obezitatea înregistrează un procent de aprox. 30%, iar sindromul metabolic este observat în rândul populației într-un procent de cca. 38.44%.

Elementele responsabile pentru apariția diabetului zaharat nu sunt în momentul de față complet clarificate, la baza acestuia fiind plasate excesul ponderal, vârsta în creștere și istoricul familial, peste care se poziționează un stil de viață nesănătos caracterizat printr-o alimentație inadvertentă din punct de vedere sanogen și absența exercițiului fizic.

Deși exercițiul fizic asociat cu modificările specifice privind stilul de viață reprezintă atitudinea de primă intenție în managementul sindromului metabolic, acestea nu oferă întotdeauna țintele terapeutice scontate. Datorită acestei situații, este recomandată utilizarea agenților farmacologici în vederea corectării elementelor de risc din cadrul sindromului metabolic.

În acest context, cunoașterea posibilităților terapeutice privind managementul sindromului metabolic reprezintă un element de necesitate, în special datorită faptului că la baza acestuia nu se află doar un singur mecanism de acțiune, ceea ce face dificilă realizarea unei forme de tratament unitare. Prin urmare ținta terapeutică se îndreaptă către componentele

individuale ale sindromului metabolic, scopul final fiind reprezentat de reducerea riscului cardiometabolic, precum și de prevenire a dezvoltării ulterioare a patologiilor asociate. De asemenea, o anumită opțiune de tratament poate determina efecte și asupra celorlalte componente, tratamentul insulino-rezistenței și cel al obezității centrale fiind cele ce pot oferi un prognostic global mai bun. Modificarea stilului de viață reprezintă atitudinea terapeutică de prima intenție, acest lucru prezentând un impact asupra tuturor componentelor acestuia. Ancheta alimentară urmată de stabilirea unei diete personalizate reprezintă o formă principală prin care se poate obține un beneficiu legat de corectarea nivelului de adipozitate, al hiperglicemiei, al profilului lipidic, precum și al hipertensiunii arteriale. Suplimentar este recomandată asocierea unui program de activitate fizică, inițial de intensitate moderată, realizat constant, pe o perioadă îndelungată. Acest lucru permite atât reducerea riscului cardiovascular cât și îmbunătățirea parametrilor metabolici.

Rețeaua balneară înglobează în momentul de față un număr de 275 de surse terapeutice, cuprinzând 104 locații și 72 de baze de tratament. Această disponibilitate atât terapeutică cât și de infrastructură face posibilă cuprinderea unui număr considerabil de pacienți cu patologii multiple. În contextul necesității de furnizare permanentă a unor noi soluții terapeutice, lucrarea și-a propus evaluarea impactului realizat de către apele minerale terapeutice asupra profilului metabolic.

Partea generală cuprinde un review al stadiului actual al cunoașterii privind sindromul metabolic precum și posibilitățile actuale de tratament.

În capitolul I sunt trecute în revistă criteriile de definire ale sindromului metabolic, și aspectele legate de epidemiologie și fiziopatologie.

Capitolul II vizează implicațiile și potențialele riscuri ale sindromului metabolic și programele terapeutice dezvoltate pe acest segment

Capitolul III cuprinde o trecere în revistă a categoriilor de ape minerale terapeutice și modalitățile de utilizare a acestora.

Partea specială are drept scop evaluarea și stratificarea fluxului de pacienți cu patologii metabolice în cadrul stațiunii, precum și evaluarea beneficiului terapeutic al utilizării factorilor naturali de cură în cadrul acestui segment de patologie. În vederea obținerii acestor deziderate lucrarea își fixează următoarele obiective:

- ✓ Evaluarea și diagnosticarea pacienților cu patologii metabolice în cadrul stațiunii balneare studiate
- ✓ Identificarea pacienților cu risc cardiometabolic
- ✓ Stabilirea prevalenței patologiilor metabolice
- ✓ Realizarea unei anchete nutriționale privind obiceiurile alimentare ale acestor pacienți
- ✓ Analiza surselor de apă minerală ce se administrează în cura internă, privind conținutul în macro și microelemente
- ✓ Determinarea influenței realizate de către factorii naturali de cură asupra markerilor metabolici
- ✓ Evaluarea impactului realizat de cura balneară asupra patologiilor metabolice, în vederea promovării unui stil de viață sănătos

În vederea obținerii acestor obiective s-a desfășurat inițial o analiză retrospectivă a patologiilor metabolice din perioada 1 ianuarie-31 decembrie 2016 în care au fost incluse diabetul zaharat, obezitatea, hiperuricemia și hipertensiunea arterială, iar după aceea, pornind de la datele obținute în urma evaluării retrospective s-a decis realizarea unui studiu prospectiv al pacienților metabolici în perioada 1 iunie-31 august 2017 în cadrul stațiunilor Călimănești-Căciulata și Govora S-a ales aplicarea unui chestionar alimentar ce a inclus un număr de 10 întrebări. Pacienții au beneficiat de trei evaluări. S-au realizat măsurători ale înălțimii și greutății la toți pacienții înrolați în studiu, urmate de calcularea indicelui de masă corporală și determinarea circumferinței abdominale. Măsurarea tensiunii arteriale a fost realizată la toți pacienții. Măsurătorile s-au realizat la începutul și la finalul curei balneare. Suplimentar s-a desfășurat un studiu descriptiv, corelațional, realizat pe un lot de 42 de pacienți diagnosticați cu sindrom metabolic, în vederea observării efectelor determinate de către cura balneară pe durata a 12 zile și stabilirea beneficiului terapeutic reprezentat de către factorii naturali de cura.

În încheiere doresc să îi mulțumesc coordonatorului științific, Dnei. Prof. Univ. Dr. Radulian Gabriela pentru sprijinul acordat permanent în elaborarea acestei lucrări.

De asemenea doresc să îmi exprim recunoștința Dnei. Prof. Univ. Dr. Nica Sarah Adriana pentru îndrumarea oferită pe întreg parcursul doctoral.

Nu în ultimul rând, doresc să mulțumesc familiei și colegilor mei, pentru suportul, sfaturile, și încurajarea oferite în această perioadă.

CONTRIBUTII PERSONALE

Metodologia generală a cercetării

În vederea realizării scopului lucrării s-a efectuat un studiu multicentric pe un lot de pacienți tratați în cadrul stațiunilor Govora și Călimănești în perioada 1 iunie- 31 august 2017.

S-a realizat initial o analiza retrospectiva pe perioada 1 ianuarie-31 decembrie 2016 privind incidența patologiilor metabolice în cadrul stațiunii Călimănești-Complexul Cozia și unul prospectiv pe perioada 1 iunie-31 august 2017 în cadrul stațiunilor Govora și Călimănești, criteriile de selecție pentru studiu fiind prezentate în Tabelul 1.

Tabel. 1 Criterii de selecție a pacienților pentru înrolarea în studiu

| Criterii de includere | Criterii de excludere |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Vârsta > 18 ani• Diabet zaharat tip 2• Hipertensiune arterială• Obezitate• Hiperuricemie• Dislipidemie• Sindrom metabolic conform criteriilor IDF (International Diabetes Federation)<ul style="list-style-type: none">✓ Glicemie > 100 mg/dl✓ Trigliceride > 150 mg/dl✓ HDL colesterol < 50 mg/dl bărbați < 40 mg/dl femei✓ T.A. > 140mg/90mmHg✓ C.A. > 80 cm femei > 94 cm bărbați | <ul style="list-style-type: none">• Afecțiuni neoplazice• TBC pulmonar• Afecțiuni dermatologice• Diabet zaharat complicat• Boli infecțioase, (inclusiv hepatită B sau C)• Ciroză hepatică• Insuficiență renală• Pacienti ale caror date medicale sunt insuficiente pentru diagnosticul sindromului metabolic |

Planificarea studiului

Prima evaluare

- Consimțământul informat
- Colectarea datelor demografice
- Evaluarea pacientului
- Ancheta nutrițională
- S-au determinat circumferința abdominală, indicele de masă corporală și tensiunea arterială (țintele terapeutice privind tensiunea arterială fiind valori <130/80 mmHg)
- S-a realizat indicația de cură întemă cu sursele de apă minerală specifice stațiunii,
- S-a trasat programul balnear pentru patologii asociate
- În cazul pacienților selectați pentru determinările biologice, aceștia au fost programați pentru recoltarea probelor biologice a jeun în următoarea zi, dar și pentru ultima zi a programului balnear



Evaluarea de etapa

S-a realizat la finalul primei săptămâni de cură balneară în care s-au reluat determinările antropometrice și măsurarea T.A.



