

Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”
București
Facultatea de Medicină

REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător științific
Acad. prof. dr. Constantin Ionescu-Tîrgoviște

Doctorand
dr. Rodica Doros

2018

Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”
București
Facultatea de Medicină

CORELAȚII ÎNTRE RATA METABOLISMULUI
DE REPAUS, TERMOGENEZA
POSTPRANDIALĂ ȘI ECHILIBRUL
METABOLIC, PARAMETRII
INSULINOSECREȚIEI ȘI
INSULINOSENSIBILITĂȚII ÎN DIABETUL
ZAHARAT TIP 2

Conducător științific
Acad. prof. dr. Constantin Ionescu-Tîrgoviște

Doctorand
dr. Rodica Doroș

2018

Abrevieri

EGIR - Grupul European de studiu al Insulinorezistenței
ETA - efectul termic al alimentelor
HOMA - homeostatic model assessment
IMC - indexul masei corporale
IR - insulinorezistență
IS - insulinosensibilitate
RMR - rata metabolică de repaus
RMO - rată metabolică orară
RQ - coeficient respirator
QUICKI - Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
SD - deviația standard
TCEH - tehnica clampului euglicemic hiperinsulinemic
TTGO - test de toleranță la glucoză oral
TTGIV - test de toleranță la glucoză intravenos
VNSL - valoarea normală superioară a laboratorului

Notă – pentru uniformitatea redactării cu cea a literaturii de specialitate s-a folosit punctul pentru separarea zecimalelor

Această lucrare a fost realizată parțial cu ajutorul Programului operațional sectorial de Dezvoltare a Resurselor umane (SOPHRD) finanțat din Fondurile Sociale Europene și a Guvernului României cu numărul de contract POSDRU 141531 și a unui grant al Autorității Naționale Române de cercetare științifică, CNCS-UEFISCDI, număr de proiect PN-II-IDPCE-2011-3-0429

Cuprins

Parte generală	1
Importanța problemei, scopul și obiectivele lucrării	1
1. Metabolismul energetic și insulinoresistența.....	3
1.1 Calorimetria indirectă în determinarea consumului energetic	3
1.2 Rata metabolică de repaus (RMR)	4
1.3 Efectul termic al alimentelor	5
1.4 Insulinoresistența: importanță, definiție, mecanisme fiziopatologice.....	5
1.5 Metode de măsurare ale insulinoresistenței	6
2. Considerații generale și date comparative din literatură asupra metodelor de determinare a insulinoresistenței folosite în lucrare	7
2.1 Estimarea insulinoresistenței prin insulinemia „a jeun”	7
2.2 Homeostasis model assessment (HOMA).....	7
2.3 QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).....	8
Partea specială	9
3. Acuratețea ecuațiilor de predicție a ratei metabolice de repaus.....	9
3.1 Introducere	9
3.2 Materiale și metode	9
3.3 Rezultate.....	10
3.4 Concluzii	12
4. Analiza modificărilor consumului energetic de repaus în raport cu parametrii insulinosecretori, insulinoresistența, obezitatea și nivelul adipocitokinelor.....	12
4.1 Obiective	12
4.2 Materiale și metode	12
4.3 Analiza comparativă a corelației ratei metabolice de repaus cu parametrii de insulinosecreție, insulinoresistență și echilibru metabolic subiecți diabet și subiecți control	13
4.3.1. Rezultatele și concluziile analizei datelor generale pentru grupurile studiate	13
4.3.2. Rezultatele și concluziile privind corelațiile RMR cu parametrii analizați	14
4.3.3. Rezultatele și concluziile analizei loturilor după subgrupul IMC.....	15
4.3.4. Rezultatele și concluziile măsurării efectului IMC asupra parametrilor studiați	15

4.3.5 Rezultatele și concluziile analizei prin metoda regresiei a modificărilor RMR în funcție de parametri de insulinorezistență (insulinemie, HOMA1-IR, HOMA2-IR, QUICKI)	16
4.3.6 Rezultatele și concluziile analizei relației RMR cu parametri asociați insulinorezistenței (raportul molar proinsulină / insulină, raportul proinsulină / adiponectină, adiponectină, leptină, proinsulină).....	17
4.3.7 Rezultatele și concluziile analizei relației RMR, RMR/kgc și RMR/ kg masă slabă cu glicemia și HbA _{1c}	17
4.3.8 Rezultatele și concluziile analizei de regresie RMR/ kgc și RMR/kg masă slabă raportată la parametri de insulinorezistență și insulinosecreție 18	
4.3.9 Rezultatele și concluziile analizei RMR prin metoda regresiei lineare multiple	18
5. Relația efect termic al alimentelor (ETA) cu obezitatea, insulinorezistența, parametri de insulinosecreție și nivelul adipocitokinelor în diabetul zaharat tip 2	19
5.1 Obiective	19
5.2 Materiale și metode	19
5.3 Rezultate.....	19
5.3.1 Efectul termic al alimentelor (ETA) estimat ca procent de creștere al ratei metabolice bazale, aria de creștere (AUC) postprandială a consumului energetic și procent consumat din masa test total grup și grupuri pereche ..	19
5.3.2 Analiza modificărilor induse de masa test în funcție de parametri de insulinorezistență.....	20
5.3.3 Modificările ratei metabolice orare în timpul testului la masă bărbați și femei.....	21
5.3.4 Modificarea coeficientului respirator (RQ) și a proporției de nutrienți oxidați indusă de masa test.....	22
5.3.5 Analiza ratei metabolice orare (RMO) după masa test în funcție de IMC	23
5.3.6 Modificarea parametrilor de insulinorezistență și a nivelului adipocitelor indusă de masa test.....	23
5.3.7 Concluzii	24
Concluzii finale.....	24
Referințe	26

Lista lucrărilor științifice publicate

1. **Doroș R.**, Lixandru D., Petcu L., Ionescu-Tîrgoviște C., Guja C., “Resting metabolic rate in type 2 diabetes - accuracy of predictive equations” publicat în Romanian Biotechnological Letters, volum 21, 2016, p 12033-38, factor de impact 0.412; <https://www.rombio.eu/rbl6vol21/Cuprins.htm>
2. **Doroș R.**, Lixandru D., Petcu L., Picu A., Ionescu- Tîrgoviște C, “Obesity influence on insulin activity and resting metabolic rate in type 2 diabetes” publicat în Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases, 2016. Vol **23**(4). rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/71
3. **Doroș R.**, Delcea A., Mardare L., Petcu L., “Basal metabolic rate în metabolic disorders” publicat în Proceedings of Romanian Academies seria B vol 17(2) 2015 p 137-143;
www.acad.ro/sectii2002/proceedingsChemistry/doc2015-2/art05Doros.pdf
4. **Doroș R.**, “Influences of mental and metabolic disorders on nutritional status and resting energy expenditure” publicat în Romanian Journal of Cognitive Behavioral Therapy and Hypnosis Volume 2 (1), 2015
www.rjcbth.ro/image/data/v2-i1/V2I1_Rodica%20Doros_RJCBTH.pdf
5. **Doroș R.** Lixandru L. Petcu L., Picu A., Ionescu-Tîrgoviște C., “Modification induced by smoking status on resting metabolic rate în type 2 diabetes” 4th International Symposium on Adipobiology and Adipopharmacology publicat în Romania Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases vol 22(2015) supplement 2
6. **Doroș R.**, Carniciu S., Lixandru D., Petcu L, Picu A., Ionescu -Tîrgoviște C., “Predictive factors in resting metabolic rate“ prezentare poster care a primit Diploma de excelență la al 9-lea Congres al Asociației Medicale Române 2015
7. **Doroș R.**, Carniciu S., Lixandru D., Picu A., Ionescu- Tîrgoviște C., “Correlation between respiratory quotient and metabolic imbalance in treatment naïve type 2 diabetes mellitus” prezentare poster la al 41-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice publicat 2015 Acta Diabetologica volumul 41(2015)
8. **Doroș R.**, Mihai A., Lixandru D, Petcu L., Picu A., Ionescu- Tîrgoviște C., Hyperinsulinemia, insulin resistance and associated modifications of resting metabolic rate in type 2 diabetes” comunicare orală Congresul Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice ediția 44 publicat în Acta Diabetologica volumul 44 (2018)

Parte generală

Importanța problemei, scopul și obiectivele lucrării

Transferul energiei chimice din nutrienți organismelor vii asigură desfășurarea proceselor biologice de înnoire, creștere și dezvoltare, făcând posibilă efectuarea lucrului metabolic. Schimbarea stării fiziologice sau apariția stării de boală modifică atât cantitatea cât și modalitățile prin care energia este utilizată în efectuarea lucrului metabolic.

În procesul patologic, adaptarea consumului energetic poate fi rezultatul direct al acestuia, de exemplu deficitul de insulină scade preluarea glucozei în țesuturi sau rezultatul unor mecanisme compensatorii cum ar fi creșterea secreției de insulină consecutivă insulinorezistenței, care activează sistemul nervos simpatic conducând la un consum energetic suplimentar.

Trecerea de la normoglicemie, la glicemie bazală modificată, toleranță la glucoză alterată sau diabet zaharat manifest se însoțește de creșterea consumului energetic. Această creștere nu este liniară fiind influențată de factori metabolici în care insulinorezistența și echilibrul metabolic au un rol important. Când asocierile fiziopatologice sunt multiple, ceea ce se întâmplă de regulă în cadrul sindromului metabolic și diabetului zaharat, modificările metabolismului energetic suferă influența concomitentă a tuturor factorilor implicați.

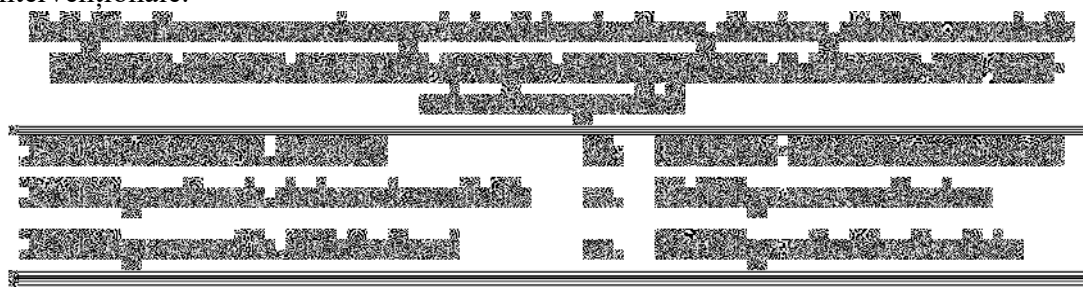
Asocierea diabetului zaharat tip 2 cu obezitatea, ca o consecință a dezechilibrului cronic între aportul caloric și consumul energetic este o problemă de maximă importanță medicală și socială [1, 2]. Această asociere este cu atât mai importantă cu cât unele estimări au arătat că 90% din pacienții cu diabet zaharat tip 2 au concomitent suprapondere sau obezitate [3]. Deși rolul aportului caloric crescut și a reducerii exercițiului fizic în apariția obezității a fost bine stabilit, obezitatea nu mai este considerată a fi numai rezultatul lipsei de voință, fiind frecvent asociată unei reduceri genetice sau dobândite a consumului energetic [4-8].

Apariția obezității și a diabetului zaharat modifică progresiv și secvențial metabolismul energetic. Astfel, asocierea *“obezitate inițială urmată de diabet zaharat ulterior”* va începe cu o scădere a consumului energetic raportat la masa corporală urmată de o creștere a consumului energetic prin apariția statusului diabetic și a creșterii valorilor glicemice în dezechilibrul metabolic [9-12]. Această secvențialitate se poate inversa în cazul inițierii secvenței patologice cu apariția *“diabetului zaharat urmată de instalarea obezității”* în care consumul energetic este crescut inițial, asociat valorii crescute a glicemiilor și care ulterior poate alterna perioade de creștere a consumului energetic cu perioade de scădere a consumului energetic în raport cu terapia antidiabetică și modificarea indusă de obținerea echilibrului metabolic [13-16]. Analize efectuate în cadrul altor studii, au calculat un consum energetic raportat la masa slabă redus în sindromul metabolic față de obezitatea fără sindrom metabolic. Prezența sindromului metabolic ar reprezenta astfel un factor de risc pentru creșterea gradului de adipozitate [17].

Metabolismul energetic este influențat de mecanismele fiziopatologice fundamentale din diabet și obezitate: insulinorezistența, disfuncția beta celulară, nivelul obezității, acțiunea adipocitokinelor.

Evaluarea modificărilor asociate acestor procese patologice poate fi folosită în interesul explicitării mecanismelor fiziopatogenice comune celor două afecțiuni, estimării

rezultatelor procedeele terapeutice aplicate sau căutarii unor noi posibilități intervenționale.



Rata metabolică de repaus (RMR) a fost considerată de mai mulți autori modificată de dezechilibrul metabolic, fiind corelată cu creșterea glicemică și scăzând după normalizare acesteia prin dietă sau tratament antidiabetic. Astfel, în cadrul diabetului zaharat am avea grupuri de pacienți cu valori mai apropiate ale RMR de ale subiecților normali și pacienți dezechilibrați metabolic care ar avea valori crescute [11, 14, 18-20]. Gourgeon și colab. au estimat o creștere de până la 8 %, echivalent cu o creștere de 143 kcal/zi a RMR, pentru subiecții cu o valoare a glicemiei „a jeun” mai mare de 180 mg/dl sau valoare a hemoglobinei glicozilate peste limita superioară a normalului. În alte lucrări sunt date estimări asemănătoare, respectiv o creștere de 7.7 % a RMR când HbA_{1c} este mai mare de 8% față de subiecții normali [21] sau creșteri de 36 kcal/zi (95% CI: 9-62 kcal/zi) pentru 10 mg/dl creștere a glicemiei bazale [22].