A treia evaluare (ziua 12)

- Evaluarea finală, măsurarea C.A., IMC și T.A.
- Realizarea unui nou set de recoltări pentru pacienții selectați pentru determinări biologice
- În urma obținerii centralizării tuturor rezultatelor, pacienții au fost informați cu privire la valorile obținute precum și afecțiunile nou-depistate, după caz;
- Pacienții au fost informați cu privire la factorii de risc depistați în urma evaluării și au primit recomandări privind modificarea stilului de viață și îndrumarea către un serviciu de specialitate, după caz

REZULTATE

Analiza retrospectivă privind cazuistica patologiilor cardiometabolice în cadrul Complexului Cozia în perioada 1 ianuarie -31 decembrie 2016 a pus în evidență prezența unui număr de **974** de pacienți diagnosticați cu diabet zaharat (423 bărbați/551 femei), **79** de pacienți cu obezitate (26 bărbați/58 femei), **92** de cazuri de hiperuricemie (76 bărbați/16 femei), **3279** de cazuri de HTA (1145 bărbați/2134 femei).

Din datele analizate se poate observa o pondere mai mare a obezității în rândul persoanelor de sex feminin (69,1%), o pondere mai ridicată a hiperuricemiei în rândul bărbaților (85,5% vs.14,5%), în timp ce diabetul zaharat s-a întâlnit în procente relativ apropiate (43,5% bărbați vs. 56,5% femei).

Hipertensiunea arterială în rândul pacienților din cadrul complexului Cozia s-a întâlnit într-un procent mai ridicat în rândul femeilor (65,1%). (Fig 1.)

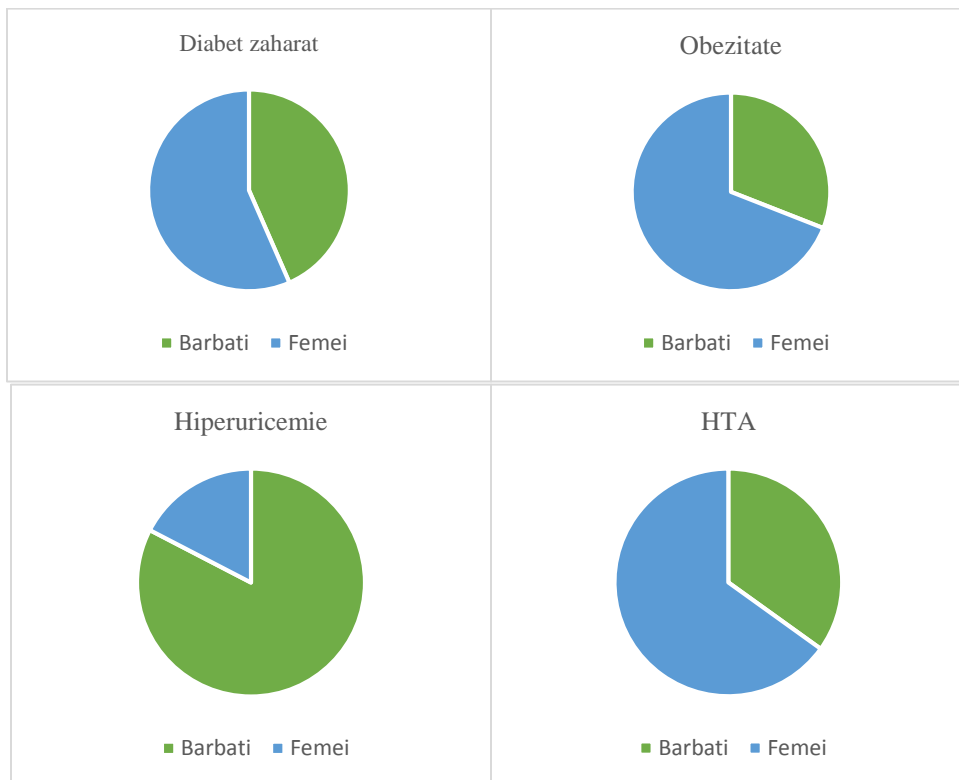


Fig.1 - Distribuția patologiilor metabolice în funcție de sex în perioada 1 ianuarie-31 decembrie 2016

În urma datelor obținute din analiza retrospectivă s-a efectuat un studiu prospectiv în perioada 1 iunie-31 august 2017 în vederea evaluării fluxului pacienților metabolici în cadrul stațiilor Govora și Călimănești-Căciulata. În perioada 1 iunie-31 august 2017 au fost incluse 417 persoane, fiind înregistrate 112 cazuri de diabet zaharat, 386 cazuri de dislipidemie, 86 de cazuri de obezitate, 43 de cazuri de hiperuricemie.

Hipertensiunea arterială a fost observată în rândul a 325 de pacienți, în timp ce diagnosticul sindromului metabolic utilizând criteriile International Diabetes Federation 2005 a fost semnalat în rândul a 371 de pacienți.

Distribuția în funcție de sex în rândul pacienților cu diabet zaharat a evidențiat o prevalență mai ridicată a bărbaților comparativ cu femeile (57.34% vs. 42.66%; $p=0.67$), și o prevalență mai ridicată în rândul femeilor în cazul dislipidemiei (38.62% bărbați vs. 61.38% femei; $p=0.56$), ambele însă fără semnificație statistică.

Obezitatea a înregistrat o distribuție relativ uniformă în funcție de sex (47.25% bărbați vs 52.75% femei; $p=0.53$), în timp ce hiperuricemia a înregistrat o prevalență marcantă în rândul bărbaților comparativ cu femeile (82.16% vs 17.84%), ($p<0.05$). Distribuția în funcție de sex în rândul pacienților cu hipertensiune arterială a pus în evidență o pondere mai ridicată în rândul persoanelor de sex feminin, comparativ cu cele de sex masculin, ne semnificativă statistic (43.66% bărbați vs 56.34% femei; $p=0.78$).

Analiza antecedentelor heredocolaterale (AHC) a evidențiat prezenta acestora în rândul a 74,82% dintre pacienți, procent ușor mai ridicat în cazul bărbaților (76.60% bărbați vs 73.57% femei; $p=0.24$).

Diabetul zaharat a prezentat o frecvență a AHC de 7,43%, procent mai ridicat în rândul pacienților de sex masculin (10,52% bărbați vs 5,28% femei; $p<0.05$).

Obezitatea în AHC a avut o frecvență de 15.10%, procent ne semnificativ mai mare în rândul femeilor (14,03% vs 15,85%; $p=0.84$).

Hipertensiunea arterială a reprezentat patologia cea mai frecvent întâlnită în rândul AHC (60.67%), cu o pondere mai ridicată în rândul bărbaților (65.41% bărbați vs. 55.07% femei $p=0.45$).

Vârsta medie în cadrul întregului lot studiat a fost de 65.14 ± 5.48 ani, fiind observată o prevalență mai ridicată pentru perioada 65-69 de ani (47.56%) urmată de perioada 60-64 de ani

(26.83%). 15.12% dintre pacienți s-au poziționat în grupa de vârstă 70-74, urmați de grupa de vârstă 55-59 (10.49%)

Evaluaarea medicației în rândul pacienților a evidențiat faptul că 89.23% dintre pacienți se aflau sub medicație antihipertensivă, 67.23% aveau o medicație hipolipemiantă, 35.26% prezentau tratament cu antidiabetice orale, iar 7.23% se aflau sub tratament cu insulină. (Fig 2)

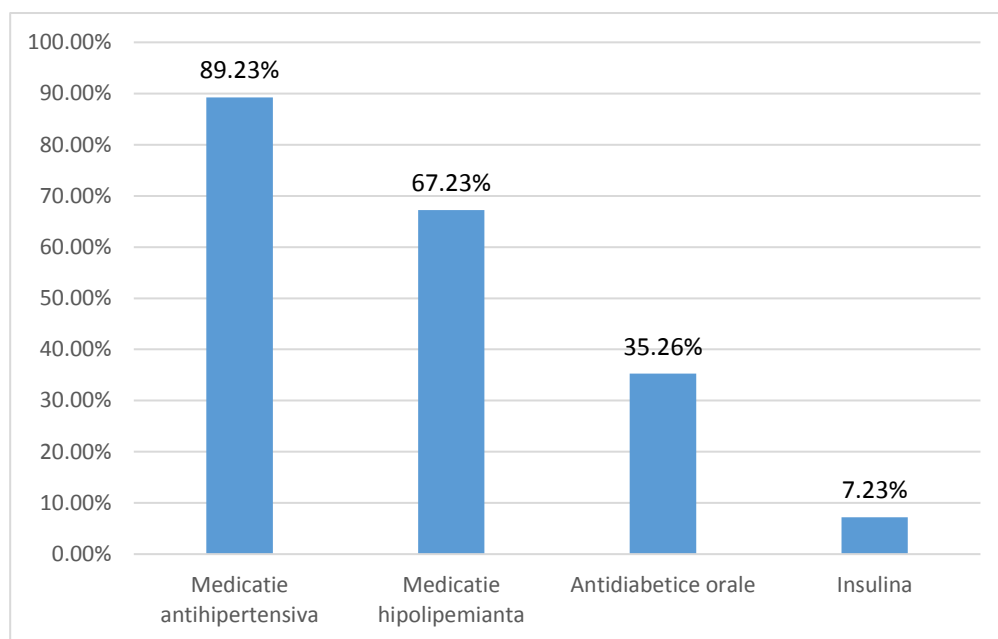


Fig. 2- Evaluarea medicației administrate pentru diverse patologii

În lotul studiat s-a observat o preponderență a pacienților din mediul rural (59.43%) comparativ cu mediul urban (40.57%).

Nivelul educațional în lotul de studiu a evidențiat o predominanță a pacienților cu studii de liceu (61.43%), urmate de pacienți cu studii superioare (26.96%), gimnaziu (8.37%) și școala primară.

Analiza pacienților în funcție de statutul socio-profesional a evidențiat un procent semnificativ mai ridicat al persoanelor pensionare 73.25%, comparativ cu pacienții salariați 26.75%; $p < 0.05$.

Valoarea medie a circumferinței abdominale la inițierea curei balneare a fost de 90.55 ± 6.08 cm, și a prezentat o reducere la finalul programului balnear 89.33 ± 6.91 cm. ($p < 0.01$) (Fig. 3)

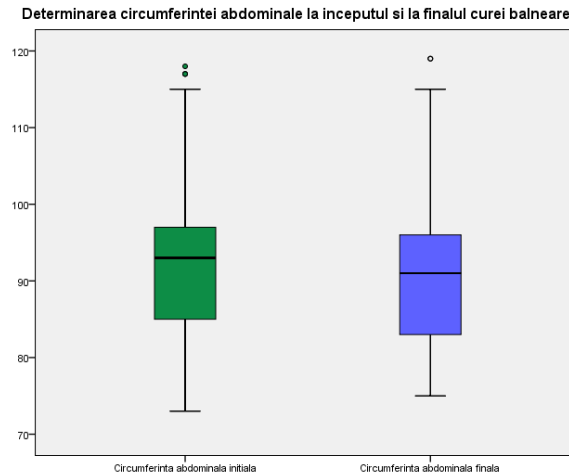


Fig. 3 - Valori comparative ale C.A. la inițierea și la finalul terapiei balneare

Valorile medii ale circumferinței abdominale în rândul bărbaților au fost de 97.01 ± 3.06 cm la inițierea curei balneare și au prezentat o reducere la final (95.88 ± 3.17 cm, $p < 0.01$), corelații similare fiind obținute și în rândul femeilor (84.67 ± 2.69 vs. 83.38 ± 2.75 $p < 0.01$), fapt ce demonstrează eficiența curei balneare, preponderent prin programele de kinetoterapie și hidrokinetoterapie asociate cu intervențiile de nutriție. (Fig. 4)

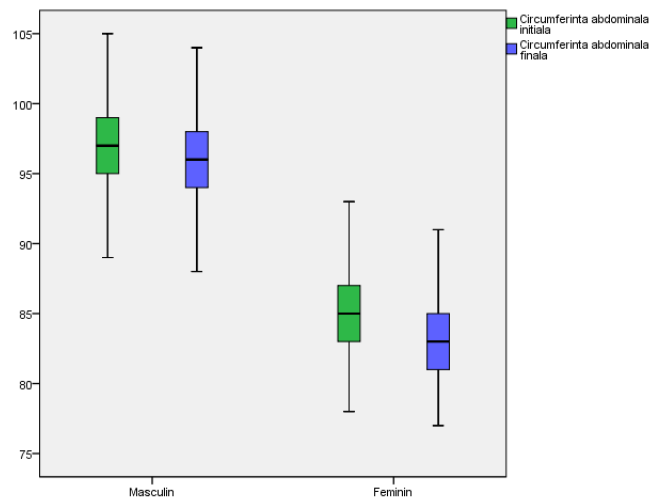


Fig. 4 - Distribuția C.A. în funcție de sex la începutul și la finalul curei balneare

Indicele de masă corporală (IMC) a prezentat o reducere la finalul terapiei balneare comparativ cu măsurătorile realizate la începutul curei balneare (27.98 ± 1.96 vs 27.75 ± 1.95 ; $p < 0.01$).

Valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice au fost mai mici la finalul programului balnear comparativ cu cele de la începutul curei balneare (TAS= 140.45 ± 15.52 mmHg vs 130.02 ± 8.92 mmHg respectiv TAD= 79.97 ± 12.49 mmHg vs 70.68 ± 8.93 mmHg $p < 0.01$).

În cadrul lotului evaluat s-a observat că 73.14% dintre participanți au prezentat un consum zilnic mai mult de 150g de carne grasă și grăsimi saturate, cu o distribuție mai ridicată în rândul bărbaților (72.06%) comparativ cu femeile (57.70%; $p < 0.05$). S-au observat și 5.35% cazuri fără consum de carne. Pacienții cu sindrom metabolic au prezentat un consum de carne într-un procent de 75.86%.

Consumul săptămânal de lapte și produse lactate s-a întâlnit la 92.45% dintre pacienți, iar consumul zilnic a 250 ml de lapte s-a înregistrat în 34.23% dintre pacienți.

Consumul mai mic de 3 porții de legume pe zi a fost înregistrat în 93.26% din cazuri, fără diferențe semnificative între bărbați și femei. (92.25% vs 93.45% ; $p = 0.27$). Consumul a minim 1 porție de fructe/zi a fost observat într-un procent destul de scăzut (48.25%), având o pondere mai mare în mediul rural comparativ cu cel urban (65.77% vs. 34.23% ; $p < 0.05$).