Scopul lucrării a fost evaluarea relației dintre parametrii insulinosecretori și de insulinorezistență, a leptinei și a adiponectinei asupra consumului energetic de repaus și postprandial la pacienții cu diabet zaharat tip 2 pentru diferite grade de obezitate comparativ cu subiecți fără diabet zaharat. Consumul energetic de repaus și postprandial a fost exprimat prin rata metabolică de repaus (RMR) și efectul termic al alimentelor (ETA). Parametrii insulinosecretori determinați au fost peptidul C, insulina și proinsulina, pentru insulinorezistență s-au utilizat insulinemia bazală („a jeun”), HOMA și QUICKI și adipocitokinele determinate au fost leptina și adiponectina.

Obiective:

1. Estimarea acurateței ecuațiilor predictive pentru consumul energetic de repaus în diabetul zaharat tip 2
S-au analizat rata metabolică de repaus determinată prin calorimetrie indirectă și cea estimată prin ecuații de predicție pentru a evalua acuratețea celei predictate în estimarea consumului energetic pentru pacienții cu diabet zaharat.
2. Analiza modificărilor consumului energetic de repaus în raport cu parametrii insulinosecretori, insulinorezistența, obezitatea și nivelul adipocitokinelor
S-au analizat relațiile între RMR determinată prin măsurarea calorimetrică și parametrii antropometrici, gradul de obezitate, nivelul insulinosecreției, insulinorezistenței, parametrii lipidici, glucidici, leptina și adiponectina la subiecții cu diabet față de subiecții control.
3. Analiza modificărilor efectului termic al alimentelor în raport cu parametrii insulinosecretori, insulinorezistența, obezitatea și nivelul adipocitokinelor
S-au măsurat și analizat efectul termic al alimentelor (ETA) la pacienții diabetici față de subiecți control după o masă standard de 600 kcal, respectiv modificările induse asupra termogenezei postprandiale de prezența sau absența diabetului, obezitității, insulinorezistenței cât și modificările induse de masa test asupra parametrilor de insulinorezistență (insulinemie, proinsulinemie, raport molar proinsulină/insulină, raport proinsulină/adiponectină) și a adipocitokinelor (leptină, adiponectină).

1. Metabolismul energetic și insulinoresistența

Energia încorporată în nutrienți este transferată compușilor macroergici care sunt utilizați apoi în procesele metabolice. Procesele desfășurate în organism respectă legea conservării energiei, astfel că acea parte din energia nutrienților care nu este transferată compușilor macroergici se regăsește în ecuația energetică ca energie eliberată sub formă de căldură, consumată în lucrul mecanic, metabolic, osmotic sau excretată.

După pierderile energetice din tubul digestiv, din energia totală a nutrienților rămâne energia metabolizabilă, iar din aceasta aproximativ 84 % este în final eliberată sub formă de căldură prin ineficiența proceselor de formare a compușilor macroergici la transferul energiei în lucru mecanic sau în efectuarea activității. Numai 16% din energia metabolizabilă este folosită pentru activitatea eficientă: mecanică, chimică, electrică și de menținere a osmolarității organismului [23].

Măsurarea oxigenului consumat, a dioxidului de carbon produs și a azotului urinar rezultat din procesele metabolice stă la baza măsurării consumului energetic prin metoda calorimetriei indirecte. Totodată diferența între numărul de moli de oxigen necesari pentru oxidarea diferiților nutrienți până la produșii finali permite calcularea substratului oxidat în cadrul aceleiași metode.

Blocarea formării de ATP în cursul fosforilării oxidative, consumul de ATP prin activarea reacțiilor ciclice de formare/metabolizare a unui substrat fără câștig metabolic și adaptabilitatea mitocondrială reprezintă mecanisme prin care se poate consuma energia rezultată din metabolizarea nutrienților și prin care se pot regla stocurile energetice. Modificările suferite de acestea pot explica predispoziția spre conservare sau pierdere a energiei de către un organism.

1.1 Calorimetria indirectă în determinarea consumului energetic

„Life is a slow combustion maintained through respiration. Animal bodies are composed from combustible elements. Food replaces the loss of body substances resulting from the combustion of some matters present in the body”

Antoine-Laurent de Lavoisier (1743-1794)

Calorimetria indirectă a devenit cea mai utilizată metodă de determinare a consumului energetic datorită simplității și accesibilității metodei. Spre deosebire de calorimetria directă care presupunea măsurarea cantității de căldură eliberată de subiect, calorimetria indirectă determină consumul energetic prin estimarea oxigenului consumat și dioxidului de carbon produs de un organism. Astfel subiectul nu este izolat în spațiul închis al camerei calorimetrice, sunt evitate erorile calorimetriei directe referitoare la căldura pierdută prin evaporare, cea localizată în interiorul corpului sau produsă de activitatea subiectului și pot fi estimate proporțiile nutrienților consumați.

Măsurarea consumului de oxigen este astfel o măsură a oxidării nutrienților. Reacțiile de oxidare a nutrienților au un rezultat asemănător cu al combustiei directe cu producerea de CO_2 și H_2O . Producerea CO_2 și H_2O nu este concomitentă în cadrul reacțiilor metabolice cum este în combustia externă a substanțelor.

Oxigenul consumat reprezintă măsura metabolismului oxidativ, din volumul acestuia putându-se determina caloriile obținute în procesele metabolice. Pentru o dietă având o compoziție normală (53% carbohidrați, 12% proteine și 35 % lipide) pentru fiecare 1L O_2 consumat se produc aproximativ 4.83 kcal cu o aproximație de estimare de 8% [23], respectiv între 4.68 și 5.047 kcal conform tabelului lui Lusk revizuit de Peronnet în 1991 [24-25].

În calorimetria indirectă pentru calculul consumului energetic se folosește ecuația Weir care utilizează ca parametrii: volumul de oxigen (VO_2), volumul de dioxid de carbon (VCO_2) și cantitatea de azot urinar (N urinar) sau kaloriile obținute din metabolizarea proteinelor.

Ecuația Weir:

Consum energetic (kcal) = $3.9 \times VO_2$ (L) + $1.106 \times VCO_2$ (L) - $2.17 \times$ azot (N) urinar (g)

La un consum proteic reprezentând 12.5 % din rația calorică ecuația devine:

Consum energetic (kcal) = $3.9 \times VO_2$ (L) + $1.1 \times VCO_2$ (L) [26]

În condițiile unei diete cu o proporție de calorii provenite din proteine reprezentând 12.5 %, consumul energetic poate fi calculat fără a folosi determinarea azotului urinar deoarece, eroarea indusă pe echivalentul caloric al oxigenului este mică de aproximativ 1 %.

Dacă valoarea coeficientului respirator (RQ) a unei combinații de nutrienți este de 0.85, se poate calcula energia obținută din metabolizarea acestuia numai din volumul de oxigen consumat.

Consum energetic (kcal) = $6.91 \times VO_2$

Valoarea coeficientului respirator este dependentă de nutrienții metabolizați, crescând când proporția de glucide crește până la valoarea de 1 sau scăzând până la valoarea de 0.7 în postul prelungit, când se metabolizează o proporție mai mare de lipide. Valorile medii pentru starea postabsorbativă sunt în jurul valorii de 0.82, când la subiecții normali, raportul între macronutrienții oxidați este 60% lipide, 30% glucide și 10% proteine și se modifică în funcție de raportul cu ingestia de alimente [27].

Dispozitivul prin care s-au efectuat determinările calorimetrice în prezenta lucrare a fost Quark CPET (Cosmed, Roma, Italia). Dispozitivul a fost evaluat prin studii de validare cu DELTATRAC II (Sensormedics, Yorba Linda, CA, USA) care este considerat dispozitiv de referință pentru determinări calorimetrice în studii clinice [28]. Quark RMR este un dispozitiv de calorimetrie indirectă în sistem deschis, echipat cu un debitmetru cu turbină (flowmeter) digital.

1.2 Rata metabolică de repaus (RMR)

Rata metabolică de repaus (RMR) reprezintă consumul minim de energie necesar organismului în stare de repaus și de veghe într-un mediu de neutralitate termică [23]. Această definiție este completată și de celelalte criterii standard: stare postabsorbativă, absența consumului de substanțe care modifică consumul energetic, absența stresului, stare fiziologică sau patologică similară a subiecților, presiune atmosferică standard. RMR diferă de RMB prin absența criteriului de repaus fizic absolut (RMB se efectuează la trezire înainte de orice activitate motorie) standardizând determinarea consumului energetic pentru facilități ambulatorii. RMR este considerată de unii autori de fi formată din rata metabolică în stare de somn (RMS) la care se adaugă un procent de 5%-10% din aceasta, respectiv energia necesară menținerii stării de veghe [26,29-30].

Modificarea acestor condiții standard în sensul modificării stării de conștiență, scăderii sau creșterii activității organelor interne, afectarea funcției termoregulatorii, lipsa cronică a nutrienților sau suprahrănirea duce la modificarea consumului energetic.

Procesele metabolice care determină consum energetic în cadrul ratei metabolice de repaus sunt cele de menținere a structurilor celulare (sinteza proteinelor, menținerea gradientului transmembranar, transportul transmembranar), a funcționării organelor (contractia musculaturii netede a acestora) și pentru contracțiile musculare posturale de repaus.

1.3 Efectul termic al alimentelor

Efectul termic al alimentelor (ETA) este consumul energetic care însumează toate procesele implicate în transferul energetic nutrienți-organism. Estimat din etapele prelucrării post ingestie a nutrienților, ETA reprezintă consumul energetic asociat digestiei, procesării nutrienților până la obținerea formelor absorbabile, absorbției și metabolizării acestora.

Dacă energia necesară digestiei și absorbției nutrienților se presupune asemănătoare pentru același tip de macronutrient în condiții de normalitate a funcției digestive și absența unei patologii asociate, tipul de compuși și calea metabolică prin care un nutrient poate fi procesat depinde de mai mulți factori: activitatea fizică, necesarul sau deficitul structurilor de rezervă, elementele structurale nou formate.

Termogeneza obligatorie este în condiții postprandiale determinată de digestie, absorbție, formarea compușilor macroergici și a structurilor de rezervă: proteine din aminoacizi, lipide din acizi grași și glicogen din glucoză. Componenta obligatorie este modificată de activitatea parasimpatică, toleranța la glucoză și insulinorezistență [31-35].

În afară de modificările pe care condițiile fiziologice sau patologice precum și gradul de procesare al nutrienților poate să le aducă termogenezei obligatorii se pot produce modificări și la nivelul componentei facultative a ETA, proces în care se consumă oxigen în exces față de nevoile metabolice strict generate de prelucrarea nutrienților. Componenta facultativă a termogenezei postprandiale este determinată de activitatea simpatică asociată consumului de alimente sau de reacțiile metabolice ciclice [36-38].

Insulina este implicată în termogeneza obligatorie, prin acțiunea ei de facilitare a transportului transmembranar al glucozei dar este implicată și în termogeneza facultativă prin intermediul stimulării β adrenergice. Stimularea β adrenergică este dependentă de modificările concentrației insulinei plasmatice secundare aportului alimentar sau administrării ei în scop terapeutic sau experimental [40].

Blocarea activității simpatice sau parasimpatice secundară unei afecțiuni sau prin medicamente, de exemplu β blocante sau atropină, poate reduce ETA [32] și poate fi considerată un factor de risc pentru obezitate și diabet [37].

Modificările costurilor energetice legate de procesarea nutrienților au fost considerate cauză, efect sau parte implicată în bolile metabolice. Astfel răspunsul termogenetic redus după administrarea nutrienților a fost considerat atât determinat de instalarea obezității cât și preconditionat de obezitatea anterioară [41, 42]. În această secvențiere diminuarea efectului termogenetic al alimentelor face parte dintr-o spirală ascendentă în care obezitate anterioară scade consumul energetic post alimentar devenind factor implicat în noua acumulare de masă grasă și ulterior în apariția altor boli metabolice, inclusiv a diabetului [43]. ETA poate fi influențat de regimul alimentar anterior determinării, compoziția mesei, de raportul dintre macronutrienți, nivelul de activitate fizică, vârsta, temperatura, activitatea simpatică, mărimea depozitelor adipoase, nivelul de insulinorezistență.

1.4 Insulinorezistența: importanță, definiție, mecanisme fiziopatologice

Insulinorezistența este definită ca fiind acea stare biologică în care insulina indiferent de sursă, endogenă sau exogenă, produce efectul biologic așteptat doar la concentrații crescute în raport cu valorile considerate normale [44-48]. Prevalență crescută a insulinorezistenței la mai mult de 20 % [49] din populația generală și la pacienții cu sindrom metabolic, diabet, obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială a fost stabilită prin studii multiple și prezentată inclusiv în rapoarte ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) [50-54]. Rezistența la insulină este astfel considerată

mecanismul patologic care inițiază sindromul metabolic și diabetul zaharat tip 2 având implicații multiple în afara strictei mențineri a nivelului glucozei sanghine [47-48, 55-56]. Insulinorezistența este asociată proporțional cu intensitatea acesteia de creștere a trigliceridelor, scădere a HDL colesterolului, hipertensiune arterială, fiind astfel un factor de risc cardiovascular [52,57-58]. În sens invers, insulinosensibilitatea este definită ca fiind acea creștere a eficienței insulinei în activitatea ei metabolică la concentrații mai mici sau doze mai mici de insulină exogenă decât cele așteptate. Insulinorezistența sau insulinosensibilitatea au efect asupra tuturor acțiunilor insulinei dar pentru metabolismul glucidic se referă la modificarea eficienței insulinei în reducerea glicemiei. Intervenția insulinei asupra metabolismului glucidic se realizează prin creșterea preluării glucozei în țesuturile insulinodependente, creșterea formării glicogenului în mușchi și ficat, creșterea oxidării glucozei și reducerea eliberării hepatice de glucoză prin scăderea glicogenolizei și gluconeogenzei. Starea de insulinorezistență se caracterizează printr-o reducere a preluării glucozei de către țesuturile periferice și o creștere a eliberării hepatice de glucoză.