Consumul de dulciuri mai mult de 50 gr/zi în rândul pacienților cu sindrom metabolic a fost înregistrat în 47.25% dintre cazuri, cu o distribuție mai ridicată în rândul femeilor (73.26% femei vs. 26.74 % bărbați; $p < 0.05$). Consumul de dulciuri mai mult de 50 g/zi în rândul pacienților cu diabet zaharat a fost întâlnit în 7.14% din cazuri.

Consumul zilnic mai ridicat de 5 g de sare a fost observat în rândul a 71.26% dintre pacienți cu o distribuție mai ridicată în rândul bărbaților (74.26% bărbați vs. 70.98% femei; $p = 0.12$). În rândul pacienților cu hipertensiune arterială, consumul de sare mai mare 5g/zi a fost observat la un număr de 63.85%, cu o distribuție ușor mai ridicată în rândul bărbaților comparativ cu femeile, însă fără semnificație statistică (67.43% vs. 64.16% ; $p = 0.97$).

Consumul minim de o ceașcă de cafea s-a înregistrat în rândul a 63.25% dintre pacienți, fără a exista diferențe semnificative în funcție de sex (64.46% vs. 63.09% ; $p = 0.67$). S-au observat diferențe în funcție de mediul de proveniență (61.56% urban vs 38.44% rural; $p < 0.05$).

În rândul pacienților cu sindrom metabolic consumul de cafea s-a înregistrat într-un procent de 67.23%, fără diferențe între masculin și feminin (67.34% vs. 68.47% $p=0.47$). (Fig. 5)

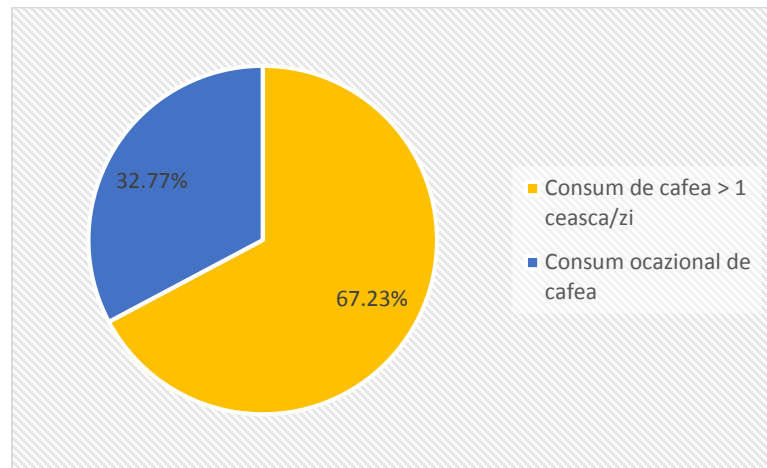


Fig. 5 - Distribuția consumului zilnic de cafea în rândul pacienților cu SM

77.23% din totalul de pacienti consuma mai mult de 2 mese/zi, fara diferente semnificative intre barbati si femei (74.79% barbati vs. 78.36% femei; $p=0.53$). Valori asemanatoare sunt observate si in cazul pacientilor cu sindrom metabolic (73.84%) fara diferente semnificative intre barbati si femei (72.19% barbati vs. 74.67% femei; $p=0.37$).

14.25% dintre pacienții realizează un nivel de activitate fizică susținută, în timp ce 78.23% au exprimat o activitate fizică manifestată prin mers pe jos mai mult de 30 de minute pe zi. Nu există diferențe semnificative între bărbați și femei (77.49% vs.78.67%; $p=0.72$), cazurile de sedentarism pronunțat (7.52%) fiind înregistrate preponderent în mediul urban (78.23%).

Aportul de lichide mai mult de 1500 ml pe zi a fost observat în rândul a 81.23% dintre pacienți, fără diferențe semnificative între bărbați și femei (79.23% vs 80.48%; $p=0.94$). Pe durata curei balneare consumul de lichide mai mult 1500 ml s-a înregistrat în 91.27% din cazuri, la conținutul lichidian uzual fiind adăugat și cel de ape minerale terapeutice conform indicației din cadrul crenoterapiei.

Fumatul a fost întâlnit în rândul a 46.24% dintre participanți, cu un procent mai ridicat în rândul bărbaților, comparativ cu femeile (34.23% vs 20.06%; $p=0.067$). Antecedentele de fumător au fost întâlnite în 15.23% din cazuri fără diferențe între bărbați și femei (21.34% vs. 12.23%, $p=0.086$). Distribuția pacientilor fumători în funcție de vârstă observă o pondere mai ridicată pentru decada a șasea de varsta (28.73%).

Studiu prospectiv privind influența metabolică a curei balneare

A fost realizat un studiu descriptiv, corelațional, desfășurat pe un lot de 42 de pacienți diagnosticați cu sindrom metabolic, pentru a observa efectul exercitat de cura balneară pe durata a 12 zile.

În vederea obținerii acestor deziderate studiul și-a fixat următoarele obiective:

- Evaluarea influenței factorilor naturali de cură asupra markerilor metabolici
- Evaluarea surselor de apă minerală ce se administrează în cura internă privind conținutul în macro și microelemente
- Analiza datelor obținute prin metode de corelație statistică specifice

S-au efectuat determinări biologice la începutul (T1) și la finalul curei balneare (T2), fiind realizate suplimentar și determinări antropometrice precum și ancheta alimentară. Principalii parametri biologici determinați au fost glicemia a jeun, acidul uric, HDL-colesterolul, trigliceridele. Suplimentar s-a recoltat și HbA1C în rândul a 20 de pacienți cu diabet zaharat. Rezultatele sunt exprimate sub formă de medie și deviație standard. Testul Shapiro Wilk a fost efectuat pentru a observa distribuția pacienților. Testul non-parametric Wilcoxon Rank pentru medii a fost aplicat pentru a observa diferențele la începutul și la finalul curei balneare, pentru variabilele ce nu prezentau o distribuție normală, iar testul T Student pereche a fost aplicat în cazul variabilelor cu o distribuție normală. Testul Spearman a fost folosit pentru corelarea acelor parametri ce au prezentat o distribuție neomogenă.

Pentru fiecare pacient s-a realizat indicația de cură internă cu sursele de ape minerale specifice stațiunii, pacientul fiind instruit în a consuma 250 ml/zi de apă minerală terapeutică preprandial, cu o creștere cu 50ml/zi până la finalul programul balnear.

S-a trasat programul balnear pentru patologiile asociate. Acesta a inclus programe particularizate de kinetoterapie și hidrokinetoterapie, masaj, termoterapie și diferite forme de electroterapie.

Valoarea medie a glicemiei la internare a fost de 124.33 ± 22.87 mg/dl și a înregistrat o scădere la finalul terapiei balneare 122.36 ± 22.39 mg/dl ($p < 0.01$). (Fig.6) Acest rezultat semnificativ statistic evidenziază impactul pozitiv exercitat de către cura balneară asupra valorilor glicemiei. (tabel 2)

Tabel 2: Evaluarea valorilor glicemiei cu ajutorul testului T student

| Paired Samples Statistics | | | | | |
|---------------------------|-------------|----------|----|----------------|-----------------|
| | | Mean | N | Std. Deviation | Std. Error Mean |
| Pair 1 | FPG Initial | 124.3357 | 42 | 22.87778 | 3.53012 |
| | FPG Final | 122.3667 | 42 | 22.39763 | 3.45603 |

| | | Paired Differences | | | | t | df | Sig. (2-tailed) | |
|--------|-------------------------|--------------------|----------------|-----------------|---|---------|-------|-----------------|-------|
| | | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean | 95% Confidence Interval of the Difference | | | | |
| | | | | | Lower | | | | Upper |
| Pair 1 | FPG Initial – FPG Final | 1.96905 | 4.70612 | .72617 | .50252 | 3.43558 | 2.712 | 41 | .010 |