În diabetul zaharat tip 2 prima modificare indusă de insulinorezistență este reducerea preluării glucozei în țesuturile periferice. Creșterea eliberării hepatice de glucoză prin gluconeogenză și glicogenoliză este corelată cu glicemia „a jeun” și este ulterioară modificării periferice devenind semnificativă când valorile glicemiei bazale ajung la 160 mg/dl [59]. În ceea ce privește valorile acestor modificări, diverse studii au calculat la pacienții diabetici cu valori glicemice crescute până la 150 mg/dl, reducerea preluării periferice a glucozei cu 40-50 % și creșterea eliberării hepatice de glucoză cu 0.5 mg/kgc/min [60-61].

1.5 Metode de măsurare ale insulinorezistenței

Măsurarea insulinorezistenței a apărut din necesitatea exprimării cantitative a acestui fenomen fiziopatologic esențial în diabetul zaharat tip 2. În acest scop s-au imaginat diferite protocoale de cercetare a căror rezultat exprimă insulinorezistența (IR) sau insulinosensibilitatea (IS). Cele 2 exprimări sunt intercorelate și prezintă avantaje individuale în funcție de context.

Insulinosensibilitatea la insulină (IS) = $1 / \text{insulinorezistență (IR)}$

Metodele care exprimă rezultatul ca insulinosensibilitate măsoară în principal preluarea glucozei sub acțiunea insulinei în țesuturile periferice, în timp ce metodele care exprimă rezultatul ca insulinorezistență măsoară în principal eliberarea hepatică de glucoză sub acțiunea insulinei. În funcție de complexitatea testului, insulinosensibilitatea și insulinorezistența complementară sunt măsurate direct sau estimate proporțional cu cea măsurată.

Metoda considerată standard în măsurarea insulinorezistenței periferice este metoda clampului euglicemic – hiperinsulinemic. Din metoda inițială dezvoltată pentru evaluarea preluării glucozei în condiții de normoglicemie, au derivat modele ulterioare în care s-a modificat nivelul glicemiei la valorile din diabetul zaharat (clampul isoglicemic-hiperinsulinemic) și metode care au asociat determinarea insulinorezistenței cu determinarea insulinosecreției (metoda clampului hiperglicemic-hiperinsulinemic și Botnia clamp) [62]. Comparativ cu tehnica de clamp care necesită menținerea unui nivel nemodificat al glicemiei și insulinemiei, metoda considerată cea mai exactă privind determinarea insulinorezistenței în situația modificării dinamice a nivelului insulinemiei este metoda modelului minimal Bergman.

Toate celelalte metode se consideră validate prin indicii de corelație obținuți în raport cu tehnica clampului chiar dacă principial tipul de insulinorezistență măsurat este diferit, respectiv periferică, hepatică sau combinată. Este de menționat că deși puternic corelate insulinorezistența hepatică și periferică pot avea o intensitate diferită la același

individ. Totodată comparația dintre tehnicile de clamp și alte tipuri de estimare a insulinoresistenței nu este întotdeauna sustenabilă, întrucât tehnicile dinamice au măsurători determinate la nivele mult mai mari de insulinemiei și aportului glucidic decât cele fiziologice. Putem astfel presupune că fiecare metodă estimează valoarea insulinoresistenței în condiții diferite contribuind dintr-un unghi diferit la cuantificarea acesteia.

2. Considerații generale și date comparative din literatură asupra metodelor de determinare a insulinoresistenței folosite în lucrare

2.1 Estimarea insulinoresistenței prin insulinemia „a jeun”

Insulinemia „a jeun” este menționată în raportul de Consens privind Insulinoresistența din 1998 ca o metodă practică dar fără susținere documentată în estimarea insulinoresistenței de rutină. Este însă considerată ca un predictor important al riscului de diabet zaharat mai ales pentru pacienții cu ereditate diabetică [45]. Principalele motive invocate privind dificultatea utilizării nivelului insulinemiei ca estimator al insulinoresistenței sunt lipsa unui nivel limită al insulinemiei (cut-off) de la care să se definească insulinoresistența, intervariabilitatea intradividuală a determinării insulinemiei și erorile date de tehnica de determinare. Absența unui nivel prag care să definească insulinoresistența este cu atât mai importantă cu cât majoritatea afecțiunilor în care este implicată ca mecanism patologic sunt definite prin nivele prag de diagnostic pozitiv. Astfel toate afecțiunile asociate sindromului de insulinoresistență (toleranța la glucoză alterată, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipidemia, obezitatea, hiperuricemia, microproteinuria) au valori limită care le definesc. Mecanism fundamental în toate aceste afecțiuni, insulinoresistența apare înaintea modificărilor clinice fiind o condiție esențială dar nu suficientă pentru apariția acestora. Mai multe decât atât, aceste modificări clinice cresc în gravitate în concordanță cu insulinoresistența, dar nu sunt totdeauna prezente sau asociate în formulă completă.

Există astfel insulinoresistența la subiecți slabi, nediabetici cu antecedente heredocolaterale de diabet sau la subiecți cu hipertensiune arterială sau hipertrigliceridemie susținând astfel conceptul de insulinoresistență selectivă menționat de Rochinni [63]. Acest concept presupune că insulinoresistența poate fi manifestă numai pentru unul din mecanismele de acțiune ale insulinei, de exemplu asupra retenției sodiului la nivel renal generând modificări electrolitice fără a induce modificări asupra metabolismului glucidic.

2.2 Homeostasis model assessment (HOMA)

Homeostasis model assessment (HOMA) este propusă în 1985 de către Matthews și colab, ca un algoritm matematic, relaționat de interdependența eliberării hepatice de glucoză și a funcției beta celulare, exprimată prin valoarea glicemiei și insulinemiei în stare postabsorbativă [64]. Formula sa simplificată este reprezentată de o relație liniară între glicemie și insulină. Aceasta este utilizată frecvent în practică datorită simplității și fiabilității sale. Relația a fost obținută din analiza ecuațiilor nonlineare care leagă evoluția fiziologică a celor 2 variabile și corelează produsul glicemie–insulinemie cu insulinoresistența. Constanta la care se raportează ecuația liniară de aproximare, respectiv cifra de 22.5 este rezultatul produsului glicemie–insulinemie la valoarea normală bazală, 4.5 mmol/dl (glicemia) multiplicat cu 5 μ U/ml (insulinemia). În situația când glicemia este măsurată în mg/dl valoarea de 22.5 se multiplică cu 18. Astfel insulinoresistența măsurată cu HOMA1-IR în condiții bazale la o glicemie de 80 mg/dl și insulinemie 5 μ U/ml este egală cu 1, iar funcția beta celulară măsurată cu HOMA1-%B este egală cu 100%.

$HOMA1-IR = [glicemia\ bazal\acute{a} \times insulinemia\ bazal\acute{a}] / 22,5 \times 18$, dacă glicemia este măsurată în mg/dl

Wallace raportează în 2004 estimarea insulinorezistenței prin HOMA în 572 de studii [65], unele dintre ele foarte cunoscute. n UKPDS s-a urmărit evoluia insulinorezistenței prin HOMA logitudinal pe o perioadă de 6 ani [66]. n San Antonio Heart study [67], Belfast study [68], Mexico City study [69] s-a efectuat determinarea insulinorezistenței transversal, valoarea HOMA obinut fiind utilizată pentru stabilirea gradului de insulinorezistență i în predicia apariiei diabetului zaharat. Este de menționat că lipsa unei corelații foarte bune între rezultatele obținute cu HOMA i cele obținute prin tehnici de clamp se datorează i faptului că cele 2 metode nu evaluează același fenomen. Astfel HOMA este considerată clasic un estimator al insulinorezistenței hepatice i al stării postabsorbative cu insulinemie la valori joase, iar clampul euglicemic este un estimator al sensibilitii esuturilor periferice la valori insulinemice mult mai înalte. Totdat au fost discutate limitări ale determinării HOMA la subiecții subponderali i la cei cu disfuncie beta celulară marcată.

Coefficienți de corelație cu valori mai mari au fost obinui prin logaritmarea HOMA [$\ln(HOMA)$], transformare care reduce variabilitatea i distribuia non gaussiană a insulinemiei. $\ln(HOMA)$ este considerat de asemenea un predictor mai exact al insulinosensibilitii decât HOMA de către unii autori [70-71]. Indicele HOMA a fost corelat semnificativ i cu insulinemia „a jeun ” i QUICKI. După introducerea HOMA1 a fost dezvoltat un model computerizat HOMA2, revăzut în 1996, care permite calcularea valorii din relaia nonliniară dintre variabile, modificată de alte fenomene fiziopatologice cum ar fi creșterea secreiei insulinei în funcție de nivelul glicemiei, modificarea preluării glucozei în condiții de hiperglicemie, pierderile renale de glucoză sau nivelul circulant de proinsulină. Recomandările autorilor sunt de a utiliza HOMA2 când se compară insulinorezistența cu alte modele de estimare cu att mai mult cu ct HOMA2 se raportează la metode de determinare mai recente pentru insulinemie în raport cu cele folosite în modelul HOMA1 [65, 72-72]. Cele 2 modele HOMA exprimă insulinorezistența prin valori numerice diferite. Pentru aceste modele s-au calculat valori diferite pentru pragurile de insulinorezistență la sntoi i la pacienții cu sindrom metabolic. Lund a 90-a percentilă la subiecții sntoi Gelonese calculează valoarea de 2.7 pentru HOMA1-IR i de 1.8 pentru HOMA2-IR [74].

HOMA este recomandată în studiile longitudinale sau transversale de cohord, iar pentru compararea unor gupuri diferite necesită calcularea i raportarea la valorile unui grup control individualizat. Totodată HOMA s-a dovedit a fi un marker surogat util pentru evaluarea insulinorezistenței în condiiile unei funcii beta celulare echivalente a subiecților [75].

2.3 QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*)

Un alt indice derivat din valorile glicemiei i insulinemiei „a jeun”, obinut prin logaritmarea glicemiei i insulinemiei este „Quantitative Insulin Sensitivity Check Index” (QUICKI), propus de Katz i colab. n 2000 [76]. QUICKI introduce în formulă logaritmi insulinemiei i glicemiei, fiind astfel o variantă a HOMA, cu o corelație mai bună decât acesta cu rezultatele obținute prin tehnica clampului euglicemic hiperinsulinemic (TCEH). Indicele de corelație între TCEH i QUICKI a fost mai mare decât între TCEH i HOMA sau TCEH i modelul minimal, atât pentru non diabetici ct i pentru diabetici i obezi [76].

Formula acestuia este: $QUICKI = 1/(\log I_0 + \log G_0)$

unde I_0 - insulinemia bazală ($\mu UI/ml$) i G_0 = glicemia bazală (mg/dl)

Deoarece este un indice de insulinosensibilitate, o valoare mai mică corespunde unei insulinosensibiliti reduse, respectiv unei insulinorezistene crescute. n condiiile

în care se folosesc valori pereche glicemie – insulinemie în stare „a jeun”, atât HOMA cât și QUICKI estimează insulinorezistența hepatică. Aceste metode pornesc de la asumptia că insulinorezistența hepatică și periferică este egală ceea ce nu este întotdeauna adevărat. Posibilitatea de a obține date privind insulinorezistența dintr-o probă unică face ca aceste metode să fie mai facile de utilizat și să poată fi aplicate și pe grupuri extinse. QUICKI a fost utilizat în studii populaționale pentru valoarea sa predictivă [76-77].

Partea specială

3. Acuratețea ecuațiilor de predicție a ratei metabolice de repaus

3.1 Introducere

Ecuațiile de predicție și-au dovedit utilitatea în practica medicală datorită rapidității prin care se poate calcula rata metabolică de repaus (RMR) folosind caracteristici individuale stabilite la examene de rutină (vârstă, înălțime, greutate), comparativ cu procedura calorimetrică care este condiționată de existența resurselor tehnice, de factori medicali și individuali. Deși facilă, utilizarea ecuațiilor de predicție pentru calculul RMR în diferite afecțiuni rămâne controversată deoarece calcularea acestora a fost efectuată pe baza unor parametri obținuți de la persoane sănătoase. Studii multiple au arătat diferențe în ceea ce privește valorile estimate prin ecuații de predicție și cele măsurate calorimetric pentru subiecții cu boli metabolice. Astfel RMR depinde de greutate, înălțime, vârstă, compoziția corporală, dar și de factori metabolici fiind modificată de prezența diabetului, obezității și a sindromului metabolic [10, 12, 20, 78-80].

Scopul acestui studiu a fost de a estima acuratețea comparativă a ecuațiilor Mifflin St Jeor și Harris-Benedict, alături de alte ecuații cunoscute respectiv Owen, WHO/FAU/UNU și Bernstein pentru un grup de subiecți cu diabet zaharat tip 2 nou descoperit aparținând cohortei 2013-2014 înainte de intervenția dietetică și medicamentoasă. Date parțial publicate RBL [81].

3.2 Materiale și metode

Studiul a inclus 293 pacienți consecutiv diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în perioada 2013-2014. Criteriile de excludere au fost: diabet zaharat tip 1, semne și simptome de infecție acută și cronică, neoplazii, boli pulmonare cronice, disfuncții tiroidiene, consum excesiv de alcool (mai mult de 2 „drink”-uri pe zi [82]). Calorimetria indirectă a fost efectuată folosind sistemul cu mască facială al aparatului Quark CPET COSMED și ecuația Weir. Examinările s-a efectuat dimineața după 10 ore de post, cu pacientul treaz și relaxat în mediu neutru termic. Durata înregistrării a fost de 20 min după atingerea stării de echilibru. Înălțimea și greutatea au fost măsurate cu subiecții descălțați și îmbrăcați lejer. Compoziția corporală a fost determinată prin bioimpedanță utilizând analizorul de unică frecvență (50 kHz) TANITA BC 601. Probele biologice au fost recoltate înaintea determinării calorimetrice și au fost analizate folosind analizorul COBAS INTEGRA 400 PLUS Hitachi Roche. Ecuațiile folosite au fost ecuația Harris-Benedict, Mifflin St Jeor, Owen, WHO/FAO/UNU și Bernstein.

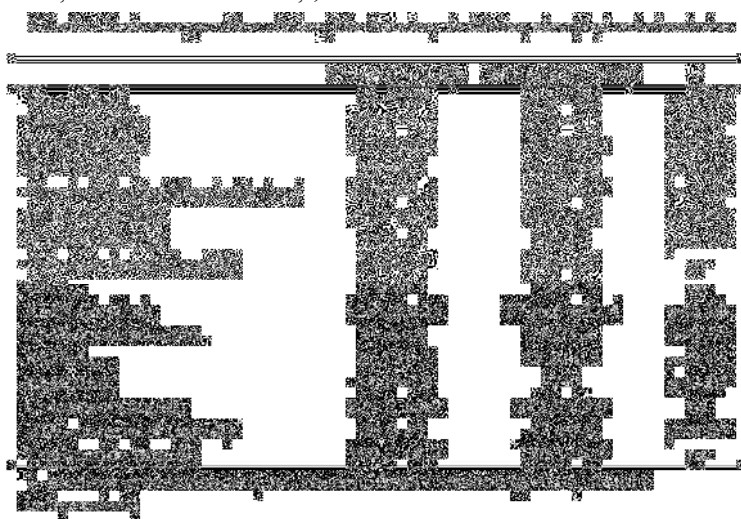
Variabilele analizate au fost RMR măsurat și predictat, parametrii antropometrici (greutate, înălțime, circumferință abdominală, IMC), compoziția corporală (masa grasă și masa slabă), parametrii biologici (glicemie, HbA_{1c}, colesterolul total, colesterolul HDL, colesterolul LDL, trigliceridele). S-au calculat indici compoziți cum ar fi raportul RMR/kg masă slabă și RMR/kg corp.

Analiza a fost efectuată pentru grupul total, pe sexe și stratificat pe subgrupuri în funcție de IMC, valoarea 180 mg/dl a glicemiei și valoarea HbA_{1c} de 133 % valoarea

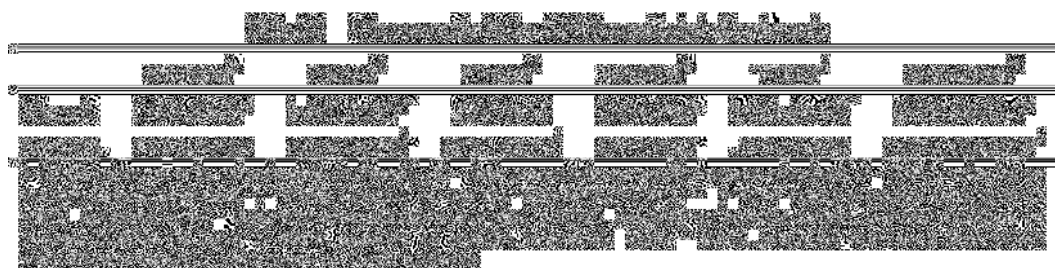
normală superioară a laboratorului (VNSL). Nivelul de 180 mg/dl pentru glicemie a fost selectat datorită importanței sale fiziologice ca și prag renal. Nivelul de 133 % VNSL pentru HbA_{1c} corespunde în această situație valorii de 7.85 și unei glicemii medii de 178.5 mg/dl situată în proximitatea pragului renal [39]. Acuratețea a fost calculată ca diferență procentuală în limita de 10 %, 15 % și 30 % comparativ cu RMR măsurat, devierea (bias) exprimată ca diferență între RMR măsurat și predictat și eroarea determinată prin regula celor mai mici pătrate. Corelațiile dintre RMR și celelalte variabile au fost efectuate cu testul Pearson. Analiza statistică a fost efectuată utilizând SPSS Statistic 22. Valoarea $p < 0.05$ a fost considerată semnificativă statistic.

3.3 Rezultate

Subiecții bărbați nu au fost diferiți de subiecții femei în ceea ce privește glicemia bazală, HbA_{1c} , colesterolul total și trigliceridele. Femeile au fost mai vârstnice (61 ± 0.81 ani comparativ cu bărbații 57.3 ± 0.8 ani; $p < 0.05$) și au avut IMC mai mare ($32 \pm 0.5 \text{ kg/m}^2$ femei comparativ $30.6 \pm 0.3 \text{ kg/m}^2$ bărbați). Analizați după indicele masei corporale, 9.2% din pacienți erau normoponderali (11% din femei și 7.8% din bărbați), 35% erau supraponderali (30.5% din femei și 38.7% din bărbați) și 55.8% din pacienți erau obezi (58.5% din femei și 53.5% din bărbați).



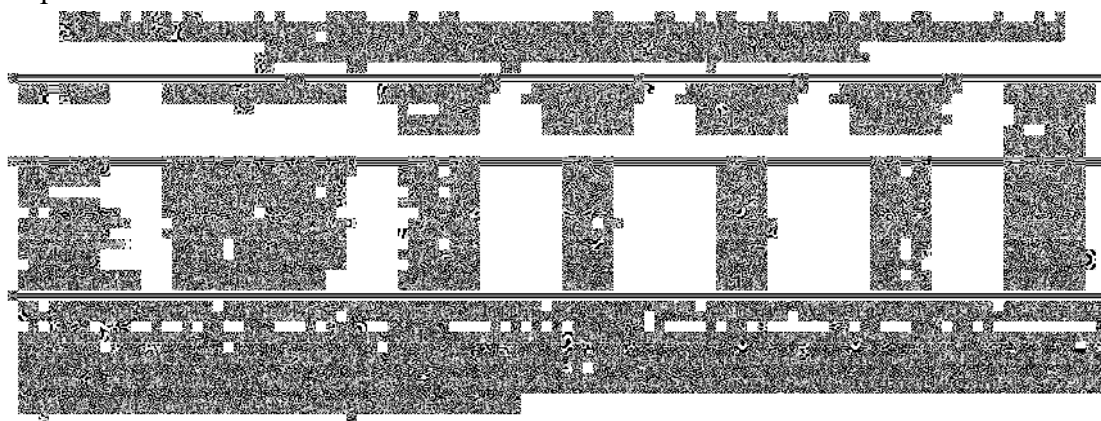
Ratele metabolice de repaus măsurate (RMR măsurat) și cele predictate prin cele 5 ecuații analizate, au fost comparate pe sexe cu testul T pereche și au fost observate diferențe semnificative statistic, cu excepția ecuațiilor Owen și Mifflin St Jeor pentru femei și Mifflin St Jeor și WHO/FAO/UNU pentru bărbați. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2.



Pentru total grup am stabilit diferențele dintre RMR măsurat și RMR calculat cu ecuațiile de predicție Harris, Owen, Mifflin St Jeor, WHO/FAO/ UNU și Bernstein care au fost comparate folosind testul Student pentru egalitatea mediilor teoretice cu valoarea

0. Rezultatele analizei Bland-Altman au indicat că există un nivel înalt de concordanță și deviere proporțională pentru ecuațiile Mifflin St Jeor și WHO/ FAO/UNU.

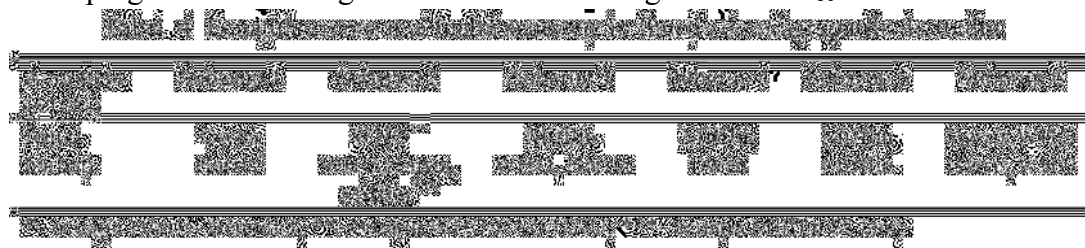
În comparație cu alte ecuații, ecuația Mifflin St Jeor a avut cea mai înaltă rată de predicție (48.8%), cea mică deviere (10.48 kcal/zi) și cea mai mică eroare calculată prin metoda celor mai mici pătrate (298.31 kcal/zi). De asemenea, pentru ecuația Mifflin proporția de supraestimări și subestimări a fost egală. Rezultatele înainte de stratificare sunt prezentate în tabelul 3.



După ce grupul de studiu a fost împărțit în bărbați și femei, ecuația Owen a avut cea mai mare acuratețe în limita a $\pm 10\%$ (49.2 % pentru femei și 61.3 % pentru bărbați) și ecuația Mifflin St Jeor a avut acuratețea cea mai mare între $\pm 15\%$ și $\pm 30\%$ comparativ cu RMR măsurat (67.2 % - 90.65 % pentru femei și 63.3 % - 83.8 % pentru bărbați).

S-au format subgrupuri din subiecții de studiu care să aibă același sex, grupă IMC, valoarea HbA_{1c} mai mică sau mai mare de limita de 133 % a valorii normale superioare a laboratorului (VNSL), respectiv 7.85 sau glicemie bazală mai mică sau mai mare de 180 mg/dl. S-au format astfel 6 subgrupuri principale pentru fiecare sex având câte 4 subgrupuri secundare care au fost analizate separat.

Ecuațiile cu cea mai înaltă acuratețe în limita de $\pm 10\%$ pentru aceste subgrupuri sunt precizate în tabelul 4. Ecuațiile analizate mențin acuratețe similară pentru subgrupurile delimitate în funcție de sex și grupul IMC indiferent dacă pragul pentru starea hiperglicemică a fost glicemie bazală $> 180\text{mg/dl}$ sau HbA_{1c} > 7.85 .



În limita de acuratețe de $\pm 10\%$ din RMR măsurat, ecuația Mifflin St Jeor oferă cele mai exacte rezultate pentru 42.9 %-72 % pentru femeile supraponderale și pacienții obezi de ambele sexe cu HbA_{1c} < 7.85 sau glicemie bazală $< 180\text{ mg/dl}$ și ecuația Harris Benedict determină cele mai exacte rezultate pentru 43.1 - 80 % din bărbații normoponderali indiferent de nivelul glicemic, supraponderalii cu HbA_{1c} < 7.85 sau glicemie bazală $< 180\text{ mg/dl}$ și obezii cu HbA_{1c} > 7.85 sau glicemie bazală $> 180\text{ mg/dl}$.

Ecuația Harris Benedict are cea mai mare rată de suprapredicție de 39.6 % la o acuratețe estimată în limita de $\pm 10\%$. Pentru ambele sexe pentru obezii dezechilibrați

metabolic $HbA_{1c} > 7.85$ sau glicemia bazală $> 180 \text{ mg/dl}$, ecuațiile Harris Benedict și WHO/FAO/UNU au acuratețea cea mai mare.

3.4 Concluzii

Acuratețea ecuațiilor de predicție a fost diferită în funcție de sex, grupul IMC, nivelul glicemic și al HbA_{1c} recomandând ca selecția ecuației specifice să ia în considerație acești factori antropometrici și metabolici.

Pentru acest grup de studiu format din pacienți cu diabet zaharat tip 2 nou diagnosticați analizați ca un grup omogen, ecuația Mifflin St Jeor a predictat cel mai corect.

Din analiza stratificată, argumente suplimentare susțin că pentru subiecții normali și cei supraponderali, ecuațiile Mifflin St Jeor și Owen sunt recomandate pentru femei și ecuațiile Mifflin St Jeor, WHO/FAO/UNU și Harris Benedict sunt recomandate pentru bărbați.

Pentru pacienții obezi care reprezintă 55.8 % din această cohortă, ecuația Mifflin St Jeor își menține capacitatea predictivă pentru pacienții obezi cu glicemie bazală $< 180 \text{ mg/dl}$ și $HbA_{1c} < 7.85$, dar nu și la pacienții obezi cu glicemie bazală $> 180 \text{ mg/dl}$ și $HbA_{1c} > 7.85$. Pentru asocierea diabet zaharat, obezitate și glicemie bazală $> 180 \text{ mg/dl}$ sau $HbA_{1c} > 7.85$ ecuația Harris Benedict și WHO/FAO/UNU dau predicțiile cele mai corecte.

4. Analiza modificărilor consumului energetic de repaus în raport cu parametrii insulinosecretori, insulinorezistența, obezitatea și nivelul adipocitokinelor

4.1 Obiective

Scopul acestei analize a fost evaluarea modului în care insulinorezistența influențează rata metabolică de repaus (RMR) la subiecți cu diabet în comparație cu subiecți normoglicemici.