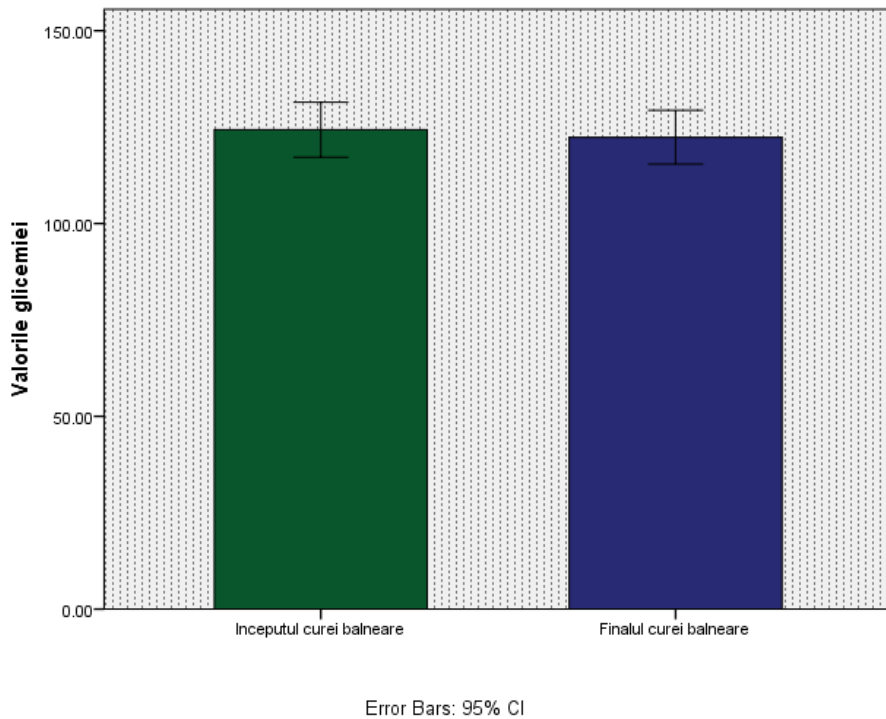


Fig. 6 - Valori comparative ale glicemiei la T1 și T2

Analiza valorilor comparative ale glicemiei în rândul bărbaților a evidențiat o valoare medie la începutul curei balneare de 126.03 ± 21.77 mg/dl ce a prezentat o reducere la finalul programului balnear (123.77 ± 23.08 mg/dl; $p < 0.01$).

În cazul persoanelor de sex feminin, valoarea medie a glicemiei la internare a fost de 122.93 ± 24.14 mg/dl, prezentând o reducere la sfârșitul curei balneare, însă fără semnificație statistică (121.70 ± 22.31 mg/dl; $p = 0.26$).

S-a ales aplicarea testului de corelație Pearson pentru distribuțiile parametrice în vederea evaluării nivelului de corelație între valorile glicemiei la inițierea curei balneare comparativ cu rezultatele finale, test ce a evidențiat o corelație pozitivă $R^2 = 0.979$ între cele două determinări, corelație ce a prezentat semnificație statistică $p < 0.01$. (Fig 7)

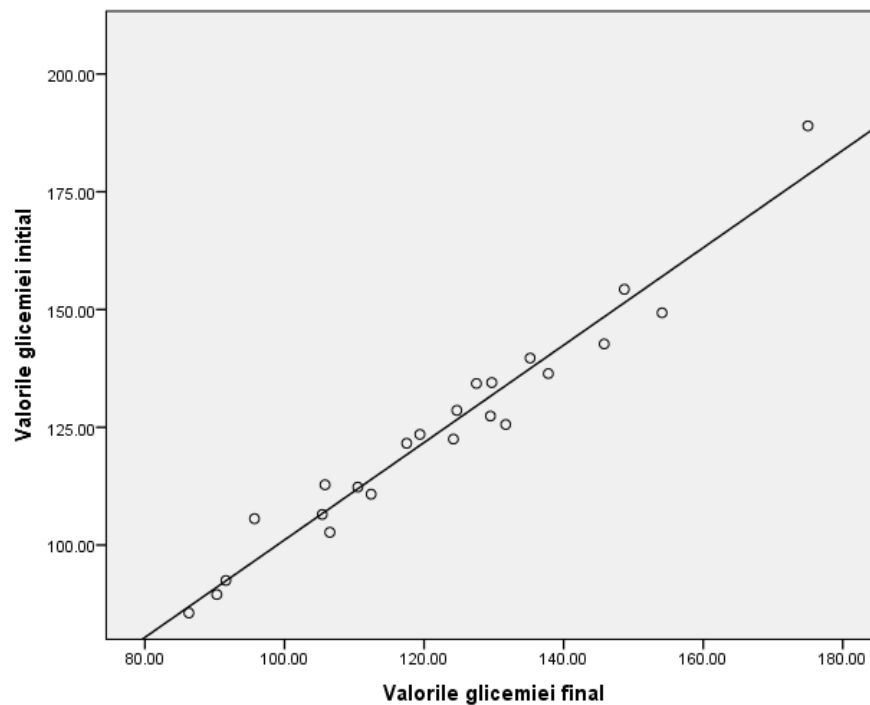


Fig.7 - Corelații între valorile glicemiei la începutul și finalul curei balneare în rândul persoanelor de sex feminin

Evaluarea trigliceridemieii la inițierea și la finalul curei balneare

Valoarea medie a trigliceridelor la internare a fost de 170.56 ± 29.13 mg/dl; aceasta a prezentat o reducere la finalul programului balnear 168.26 ± 27.87 mg/dl ($p < 0.01$), (Fig 8) acest lucru dovedind eficiența asocierii intervențiilor nutriționale și programele balneare adaptate, în vederea creșterii nivelului de activitate fizică. (Fig. 9)

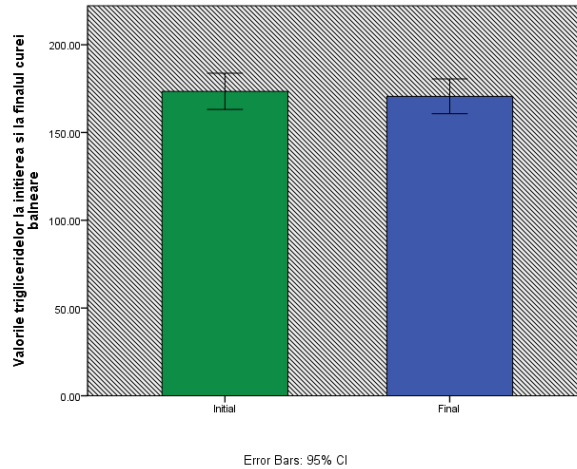


Fig.8- Valorile comparative ale trigliceridelor la începutul și finalul curei balneare

Valorile trigliceridelor în rândul persoanelor de sex masculin au fost 162.98 ± 15.62 mg/dl la începutul curei balneare și 162.14 ± 15.82 mg/dl la sfârșitul curei balneare ($p = 0.62$).

Trigliceridemia în rândul persoanelor de sex feminin a fost 176.81 ± 35.93 mg/dl la începutul curei balneare și 173.31 ± 34.41 mg/dl la finalul programului balnear ($p < 0.01$).