4.2 Materiale și metode

Au fost luați în analiză 306 pacienți cu diabet consecutiv diagnosticați (53 % bărbați, 54.9 % obezi) și 91 subiecți control (38 % bărbați, 23 % obezi). Lotul control a cuprins pacienți care s-au prezentat pentru investigații la centrul antidiabetic și la care s-a înfirmat diagnosticul de diabet zaharat. Criteriile de excludere au fost: boli infecțioase acute și cronice concomitente, neoplazii, boli pulmonare cronice, consum excesiv de alcool, tratament antidiabetic anterior, disfuncții tiroidiene. Pacienții selectați nu au avut diete dezechilibrate în ultimele 2 săptămâni și au fost instruiți să se abțină de la fumat sau activități fizice intense în ultimele 24 de ore înainte de efectuarea investigațiilor. Investigațiile s-au desfășurat în următoarea ordine: recoltarea probelor biologice, măsurători antropometrice, determinări prin bioimpedanță și măsurători calorimetrice. Subiecții au fost analizați pe grupe după indicele de masă corporală (IMC) conform recomandărilor OMS [86]. Hemoglobina glicozilată, glicemia, parametrii biochimici și hematologici au fost efectuați cu un analizor COBAS INTEGRA 400 PLUS Hitachi Roche (Roche Diagnostic, Basel, Switzerland). Insulina, proinsulina, peptidul C, adiponectina și leptina au fost determinate prin metoda ELISA utilizând kituri comerciale de la DRG Instruments GmbH Germania (EIA 2935, EIA 1560, EIA 1293, EIA 4177, EIA 2395) [83]. HOMA1-IR și HOMA1-%B au fost calculate folosind formulele cunoscute. HOMA2-IR și HOMA2-%B au fost calculate utilizând HOMA calculator v2.2.2. [73]. numai pentru 300 cazuri subiecți diabetici (142 femei și 158 bărbați), calculatorul permițând numai valori ale insulinemiei aflate între 2.9 - 57.6 $\mu\text{UI/ml}$. QUICKI a fost calculată după formula $\text{QUICKI} = 1/(\log_{10} \text{Insulinemia „a jeun”} + \log_{10} \text{Glicemia „a jeun”})$. Raportul molar proinsulină / insulină a fost obținut utilizând formula:

proinsulină (pmol/l) /insulină (pmol/l) x 100. Greutatea și compoziția corporală au fost determinate fără pantofi, în haine ușoare de interior cu un analizor prin bioimpedanță TANITA BC-601. Determinările calorimetrice au fost efectuate cu un dispozitiv QUARK CPET COSMED. Prelucrarea statistică s-a efectuat cu SPSS 22 și MathCad Professional.

4.3 Analiza comparativă a corelației ratei metabolice de repaus cu parametrii de insulinosecreție, insulinorezistență și echilibru metabolic subiecți diabet și subiecți control

4.3.1. Rezultatele și concluziile analizei datelor generale pentru grupurile studiate

Pacienții cu diabet și subiecții control, analizați ca total grup au avut parametrii diferiți semnificativ statistic, cu excepția înălțimii, colesterolului total, leptinei, RMR/kgc, RMR/kgc masă slabă și al coeficientului respirator. Rezultate parțial prezentate articol RJDNMD [84].

Tabel 5 Comparatie date antropometrice, biochimice, calorimetrice, compoziție corporală indicatori insulinorezistență și insulinosecreție, citokine diabet control

	Femei diabet (n=145)	Femei control (n=56)	Bărbați diabet (n=161)	Bărbați control (n=35)
Vârstă (ani)	60.55±10.11 ¹	46.6±15.9*	57.27±10.2	47.89±16.8*
Înălțime (m)	160.7±6.3	163.06±6.8*	173.5±7.1	175.1±7^{ns}
Greutate (kg)	82.01±18.5	67.6±16.9*	92.5±15.1	86.06±14.3*
IMC (kg/m ²)	31.7±6.6	25.45±6*	30.7±4.5	27.9±3.9*
Glicemia (mg/dl)	166±64.3	91.13±14.9*	176.2±70.9	95±11.2*
Colesterol (mg/dl)	221.5±55.6	217.68±52.2^{ns}	213.9±48.4	230.8±65.8^{ns}
HDL colesterol (mg/dl)	49.3±12.2	54.2±12.3*	42.1±10.6	44.8±14.7^{ns}
Trigliceride (mg/dl)	159.7±100	97.8±80.7*	185.5±106	145.74±98.7^{ns}
Peptid C (ng/ml)	5.1±3.9	3.28±2*	4.94±3.3	3.57±3*
Insulină (pmol/L)	96.45±69	55.8±23.6*	98.62±73	58.37±25.4*
Proinsulină (pmol/L)	5.14±6.8	2.28±1.8*	8.04±9.8	2.43±3.5*
Raportul molar proinsulină/insulină %	5.65±7	4.28±3.2 ^{ns}	8.82±9	4.6±5.8*
Raportul proinsulină/adiponectină	0.968±1.42	0.219±0.26*	2.85±4.59	0.497±0.8*
Leptină (ng/ml)	27.88±19.9	23.2±20.8^{ns}	10.4±10.5	7.07±5.9^{ns}
Adiponectină (μg/ml)	10.92±9.3	17.2±12.4*	5.74±5.1	8.69±6.7*
HOMA1-IR	5.64±4.49	1.84±0.98*	6.42±8.41	1.98±0.98*
HOMA1-%B	61.9±56.1 ¹	133.6±114.6*	57.48±40.6 ²	109.3±60.7*
HOMA2-IR	1.98±1.22	1.05±0.44*	2.22±1.67	1.12±0.46*
HOMA2-%B	52.83±29	101.5±36.42*	52.02±30.9	94.56±29.1*
QUICKI	0.309±0.026	0.355±0.02*	0.306±0.02	0.35±0.02*
RMR (kcal/zi)	1385.9±295.4	1216.6±283.5*	1737.8±401.9	1581.6±437.4^{ns}
RMR/kgc	17.29±3.5	18.36±3.7*	18.94±3.8	18.32±3.74^{ns}
RMR/kg masă slabă	29.7±5.3	27.8±4.7^{ns}	26.94±5.5	24.8±5.5^{ns}
RQ	0.788±0.06	0.785±0.05 ^{ns}	0.793±0.056	0.794±0.051 ^{ns}
Masă grasă (kg)	34.62±12.6	23.94±12.28*	27.59±9.7	22.46±7.8*
Masă slabă (kg)	46.37±7.7	43.74±6*	64.53±11.7	63.59±8.2^{ns}

1-date prezentate ca medie ± deviație standard; comparație efectuată cu testul Mann Whitney pentru același sex între subiecți diabetici și lot control; * - semnificativ statistic p<0.05; **ns (bold)** - nesemnificativ statistic; 1- HOMA2 calculat lot diabetici (142 femei, 158 bărbați)

Vârsta, greutatea, IMC, glicemia, trigliceridele, peptidul C, insulinemia, proinsulinemia, raportul molar proinsulină/insulină, raportul proinsulină/adiponectină, leptina, HOMA1-IR, HOMA2-IR, RMR, masa grasă și masa slabă au avut valori semnificativ statistic mai mari la subiecții cu diabet față de nediabetici în timp ce HDL colesterolul, adiponectina, HOMA1-%B, HOMA2-%B, QUICKI au fost scăzute la diabetici față de control. RMR a fost crescută la subiecții diabetici față de subiecții control și la subiecții bărbați față de subiecții femei. RMR/kgc a fost crescută la subiecții bărbați cu diabet comparativ cu femeile cu diabet, dar această diferență nu s-a observat la subiecții control. RMR/kg masă slabă a fost crescută la femeile și bărbații cu diabet comparativ cu femeile și bărbații fără diabet. Aceste diferențe sunt asociate nivelului de insulinorezistență diferit între subgrupuri și modificărilor parametrilor insulinosecretori. S-a determinat repartiția pe percentile a indicatorilor de insulinorezistență. Subiecții cu diabet au avut valori semnificativ crescute pentru insulinorezistență exprimată prin HOMA-IR și scăzute pentru insulinosensibilitate exprimată prin QUICKI. S-a calculat media RMR pe quartile HOMA1-IR separat pentru diabetici și subiecți control. Analiza

de varianță arată că media RMR a crescut semnificativ statistic atât la subiecții diabetici cât și la subiecții control de la quartila 1 la quartila 4 ($p<0.05$).

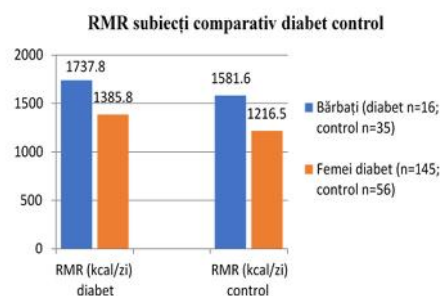


Figura 1 Rata metabolică de repaus (RMR) comparativ diabet control

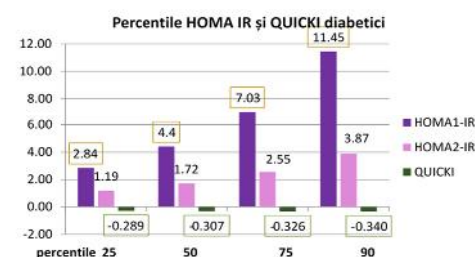


Figura 2 Reprezentare grafică percentile HOMA IR, QUICKI subiecți diabetici

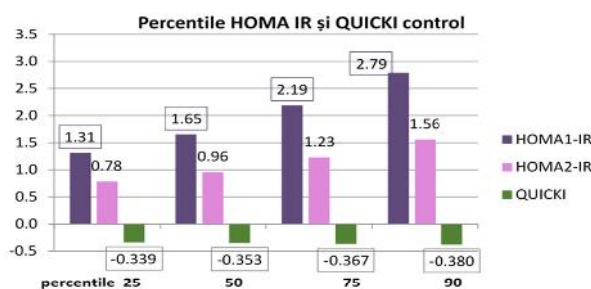


Figura 3 Reprezentare grafică percentile HOMA IR, QUICKI subiecți control

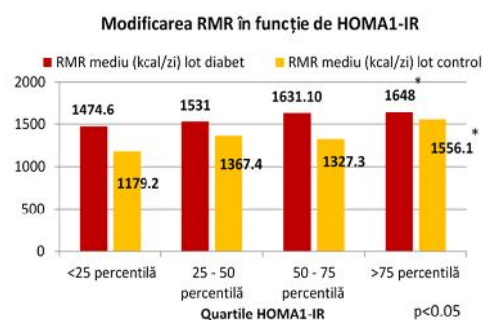


Figura 4 RMR mediu după apartenența la subgrupe HOMA1-IR în funcție de percentile

4.3.2. Rezultatele și concluziile privind corelațiile RMR cu parametrii analizați

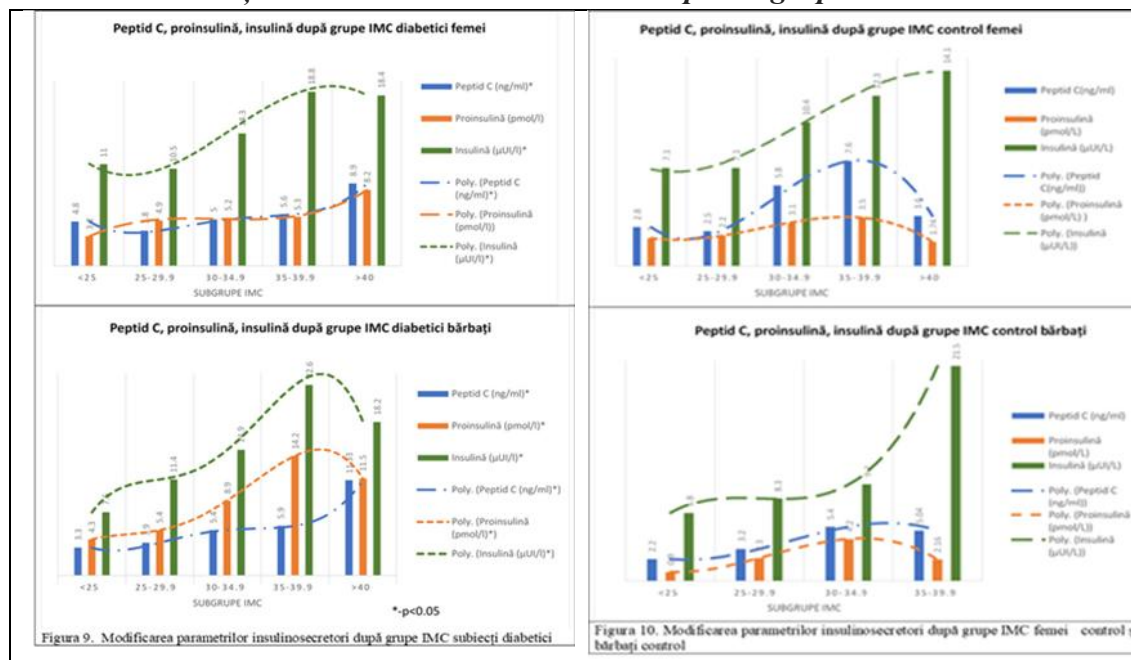
RMR s-a corelat atât la subiecții diabetici cât și la subiecții control cu parametrii antropometrici, de compoziție corporală, indicatorii de insulinorezistență, raportul proinsulină/adiponectină, proinsulina, HDL colesterolul, adiponectina și leptina. La

subiecții control indicii de corelație au fost mai mari decât la subiecții cu diabet și corelațiile suplimentare au fost cu peptidul C, HOMA1-%B și HOMA2-%B.

Subiecții cu diabet bărbați au avut corelații semnificative statistic între RMR și glicemia bazală și HbA_{1c} .

RMR a fost semnificativ statistic mai mare la subiecții diabetici cu glicemie >180 mg/dl comparativ cu cei cu glicemie < 180 mg/dl.

4.3.3. Rezultatele și concluziile analizei loturilor după subgrupul IMC



RMR a crescut odată cu progresia IMC fiind asociat creșterii masei slabe, insulinemiei, HOMA-IR și scăderii QUICKI.

Pentru subiecții cu diabet creșterea maximă a insulinemiei a fost observată pentru subiecții cu obezitate gr. 2, la subiecții cu obezitate gr. 3 observându-se o reducere a insulinemiei asociată unei creșteri a peptidului C considerat efort maxim insulinosecretor.

Pentru subiecții control creșterea maximă a insulinemiei s-a observat la grupa cu IMC maxim și a fost asociată unei reduceri a peptidului C.

Raportul proinsulină/insulină a crescut semnificativ odată cu creșterea IMC la bărbații cu diabet și mai puțin constant pentru femeile cu diabet.

La subiecții control raportul proinsulină/insulină a atins un maxim la subgrupul cu obezitate gr. 1 după care la valori maxime ale IMC raportul proinsulină/insulină a scăzut sub valorile inițiale.