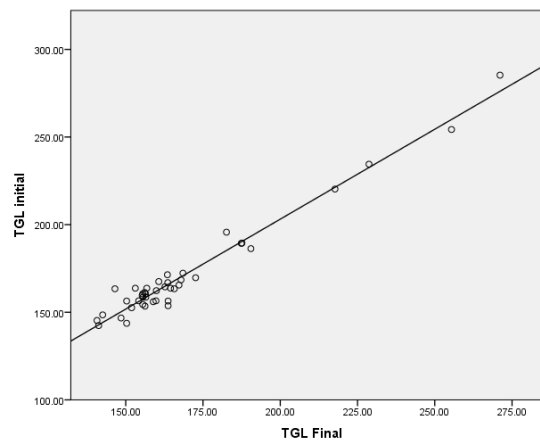


Fig. 9 - Corelații între valorile trigliceridelor la începutul și finalul curei balneare

Evaluarea nivelului HDL-colesterolului în cadrul lotului studiat

HDL-colesterolul nu a prezentat valori crescute la finalul curei balneare comparativ cu valorile inițiale (49.57 ± 4.82 mg/dl vs. 49.24 ± 4.31 mg/dl; $p=0.303$). (Tabel 3) Valorile HDL-colesterolului în rândul bărbaților nu au prezentat o creștere între cele două determinări (49.11 ± 4.73 mg/dl vs. 48.84 ± 3.96 mg/dl; $p=0.57$). Același aspect este observat și pentru valorile HDL-colesterolului în rândul persoanelor de sex feminin (49.95 ± 4.97 mg/dl vs. 49.57 ± 4.64 mg/dl; $p=0.49$).

Tabel 3 : Analiza datelor cu ajutorul testului T student

| Paired Samples Statistics | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------|----------------|-----------------|---|-----------------|-------|----|-----------------|
| Paired Samples Test | | | | | | | | |
| | Paired Differences | | | | | t | df | Sig. (2-tailed) |
| | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean | 95% Confidence Interval of the Difference | | | | |
| | | | | Lower | Upper | | | |
| Pair 1 HDL Initial – HDL Final | .33095 | 2.05598 | .31725 | -.30974 | .97164 | 1.043 | 41 | .303 |
| | | Mean | N | Std. Deviation | Std. Error Mean | | | |
| Pair 1 | HDL Initial | 49.5738 | 42 | 4.82661 | .74476 | | | |
| | HDI final | 49.2429 | 42 | 4.31549 | .66590 | | | |

Evaluarea nivelului acidului uric

Valorile medii ale acidului uric la începutul curei balneare au fost de 5.68 ± 0.78 mg/dl, ele nu au prezentat modificări la finalul programului balnear 5.69 ± 0.77 mg/dl ; $p=0.607$.

Valorile acidului uric în rândul persoanelor de sex masculin au prezentat o reducere discretă la finalul curei balneare însă fără semnificație statistică (5.95 ± 0.74 mg/dl vs. 5.94 ± 0.77 mg/dl; $p=0.672$)(Fig.10). Valorile acidului uric în rândul persoanelor de sex feminin nu au prezentat rezultate semnificative statistic între cele două determinări (5.45 ± 0.75 mg/dl vs. 5.49 ± 0.73 mg/dl; $p=0.291$)

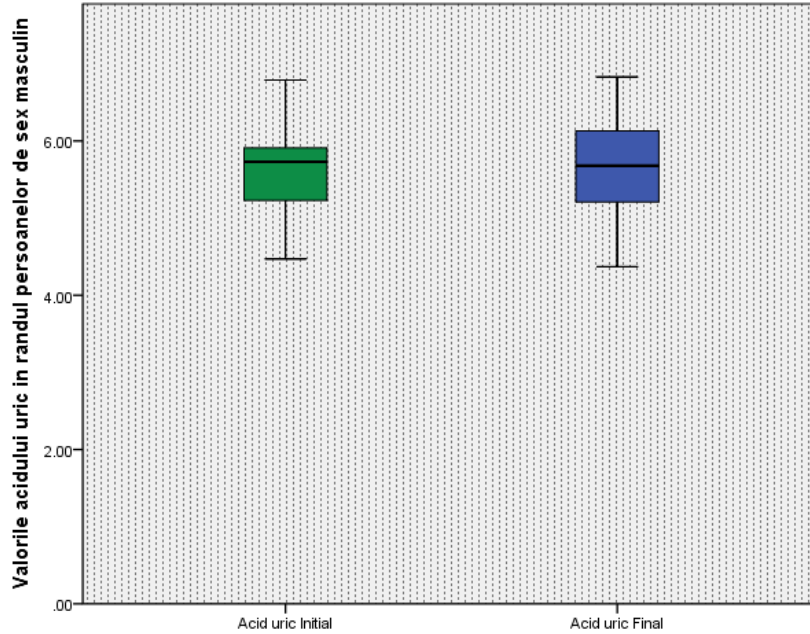


Fig.10 – Valori comparative ale acidului uric în rândul persoanelor de sex masculin

Nu au fost observate corelații semnificative statistice între valorile acidului uric și consumul de carne ($R^2=-0.159$; $p=0.313$), nivelul de activitate fizică în rândul persoanelor analizate ($R^2=-0.057$; $p=0.71$), consumul de fructe și legume ($R^2=-0.036$; $p=0.82$), sau sex ($R^2=-0.299$; $p=0.055$), IMC ($R^2=-0.165$; $p=0.296$). A fost însă observată o corelație între valorile acidului uric și circumferința abdominală ($R^2=0.367$; $p<0.01$).

Această corelație pune în lumină faptul că circumferința abdominală poate reprezenta un predictor pozitiv pentru dezvoltarea hiperuricemiei, aspect confirmat de numeroase studii din literatura de specialitate. În același timp se evidențiază necesitatea scaderii în greutate prin intervențiile nutriționale ce pot prezenta un impact semnificativ asupra nivelului purinelor.

Evaluarea nivelului HbA1c

Suplimentar s-a realizat determinarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c) în rândul a 20 de bolnavi cu diabet zaharat. Evaluarea distribuției valorilor conform testului Shapiro Wilk a evidențiat o distribuție neomogenă a datelor ($p<0.01$). Testul Wilcoxon Rank a fost ales pentru a evalua diferența dintre cele două determinări

Evaluarea comparativă a celor două rânduri de determinări a evidențiat o diferență numerică între cele două determinări (6.45% initial vs. 6.41 final) însă fără semnificație statistică (scor $Z=-1.944$; $p=0.052$).

Nu au fost obtinute corelatii între valorile HbA1c și circumferința abdominală ($R^2=0.031$; $p=0.89$), IMC ($R^2=-0.192$; $p=0.41$), sex ($R^2=-0.118$; $p=0.61$) sau nivelul de activitate fizică ($R^2=0.217$; $p=0.35$). S-a observat însă o corelație pozitivă între HbA1c și consumul de carne ($R^2=0.550$; $p<0.05$), glicemie, ($R^2=0.939$; $p<0.05$), și o asocieră pozitivă între HbA1c și valorile HDL-colesterolului însă fără semnificație statistică ($R^2=0.434$; $p=0.056$), fapt ce demonstrează încă o dată impactul exercitat de către programul balnear împreună cu intervențiile pentru dieta și cura internă cu ape minerale terapeutice asupra riscului cardiometabolic.

Testul de corelație Spearman pentru valorile non-parametrice a evidențiat o corelație pozitivă între determinările efectuate la începutul și la finalul programului balnear $R^2=0.979$; $p<0.01$. (Fig. 11)

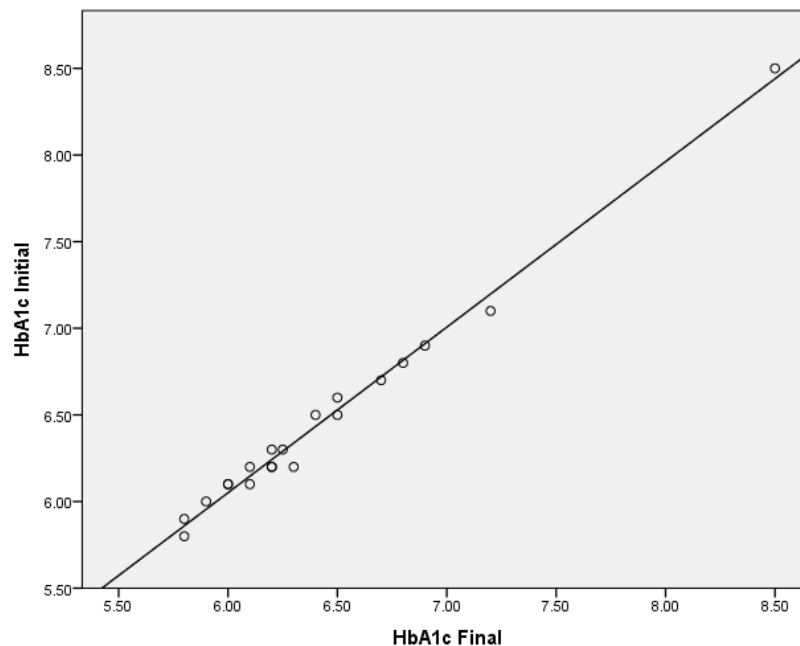


Fig.11 - Corelații între valorile HbA1c la începutul și finalul curei balneare

CONCLUZII

1. În cadrul lotului evaluat în studiul prospectiv, din totalul de 417 persoane s-au înregistrat un număr de 112 cazuri de diabet zaharat, 386 cazuri de dislipidemie, 86 de cazuri de obezitate, 43 de hiperuricemie. Hipertensiunea arterială a fost observată în rândul a 325 de pacienți, iar sindromul metabolic în rândul a 371 de pacienți.
2. Diabetul zaharat a prezentat o frecvență a AHC de 7,43%, procent mai ridicat în rândul pacienților de sex masculin (10,52% bărbați vs 5,28% femei, $p < 0.05$)
3. Distribuția pacienților cu sindrom metabolic în funcție de sex a evidențiat o prevalență mai ridicată a femeilor comparativ cu bărbații (38.57% bărbați vs. 61.43 femei %; $p = 0.73$). Sindromul metabolic a avut o prevalență de 43.57% în mediu urban și 56.43% în mediul rural ($p < 0.05$).
4. Pentru pacienții cu sindrom metabolic, se observa un procent mai ridicat al studiilor de liceu (57.35%), comparativ cu studiile universitare (26.89%), studiile postliceale (9.37%), și cele gimnaziale (6.39%) ($p < 0.05$).
5. Valoarea medie a circumferinței abdominale la inițierea curei balneare a fost de 90.55 ± 6.08 cm, aceasta prezentând o reducere la finalul programului balnear (89.33 ± 6.91 cm, $p < 0.01$) la pacienții cu sindrom metabolic, fapt ce demonstrează eficiența curei balneare, preponderent prin programele de kinetoterapie și hidrokinetoterapie asociate cu intervențiile de nutriție.
6. Indicele de masă corporală a prezentat o reducere la finalul terapiei balneare comparativ cu măsurătorile realizate la începutul curei balneare (27.98 ± 1.96 m/kg² vs 27.75 ± 1.95 m/kg²; $p < 0.01$). Valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice au prezentat valori scăzute la finalul programului balnear comparativ cu începutul curei (140.45 ± 15.52 mmHg vs 130.02 ± 8.92 mmHg respectiv 79.97 ± 12.49 mmHg vs. 70.68 ± 8.93 mmHg, $p < 0.01$). Scaderea aportului de Na, prin intermediul educației nutriționale specifice dovedește odată în plus beneficiile oferite de asocierea intervențiilor de nutriție cu programele balneare adaptate.
7. În cadrul lotului evaluat s-a observat că 73.14% dintre participanți au prezentat un consum zilnic de 150g carne grasă și grăsimi saturate, cu o distribuție mai ridicată în rândul bărbaților (72.06%) comparativ cu femeile (57.70%; $p < 0.05$). S-a observat absența consumului de carne în 5.35% dintre persoanele incluse în studiu. Pacienții cu diabet zaharat au prezentat un consum de carne într-un procent de 68.75%, în timp ce pacienții cu dislipidemie au prezentat un procent de

77.43%, iar în cazul hiperuricemiei un consum de 81.48%, cu o distribuție mai pronunțată în cazul bărbaților (68.65%) comparativ cu femeile (37.25%), deci corelat cu aportul de purine. În același timp se observă o corelație în consumul ridicat de carne grasă și prezenta dislipidemiei în cadrul lotului evaluat, ce mai departe poate crește riscul aterogen.

8. Consumul de legume mai puțin de 3 porții/zi a fost înregistrat în 93.26% din cazuri, fără diferențe semnificative între bărbați și femei (92.25% vs 93.45%; $p=0.27$). Consumul de fructe a fost observat într-un procent destul de scăzut (48.25%), având o pondere mai mare în mediul rural comparativ cu cel urban (65.77% vs. 34.23%; $p<0.05$). Rezultă de aici necesitatea unei alimentații echilibrate din punct de vedere sanogen, cu un conținut de 4-5 porții de legume/zi, ce poate determina un impact semnificativ în cazul pacienților cu sindrom metabolic cât și pentru scăderea riscului de dezvoltare ulterioară a unor patologii cardio-metabolice.

9. Valoarea medie a glicemiei la internare a fost de 124.23 ± 22.87 mg/dl și a înregistrat o scădere la finalul terapiei balneare la 122.36 ± 22.39 mg/dl ($p<0.05$), rezultat semnificativ statistic ce evidențiază impactul pozitiv exercitat de către cura balneară asupra valorilor glicemiei.

10. Valoarea medie a trigliceridelor la internare a fost de 170.56 ± 29.13 mg/dl; aceasta a prezentat o reducere la finalul programului balnear 168.26 ± 27.87 mg/dl ($p<0.01$), acest lucru dovedind eficiența asocierii intervențiilor nutriționale și programele balneare adaptate, în vederea creșterii nivelului de activitate fizică.

11. Deși HDL-colesterolul nu a prezentat valori crescute la finalul curei balneare comparativ cu valorile inițiale (49.57 ± 4.82 mg/dl vs. 49.24 ± 4.31 mg/dl), ($p=0.303$), a fost observată o corelație pozitivă între valorile HDL-colesterolului și consumul de carne ($R^2=0.457$; $p<0.05$). Din acest motiv este recomandată o alimentație echilibrată cu un aport moderat de grăsimi saturate cu rolul de a scădea riscul de creștere a valorilor LDL colesterolului și trigliceridelor, și de creștere astfel a valorilor HDL-colesterolului.

17. Rezultatele obținute în urma studiului subliniază beneficiul oferit de către particularitățile compoziției apelor minerale terapeutice utilizate în cura internă, iar prin alăturarea acestora la restul intervențiilor balneare cât și de nutriție, reprezintă o modalitate de îmbogățire a posibilităților terapeutice pentru fluxul de pacienți metabolici din cadrul stațiunii balneare.

Elemente de originalitate ale tezei

Elementul de originalitate rezida în încercarea de evaluare a fluxului de pacienți metabolici în cadrul stațiunilor balneare în vederea cuantificării beneficiului oferit de apele minerale terapeutice pe acest segment de patologie. Lucrarea oferă informații privind dinamica pacienților metabolici în cadrul stațiunilor Călimănești-Căciulata și Govora precum și evoluția parametrilor metabolici pe durata curei balneare.

În cazul unei bune aderențe a pacientului la programele balneare asociate cu administrarea în cura internă a apelor minerale terapeutice se obține modificarea parametrilor sindromului metabolic, cu o reducere atât a valorilor tensionale cât și a parametrilor antropometrici, respectiv o scădere în greutate prin intermediul activității fizice și adoptarea unui stil de viață sănătos, iar prin ameliorarea acestor parametri se realizează și scăderea riscului cardiovascular.