RMR/kgc a scăzut pe măsura progresiei obezității atât la femeile cu diabet cât și la femeile control dar această scădere nu s-a observat și la bărbații control.

RMR/kg masă slabă a scăzut la femei și a crescut la bărbați pe măsura creșterii IMC.

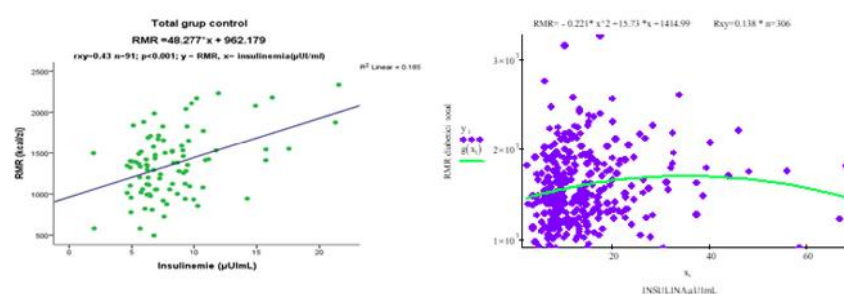
4.3.4. Rezultatele și concluziile măsurării efectului IMC asupra parametrilor studiați

Efectul IMC asupra parametrilor analizați a fost cel mai mare în cazul masei grase, masei slabe, leptinei, RMR, RMR/kgc, HOMA-IR atât la subiecții diabetici cât și la control. La subiecții diabetici bărbați progresia spre grupe IMC superioare a avut efect semnificativ și asupra adiponectinei, proinsulinei și raportului proinsulină/adiponectină. IMC a influențat HOMA-B la subiecții diabetici dar nu și la subiecții control.

4.3.5 Rezultatele și concluziile analizei prin metoda regresiei a modificărilor RMR în funcție de parametri de insulinorezistență (insulinemie, HOMA1-IR, HOMA2-IR, QUICKI)

Pentru grupul control analizat pe total grup și separat pe sexe, s-au obținut ecuații de regresie liniară cu indici de corelație cu valori medii semnificative statistic între RMR și toți parametri analizați: insulinemie, $\ln$ (insulinemie), HOMA1-IR, $\ln$ (HOMA1-IR), HOMA2-IR, $\ln$ (HOMA2-IR), QUICKI. La subiecții diabetici analiza de regresie a fost mult modificată în raport cu subiecții control obținându-se mai puține corelații liniare.

Relația RMR – insulinemie pentru total grup diabet este neliniară $RMR = -0.221 * x^2 + 15.73 * x + 1414.99$, $r = 0.138$, $n = 306$, cu o valoare prag a insulinemiei de 35.58 $\mu\text{UI/ml}$.

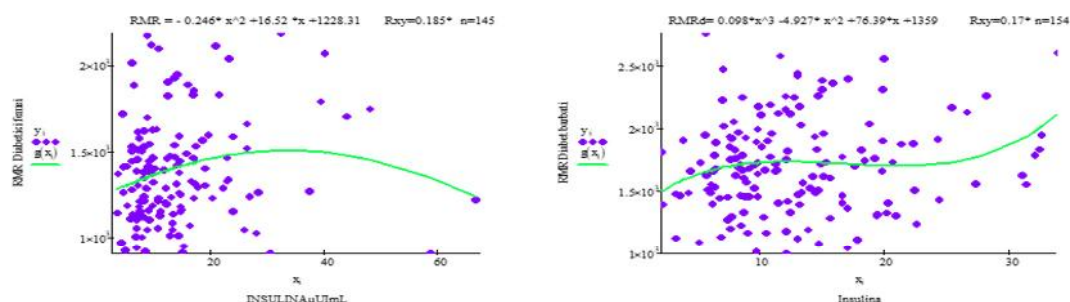


Grafice regresie RMR - insulinemie liniară ($p < 0.001$) grup control și polinomială de gradul 2 ($p < 0.05$) total grup diabet

RMR a crescut liniar cu insulinorezistență pentru grupul control indiferent de valoarea insulinemiei.

La pacienții cu diabet relația RMR a crescut odată cu creșterea parametrilor de insulinorezistență și a fost semnificativă statistic pentru toți parametri analizați pentru valori mai mici ale insulinemiei de 57.6 $\mu\text{UI/ml}$, de 26 pentru HOMA1-IR și 6.5 pentru HOMA2-IR.

La valori extreme ale insulinemiei, RMR a scăzut la femeile cu diabet și a crescut la bărbații cu diabet. În această situație efectul protectiv așteptat al hiperinsulinemiei de creștere a consumului energetic nu s-a observat decât la sexul masculin, femeile cu hiperinsulinemie având comparativ cu aceștia tendința de acumulare a rezervelor energetice.



Grafic regresie RMR- insulinemie femei diabet neliniară prin funcție polinomială de gradul 2 ($n = 145$, $p < 0.01$)

Grafic regresie neliniară prin funcție polinomială de gradul 3 bărbați diabet după ajustarea valorilor ($n = 154$; x = insulinemia ($\mu\text{UI/ml}$) mai mică 33,7 $\mu\text{UI/ml}$); y = RMR (medie $\pm$ 3 SD), $p < 0.01$)

Din coeficienții ecuațiilor de regresie s-au putut calcula numărul de calorii cu care crește RMR în funcție de parametri de insulinorezistență analizați.

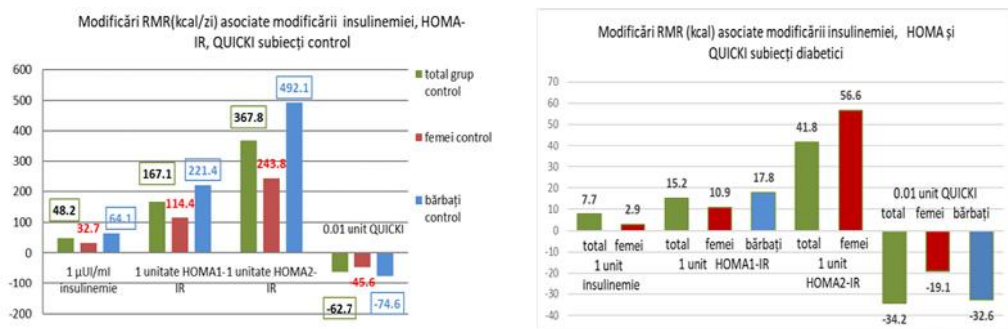


Figura 5 Modificarea RMR (kcal/zi) în funcție de insulinemie, HOMA1-IR, HOMA2-IR, QUICKI subiecți control și subiecți diabet

4.3.6 Rezultatele și concluziile analizei relației RMR cu parametrii asociați insulinorezistenței (raportul molar proinsulină / insulină, raportul proinsulină / adiponectină, adiponectină, leptină, proinsulină)

RMR a crescut liniar pentru total grup cu raportul proinsulină/ adiponectină, proinsulina și a scăzut cu adiponectina. Pentru total grup diabet, RMR a crescut liniar cu creșterea raportului molar proinsulină/insulină. Pentru relația RMR - leptină analiza separat pe sexe a arătat creșterea RMR pe măsura creșterii leptinei.

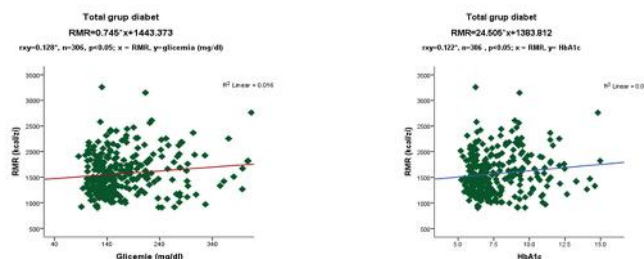
Analiza după ierarhia coeficienților de determinare a variabilelor independente arată că atât pentru lotul control cât și pentru grupul diabet variația RMR este influențată mai mult și în ordine descrescătoare de raportul proinsulină/adiponectină, adiponectină, proinsulină, leptină și raportul proinsulină/insulină.

Dezvoltarea diabetului zaharat prin modificările pe care le produce la nivelul parametrilor asociați insulinorezistenței a schimbat ordinea în care este influențat RMR. Prezența acestuia a făcut ca pentru bărbații cu diabet raportul proinsulină/adiponectină și pentru femeile cu diabet raportul proinsulină/insulină să aibă cea mai mare influență asupra variabilității RMR. Adiponectina și leptina împart locurile 2 și 3 asupra variabilității RMR.

4.3.7 Rezultatele și concluziile analizei relației RMR, RMR/kgc și RMR/ kg masă slabă cu glicemia și HbA_{1c}

S-a analizat consumul energetic exprimat prin rata metabolică de repaus (RMR) în funcție de valorile glicemiei și HbA_{1c}.

RMR a crescut concomitent cu nivelul glicemiei bazale și al HbA_{1c} la subiecții cu diabet. HbA_{1c} și glicemia bazală au explicat între 1.5-1.6% din varianța RMR. RMR/kg masă slabă a crescut odată cu creșterea valorilor glicemice la subiecții diabetici. În raport cu creșterea valorile glicemice, RMR/kgc a scăzut la subiecții control și a crescut la subiecții diabetici.



Grafice regresie RMR- glicemie (mg/dl) și RMR- HbA_{1c} total grup diabet (n=306, p<0.05)

4.3.8 Rezultatele și concluziile analizei de regresie RMR/ kgc și RMR/kg masă slabă raportată la parametrii de insulinorezistență și insulinosecreție

Pentru a măsura efectul pe care îl are starea de insulinorezistență independent de efectul determinat de greutate sau de masa slabă asupra RMR s-a continuat analiza relației RMR cu parametrii de insulinorezistență după ajustarea RMR la acești predictorii. Variabilelor ajustate au fost RMR/kgc și RMR/kg masă slabă. Regresiile RMR/kgc și RMR/kg masă slabă sunt diferite de regresiile obținute inițial pentru variabila RMR.

Pentru lotul control RMR/kg masă slabă a avut o tendință de creștere în funcție de insulinemie, $\ln(\text{insulinemie})$, HOMA1-IR, HOMA2-IR, raportul molar proinsulină/insulină, proinsulină. La bărbați control, RMR/kg masă slabă a scăzut în funcție de valoarea adiponectinei, similar cu relația RMR - adiponectină. Pentru lotul control RMR/kgc a scăzut liniar și semnificativ statistic în raport cu leptina.

Pentru grupul diabet, RMR/kgc a avut tendință de scădea pe măsura creșterii insulinemiei, peptidului C și de creștere pe măsura creșterii glicemiei și HbA_{1c} .

Variabila ajustată RMR/kg masă slabă a caracterizat mai bine modificările consumului energetic legate de insulinorezistență pentru grupul control și variabila ajustată RMR/kgc a caracterizat mai bine relația consum energetic-parametrii de insulinorezistență pentru pacienții diabetici.

4.3.9 Rezultatele și concluziile analizei RMR prin metoda regresiei lineare multiple

RMR poate fi predictată în funcție de a) vârstă, b) parametrii antropometrici (greutate, masă slabă, masă grasă), c) parametrii de insulinorezistență (insulinemie, proinsulină, HOMA1-IR, HOMA2-IR, QUICKI, raportul proinsulină/adiponectină), d) parametrii insulinosecretori (peptid C), e) adipokine (adiponectină, leptină), f) parametrii ai metabolismului glucidic (glicemie, HbA_{1c}) și lipidic (HDL colesterol).

Raportul de corelație a fost mai mare pentru regresiile grupului control în raport cu cele similare pentru subiecții cu diabet. Transformarea prin logaritmare a parametrilor de insulinorezistență (insulinemie, HOMA1-IR, HOMA2-IR) a fost necesară pentru obținerea unor regresii sau pentru creșterea raportului de corelație la subiecții diabetici.

Pentru lotul control a fost explicată o proporție mai mare de varianță a RMR în raport cu subiecții diabetici de către următorii predictorii: greutatea, IMC, masa slabă, masă grasă, insulinemia, HOMA1-IR, HOMA2-IR, QUICKI, raportul proinsulină/adiponectină, proinsulina, HDL colesterolul și adiponectina. Comparativ, greutatea a explicat până la 49.6 % din varianță la grupul control și numai 32.1 % pentru grupul diabet. HOMA1-IR a explicat până la 9 % din varianță la grupul control și numai 1.5 % din varianță la subiecții cu diabet. Pentru a crește predicția la grupul diabet s-a folosit varianta logaritmată $\ln(\text{HOMA1-IR})$ care explicat 3.5 % din varianța RMR. Insulinemia a explicat până la 18.5 % din varianță pentru grupul control și numai 1.1 % din varianță RMR pentru subiecții diabetici. Peptidul C este predictor pentru RMR la grupul control unde este responsabil de până la 3.8 % din varianță și nu este predictor pentru grupul diabet.

Înălțimea a avut valoare de predicție similară pentru cele două grupuri. Vârsta a avut o valoare de predicție mai mare la grupul cu diabet (16 % din varianță) față de grupul control (6.3 % din varianță). Adiponectina a predictat o proporție de varianță apropiată pentru cele 2 grupuri (7 % control față de 5.5 % diabet).

Pentru ambele grupuri RMR a putut fi predictat și prin excluderea variabilelor clasice antropometrice și de compoziție corporală. Ecuațiile care au exclus aceste variabile au avut ca predictorii: vârsta, HDL colesterolul, adiponectina, leptina și raportul proinsulină/adiponectină.

Pentru grupul diabet glicemia și HbA_{1c} au avut valori foarte asemănătoare în predicția RMR. Dintre variabilele care caracterizează insulinorezistența QUICKI a explicat cea mai mare parte din varianța RMR pentru grupul de subiecți diabetici.