Valorificarea rezultatelor

O prima modalitate de valorificare a rezultatelor se referă la realizarea unor materiale informative, sub forma de documente tipizate -pliante sau flyere- distribuite în cadrul stațiunii balneare cu rol de informare și conștientizare, ce se vor adresa atât pacienților cu patologii metabolice cât și celor aflați la risc, cu privire la beneficiile programelor balneare și a celor legate de utilizarea apelor minerale terapeutice. În același timp suportul informațional din cadrul acestor materiale va cuprinde și aspecte legate de implicațiile sindromului metabolic și de riscul de dezvoltare ulterioară a unor patologii cardiovasculare, precum și informații legate de adoptarea unui stil de viață sănătos și necesitatea practicării exercitiului fizic regulat.

Diseminarea informațiilor se va putea realiza în același timp și sub forma de postere sau panouri informative aplicate în cadrul complexelor balneare, și realizate într-o structură care să asigure un impact informațional și vizual marit.

Suplimentar, în cazul în care logistica complexului balnear este suficientă, diseminarea materialelor se va putea realiza și în format multimedia, sub forma de prezentări grafice sau audio-vizuale, ce pot avea un impact mai puternic și o percepție mai facilă din partea pacienților.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. 2001 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486–2497
2. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, et al. 2004 High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 35: 76–81
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. 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 Oct 20;120(16):1640-5
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J 2006 Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23:469–480
5. Alberti KG, Zimmet PZ 1998 Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539–553
6. Alvarez Leon E, Henriquez P, Serra-Majem L., Mediterranean diet and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the Canary Islands *Public Health Nutr.* 2006 Dec;9(8A):1089-98.
7. Babio N, Bull M, Salas-Salvad J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Public Health Nutrition* 2009;12:1607-17.
8. Befroy DE, Petersen KF, Dufour S, et al. Impaired Mitochondrial Substrate Oxidation in Muscle of Insulin-Resistant Offspring of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*. 2007;56(5):1376-1381.
9. Bener A, Zirie M, Musallam M, Khader YS, Al-Hamaq AO. Prevalence of metabolic syndrome according to Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria: a population-based study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(3):221–229.
10. Bo S, Ciccone G, Baldi C, et al. Effectiveness of a Lifestyle Intervention on Metabolic Syndrome. A Randomized Controlled Trial. *Journal of General Internal Medicine*. 2007;22(12):1695-1703.
11. Bush NC, Triay JM, Gathaiya NW, Hames KC, Jensen MD. Contribution of Very Low Density Lipoprotein Triglyceride Fatty acids to Postabsorptive Free Fatty Acid Flux in Obese Humans. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014;63(1):10.1016/j.metabol.2013.09.008.
12. Canatan H, Bakan I, Akbulut M, Halifeoglu I, Cikim G, Baydas G, Kilic N. Relationship among levels of leptin and zinc, copper, and zinc/copper ratio in plasma of patients with essential hypertension and healthy normotensive subjects. *Biol Trace Elem Res*. 2004 Aug;100(2):117-23.
13. Cefalu, W. T., Rood, J., Pinsonat, P., Qin, J., Sereda, O., Levitan, L., ... Newcomer, B. (2010). Characterization of the Metabolic and Physiologic Response from Chromium Supplementation in Subjects with Type 2 Diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 59(5), 755–762

14. Coca A. Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathophysiological factors. *J Hypertens.* 1994;12:S13–S21.
15. Costantino M, Giampaolo C, Filippelli A Effects of drinking spa therapy on oxidative stress *Clin Ter.* 2012;163(1):e13-7.
16. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet and the metabolic syndrome *Mol. Nutr. Food Res.* 2007, 51, 1268 – 1274
17. Feinglos MN, Totten SE (2008) Are you what you eat, or how much you eat? The case of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 168:1485–1486
18. Gangwisch JE. Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2009;10(0 2):37-45.
19. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:854–858.
20. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement *Circulation.* 2005; 112: 2735–2752.
21. Hillier TA, Fagot-Campagna A, Eschwège E, Vol S, Cailleau M, Balkau B. Weight change and changes in the metabolic syndrome as the French population moves towards overweight: the D.E.S.I.R. cohort. *International Journal of Epidemiology.* 2006;35(1):190-196.
22. Hugh Tunstall-Pedoe., editor. World Health Organization. Monica Monograph and Multimedia Sourcebook: World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1997–2002. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
23. Iris Shai, R.D., Ph.D., Dan Schwarzfuchs, M.D., Yaakov Henkin, et al. for the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low Fat Diet *N Engl J Med* 2008; 359:229-24 July 17 2008
24. Lewicki S, Zdanowski R, Krzyżowska M, et al. The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2014;21(2):331-5
25. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential Effects of Aerobic Exercise, Resistance Training and Combined Exercise Modalities on Cholesterol and the Lipid Profile: Review, Synthesis and Recommendations. *Sports Medicine (Auckland, N.z).* 2014;44(2):211-221.
26. Mazloomi S, Alizadeh N, Aminzare M, Niroomand S, Mousavi SN. Serum zinc and adiponectin levels in patients with polycystic ovary syndrome, adjusted for anthropometric, biochemical, dietary intake, and physical activity measures. *Biol Trace Elem Res.* 2017
27. Miles JM, Nelson RH. Contribution of triglyceride-rich lipoproteins to plasma free fatty acids. *Horm Metab Res.* 2007;39:726–729.
28. Murakami, Shinnosuke Goto Yasuaki Ito, Kyo et al. The Consumption of Bicarbonate-Rich Mineral Water Improves Glycemic Control. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2015. 1-10. 10.1155/2015/824395.
29. Nordmann AJ et al (2006) Effects of low-carbohydrate vs. low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 166:285–293

30. Oláh M, Koncz A, Fehér J et al. The effect of balneotherapy on C-reactive protein, serum cholesterol, triglyceride, total antioxidant status and HSP-60 levels. *Int J Biometeorol*. 2010 May;54(3):249-54
31. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The Journal of Physiological Sciences*. 2018;68(1):19-31.
32. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350:664–671.
33. Phillips DI, Caddy S, Ilic V, Fielding BA, Frayn KN, Borthwick AC, Taylor R. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in non-diabetic subjects. *Metabolism*. 1996;45:947–950.
34. Rich GM, McCullough M, Olmedo A, Malarick C, Moore TJ. Blood pressure and renal blood flow responses to dietary calcium and sodium intake in humans. *Am J Hypertens* 1991;4:642S-645S.
35. Ríos-Lugo MJ, Cano P, Jiménez-Ortega V et al. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. *J Pineal Res*. 2010 Nov;49(4):342-8.
36. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I 2000 Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 133:92–103
37. Rotter, I., Kosik-Bogacka, D., Dołęgowska, B., Safranow, K., Lubkowska, A., & Laszczyńska, M. (2015). Relationship between the Concentrations of Heavy Metals and Bioelements in Aging Men with Metabolic Syndrome . *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(4), 3944–3961.
38. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001 Jan 4;344(1):3-10.
39. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. . *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD003817.
40. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB: Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793–1801
41. Sorensen LP, Gormsen LC, Nielsen S. VLDL-TG kinetics: a dual isotope study for quantifying VLDL-TG pool size, production rates, and fractional oxidation in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297:E1324–E1330.
42. Tanchoco CC, Cruz AJ, Duante CA, Litonjua AD 2003 Prevalence of metabolic syndrome among Filipino adults aged 20 years and over. *Asia Pac J Clin Nutr* 12:271–276
43. Tinkov AA, Popova EV, Gatiatulina ER, Skal'naya AA, Yakovenko EN, Alchinova IB, Nikonov AA. Decreased adipose tissue zinc content is associated with metabolic parameters in high fat fed Wistar rats. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2016;15(1):99–105.
44. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of Type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM* 2001;344:1343-50
45. Zabetian A, Hadaegh F, Azizi F. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian adult population, concordance between the IDF with the ATPIII and the WHO definitions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):251–257.