5. Relația efect termic al alimentelor (ETA) cu obezitatea, insulinorezistența, parametrii de insulinosecreție și nivelul adipocitokinelor în diabetul zaharat tip 2

5.1 Obiective

Scopul acestei analize a fost evaluarea modului în care statusul diabetic, parametrii de insulinosecreție, de insulinorezistență și nivelul adipocitelor (leptină, adiponectină) influențează efectul termic al alimentelor (ETA) la subiecții cu diabet zaharat tip 2 comparativ cu subiecții control.

5.2 Materiale și metode

Au fost luați în analiză 21 (13 bărbați și 8 femei) subiecți cu diabet zaharat tip 2 și 18 (15 femei și 3 bărbați) subiecți control. Pacienții cu diabet zaharat au fost în primii 5 ani de la diagnosticul diabetului și erau în tratament cu metformin 2000 mg/zi. Pacienții au întrerupt medicația antidiabetică cu 2 zile înaintea examinării (timp de înjumătățire metformin ~ 5 ore [85]). Investigațiile s-au desfășurat în următoarea ordine: recoltarea probelor biologice inițiale, măsurători antropometrice, determinări prin bioimpedanță, 1 măsurătoare calorimetrică inițială după 30 min de repaus, masă test, 4 determinări calorimetrice postprandiale (1 determinare calorimetrică pe oră), recoltarea probe biologice la 4.5 ore post prandial. Determinările RMR au avut durată de 25 minute din care primele 5 minute au fost excluse din analiză. Durata de administrare a mesei test a fost de 15 minute.

Pacienții au primit după prima determinare calorimetrică o masă lichidă conținând 400 ml (600 kcal) Diben produsă de Fresenius Kabi Deutschland GmbH (soluție enterală pentru managementul nutrițional al pacienților diabetici, variantele cu aromă de vanilie și fructe de pădure). Conținutul mediu pe 100 ml soluție enterală a fost reprezentat de: proteine 7.5 g, carbohidrați 13.1 g, din care zaharuri 2.5 g (fructoză 1.9 g, lactoză ≤ 0,5 g), amidon modificat 5.3 g, maltodextrină 3.3 g, celuloză 2 g, grăsimi 7 g din care acizi grași saturați 1.7 g, acizi grași mononesaturați 3.8 g, acizi grași polinesaturați 1.5 g, acizi grași cu lant mediu 1.2 g, vitamine și minerale. Modificările induse de testul la masă au fost analizate pentru total grup, grup diabet, grup control, în funcție de sex (femei, bărbați), de nivelul insulinorezistenței calculat din valoarea mediană a HOMA1-IR pentru grupul analizat, de indexul masei corporale (IMC < 30 și IMC > 30) și pentru subgrupuri de subiecți pereche ("match group") n=16 și n=12.

S-a efectuat analiza statistică în SPSS 22. Datele au fost analizate pentru normalitate cu testul Kolmogorov-Smirnov. Pentru comparația între grupuri s-au folosit testele Mann - Whitney și Kruskal-Wallis. Pentru compararea modificărilor parametrilor în succesiune obținuți de la același grup s-au folosit testul Friedman (test statistic comparativ pentru măsurătorile multiple la același subgrup) și testul Wilcoxon (test statistic pentru valorile pereche ale aceluiași grup).

5.3 Rezultate

5.3.1 Efectul termic al alimentelor (ETA) estimat ca procent de creștere al ratei metabolice bazale, aria de creștere (AUC) postprandială a consumului energetic și procent consumat din masa test total grup și grupuri pereche

Temogeneza postprandială exprimată ca procent de creștere a ratei metabolice medii în raport cu rata pretest, al ariei de sub curbă (AUC) și al procentului din masa

test consumat în termogeneza postprandială a fost mai mică la subiecții control comparativ cu subiecții diabetici pentru subiecții pereche (n=16, n=12)

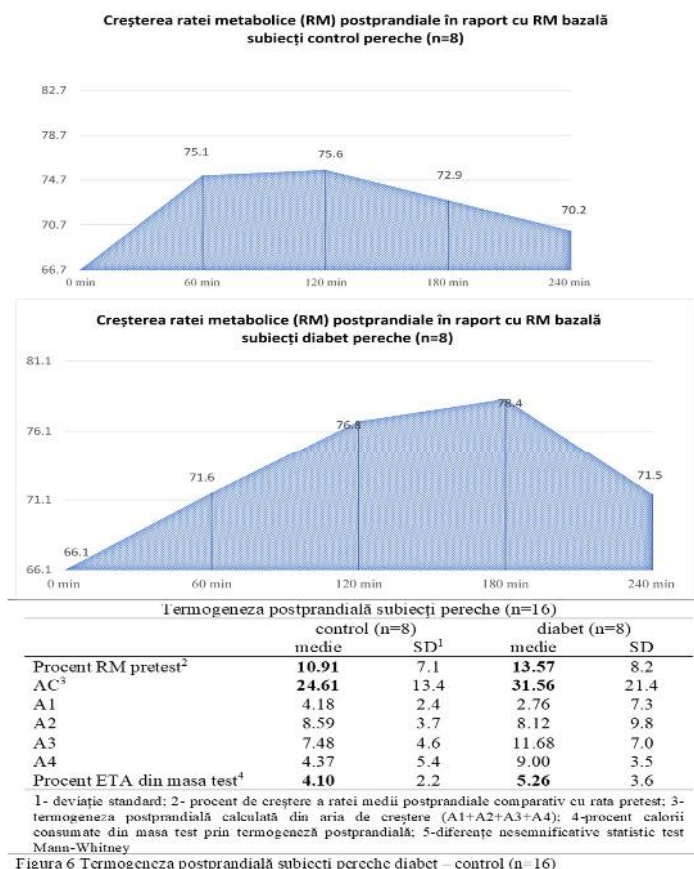
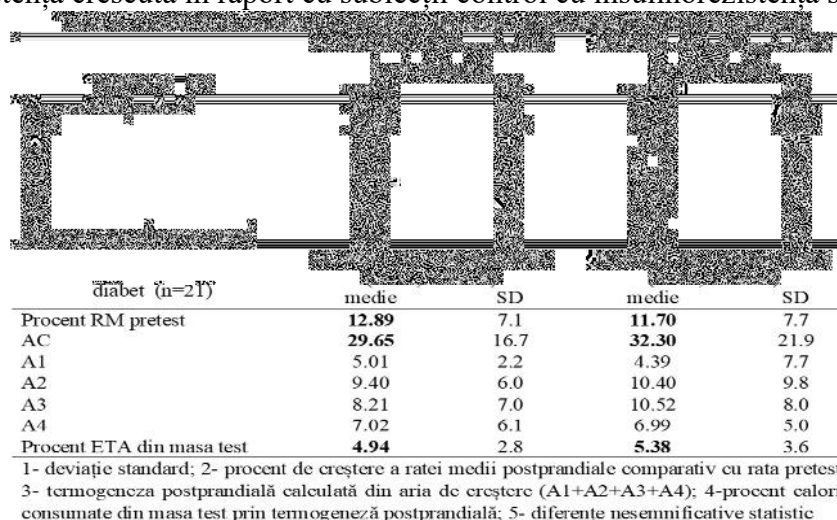


Figura 6 Termogeneza postprandială subiecți pereche diabet – control (n=16)

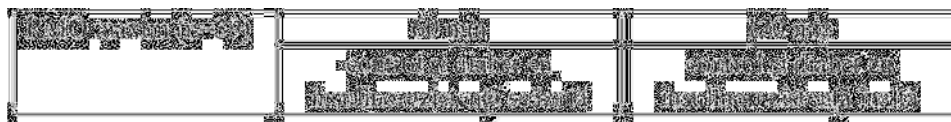
Curba de creștere pentru subiecții cu diabet a fost întârziată, respectiv asimetrică spre dreapta în timp ce curba de creștere pentru subiecții control a fost de tip precoce respectiv asimetrică spre stînga.

5.3.2 Analiza modificărilor induse de masa test în funcție de parametrii de insulinorezistență

În condițiile definirii insulinorezistenței crescute ca fiind mai mare de valoarea mediană HOMA1-IR pentru grupul studiat, rata metabolică orară a fost în medie cu 8.14 kcal/oră mai mare la subiecții diabetici cu insulinorezistență crescută în raport cu subiecții diabetici cu insulinorezistență redusă și cu 3.86 kcal/oră crescută la subiecții control cu insulinorezistență crescută în raport cu subiecții control cu insulinorezistență scăzută.



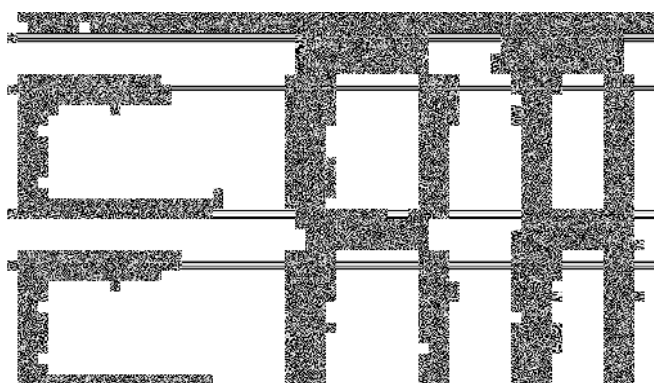
Termogeneza postprandială a fost mai mare la grupurile cu insulinoză rezistență crescută comparativ cu grupurile cu insulinoză rezistență scăzută atât la diabetici cât și la control. Grupurile cu insulinoză rezistență scăzută au atins maximul termogenezei postprandiale precoce la 60 minute, în timp ce grupurile cu insulinoză rezistență crescută au atins maximul termogenezei postprandiale la 120 minute.



5.3.3 Modificările ratei metabolice orare în timpul testului la masă bărbați și femei

Maximul curbei termogenezei postprandiale a fost întârziat la subiecții femei comparativ cu subiecții bărbați. Maximul curbei termogenezei postprandiale a fost întârziat la subiecții diabetici comparativ cu cei control. Întârzierea a fost mai mică pentru subiecții bărbați (60 min între control și diabet) comparativ cu subiecții femei (120 min între control și diabet).

Pentru femeile cu diabet, maximul curbei de termogeneză postprandială este întârziat la 180 min la femeile cu insulinoză rezistență joasă și la 240 min la femeile cu insulinoză rezistență înaltă, comparativ cu femeile control care au maximul curbei la 120 min indiferent de grupul de insulinoză rezistență. La bărbații cu diabet cu insulinoză rezistență joasă, maximul curbei de termogeneză este la 60 min în timp ce bărbații cu insulinoză rezistență înaltă au maximul curbei de termogeneză postprandială la 120 min.



1- deviație standard; 2- procent de creștere a ratei medii postprandiale comparativ cu rata pretest; 3- termogeneza postprandială calculată din aria de creștere ($A1 + A2 + A3 + A4$); 4- procent calorii consumate din masa test prin termogeneză postprandială; 5- diferențe nesemnificative statistic test Mann-Whitney

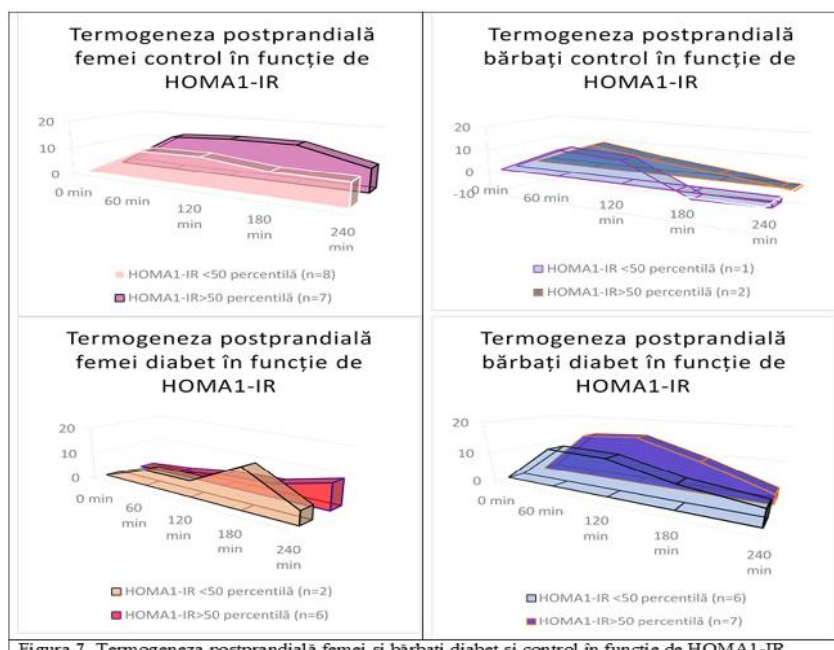


Figura 7 Termogeneza postprandială femei și bărbați diabet și control în funcție de HOMA1-IR

5.3.4 Modificarea coeficientului respirator (RQ) și a proporției de nutrienți oxidați indusă de masa test

Coeficientul respirator (RQ) este calculat din raportul dintre volumul de dioxid de carbon produs (ml/min) / volumul de oxigen consumat (ml/min). Valorile medii ale coeficientului respirator (RQ) nu au fost diferite semnificativ statistic în funcție de momentul examinării, dar au scăzut constant de la prima determinare de la 0.871 la 0.853 la subiecții cu diabet și de la 0.842 la 0.829 la subiecții control. Scăderea RQ este asociată unei proporții mai mari de lipide metabolizate în raport cu carbohidrații după administrarea mesei test.

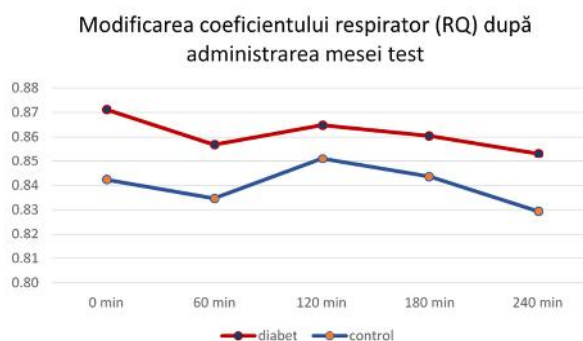


Figura 8 Modificarea coeficientului respirator (RQ) după administrarea mesei test

Tabel 8 Coeficientul respirator (RQ) subiecți control după apartenența la grupul cu insulinorezistență						Tabel 9 Coeficientul respirator (RQ) subiecți diabet după apartenența la grupul cu insulinorezistență				
Grup control (n=18)	2 (HOMA1-IR <50 percentilă (n=9))		4 (HOMA1-IR >50-a percentilă (n=9))		p ²	Grup diabet (n=21)	1 (<50 percentilă HOMA1-IR, n=8)		3 (>50-a percentilă HOMA-IR, n=13)	
	medie	SD	medie	SD			medie	SD	medie	SD
RQ 0min ¹	0.789	0.05	0.895	0.0	<0.01	RQ 0min ¹	0.855	0.05	0.888	0.08
RQ 60 min	0.790	0.02	0.878	0.0	<0.01	RQ 60 min	0.873	0.06	0.839	0.04
RQ 120 min	0.807	0.03	0.894	0.0	<0.01	RQ 120 min	0.868	0.03	0.860	0.05
RQ 180 min	0.827	0.05	0.859	0.0	ns	RQ 180 min	0.859	0.04	0.861	0.05
RQ 240 min	0.807	0.05	0.851	0.0	<0.05	RQ 240 min	0.850	0.03	0.855	0.05

1- date exprimate ca medie ± SD(deviație standard); 2- comparație efectuată cu testul Mann-Whitney; p<0.05 semnificativ statistic, p<0.01 distinct semnificativ statistic, p<0.001 înalt semnificativ statistic

1- comparații ne semnificative statistic cu testul Mann Whitney

Analizat după apartenența la grupul cu insulinorezistență înaltă sau redusă, pentru grupul cu diabet, subiecții cu insulinorezistență înaltă au avut un coeficient respirator mai mare. Aceste diferențe dintre valorile RQ au fost mici și nu au atins nivel de semnificație statistică pentru subiecții cu diabet. În schimb la subiecții control diferențele dintre RQ au fost semnificative statistic pentru toate momentele analizate, subiecții cu insulinorezistență crescută având un RQ semnificativ statistic mai mare decât subiecții cu insulinorezistență joasă.

Pentru acest grup de studiu, subiecții control cu insulinorezistență înaltă s-au comportat metabolic mai apropiat de subiecții cu diabet în ceea ce privește substratul oxidat, respectiv au metabolizat mai multe glucide, decât de subiecții control cu insulinorezistență joasă.

Singurul grup la care coeficientul respirator crește după administrarea mesei test este grupul de subiecți control cu insulinorezistență scăzută.

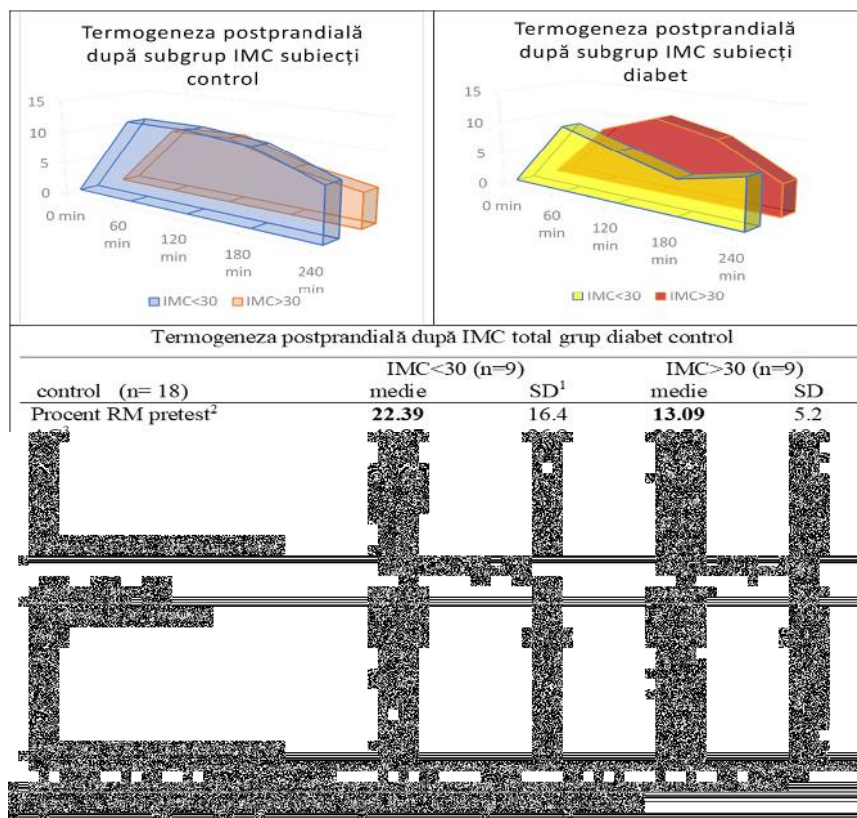
Caloriile obținute în stare postabsorbtivă (momentul 0) la subiecții diabetici proveneau în proporție mai mare din glucide (54.2%), comparativ cu cei control la care proporția de calorii obținute din glucide era mai redusă (45%). Astfel insulinorezistență pare să protejeze rezervele lipidice și să diminueze preluarea nonoxidativă a glucozei.

Analizați după grupa de insulinorezistență, în stare postabsorbativă (momentul 0), subiecții cu insulinorezistență înaltă atât diabetici cât și control oxidau mai multe glucide comparativ cu grupele complementare de subiecți cu insulinorezistență joasă.

După administrarea mesei test, a scăzut proporția de calorii obținute din carbohidrați, evidențiată prin scăderea coeficientul respirator (RQ) la subiecții cu insulinorezistență înaltă atât diabetici cât și control. Curba de scădere a coeficientului respirator a avut o pantă descendentă abruptă spre 60 min, probabil prin metabolizarea acizilor grași cu lanțuri medii din masa test aduși direct prin vena portă la ficat, urmată de o creștere ușoară la 120 min continuată cu o panta descendentă pe măsura consumării glucidelor aduse de masa test.

5.3.5 Analiza ratei metabolice orare (RMO) după masa test în funcție de IMC

Subiecții cu IMC > 30 au avut rate metabolice orare (RMO) mai mari decât subiecții cu IMC < 30 atât pentru diabetici cât și pentru control. RMO a crescut mai mult în prima oră la subiecții cu IMC < 30 comparativ cu subiecții cu IMC > 30. Maximul curbei postprandiale a fost întârziat la 120 min pentru subiecții cu IMC > 30 comparativ cu 60 min la subiecții cu IMC < 30. Subiecții control cu IMC < 30 au avut termogeneză postprandială mai mare decât subiecții control cu IMC > 30. Această reducere a termogenezei postprandiale la subiecții obezi este în concordanță cu datele din literatură.

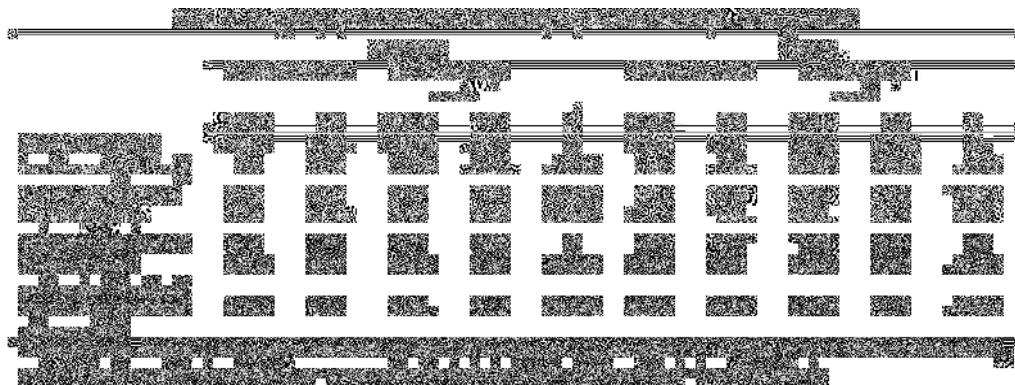


La diabetici termogeneza postprandială a fost crescută la subiecții cu IMC > 30, comparativ cu diabeticii cu IMC < 30. Obezii cu diabet par să aibă un mecanism compensator de creștere a termogenezei postprandiale, comparativ cu obezii fără diabet care au avut termogeneză postprandială redusă.

5.3.6 Modificarea parametrilor de insulinorezistență și a nivelului adipokinelor indusă de masa test

La 4.5 ore după masa standard atât pentru subiecții diabetici cât și pentru cei control glicemia nu a fost modificată semnificativ statistic, dar s-au produs creșteri

semnificative statistic ale insulinei, proinsulinei, raportului molar proinsulină/insulină, raportului proinsulină/adiponectină. Leptina a scăzut semnificativ statistic postprandial comparativ cu valorile din faza postabsorbtivă atât la subiecții diabetici cât și la cei



control. Valoarea adiponectinei nu a fost modificată postprandial.

Creșterile glicemiei, insulinemiei, proinsulinemiei, raportului proinsulină/adiponectină au fost semnificativ statistic mai mari pentru subiecții diabetici comparativ cu cei control ($p < 0.01$, test Mann-Whitney).

5.3.7 Concluzii

Termogeneza postprandială a fost mai mare la subiecții cu diabet comparativ cu cei control atunci când au fost luate în analiză grupuri pereche. Subiecții cu insulinorezistență crescută au avut termogeneza postprandială crescută atât la subiecții diabetici cât și la cei control. Subiecții cu diabet și obezitate au avut termogeneza postprandială crescută în raport cu diabeticii normoponderali, în timp ce subiecții obezi fără diabet au avut termogeneza redusă în raport cu normoponderalii fără diabet.

Femeile cu diabet s-au comportat diferit de bărbații cu diabet din punctul de vedere al termogenezei postprandiale. Femeile cu insulinorezistență crescută au avut o termogeneza postprandială mult redusă în raport cu toate celelalte grupuri. Această caracteristică de reducere a termogenezei postprandiale pentru femeile cu diabet și insulinorezistență crescută poate fi considerată un factor favorizant menținerii depozitelor adipoase pentru acest grup.

Din punct de vedere al substratului metabolizat, subiecții control cu insulinorezistență înaltă și subiecții diabetici indiferent de grupul de insulinorezistență s-au comportat asemănător oxidând în perioada postprandială o proporție redusă de lipide comparativ cu subiecții control cu insulinorezistență scăzută.

Postprandial valorile leptinei au scăzut semnificativ atât la subiecții control cât și la diabetici, în timp ce valorile insulinemiei, proinsulinemiei, raportului molar proinsulină/insulină și raportului proinsulină/adiponectină au crescut în raport cu valoarea pretest. Adiponectina nu s-a modificat semnificativ după masa test.

Valorile adiponectinei au fost mai mici la subiecții diabetici comparativ cu cei control la nivelul tuturor centilelor. Adiponectina pretest și posttest a avut valori semnificativ scăzute la grupul control cu insulinorezistență înaltă comparativ cu grupul cu insulinorezistență scăzută.

Concluzii finale

Pentru subiecții diabetici, evaluarea efectuată în această lucrare a demonstrat cea mai mare acuratețe în predicția ratei metabolice de repaus a ecuației Mifflin, ecuație pe

care o propunem pentru a fi folosită în estimarea ratei metabolice de repaus pentru pacienții cu această afecțiune. Ecuația Harris Benedict frecvent utilizată în practică prin lungul ei istoric a fost găsită că supraestimează consumul energetic pentru subiecții diabetici dar estimează cu suficientă acuratețe la subiecții diabetici bărbați și la subiecții diabetici obezi cu glicemii peste 180 mg/dl sau HbA_{1c} peste 7.85 fiind astfel propusă ca alternativă pentru aceste subgrupe de pacienți cunoscute cu un consum energetic de repaus crescut.

Estimarea consumului energetic prin determinare calorimetrică deschide posibilitatea unei evaluări particulare pentru procesele fiziopatologice din diabetul zaharat atât în ceea ce privește modificările consecutive dezechilibrului glicemic cât și cele asociate insulinorezistenței, insulinosecreției sau adipocitokinelor. Măsurătorile efectuate atât pentru consumul energetic de repaus cât și pentru termogeneza postprandială au arătat că dimorfismul sexual care caracterizează compoziția corporală și valorile serice al adiponektinei și leptinei se extinde și mai profund la modificările energetice asociate insulinorezistenței. Astfel femeile și bărbații cu diabet zaharat nu sunt caracterizați numai de fenotip și compoziție corporală diferită dar și de un mod particular de a integra procesul fiziopatologic al bolii în metabolismul energetic.

Din analiză relației ratei metabolice de repaus cu parametrii de insulinorezistență a rezultat că rata metabolică de repaus (RMR) a crescut cu insulinorezistență și a scăzut cu insulinosensibilitatea liniară pentru subiecții control, în timp ce pentru subiecții cu diabet creșterea RMR s-a produs până la valori ale insulinemiei de 33.5 μ UI/ml sau parametrii de insulinorezistență calculați din valori ale insulinemiei sub 57.6 μ UI/ml. La valori mai mare ale insulinemiei, RMR a scăzut la femeile cu diabet și a crescut la bărbații cu diabet, efectul protectiv al hiperinsulinemiei asupra creșterii masei adipoase fiind observat numai la bărbații cu diabet. RMR a crescut atât la diabetici cât și la control odată cu creșterea raportului proinsulină/adiponektină parametru care estimează concomitent funcția betacelulară și adipocitară, a proinsulinei și a scăderii adiponektinei.

La subiecții diabetici, RMR a crescut în funcție de glicemie și HbA_{1c}. Proporția din varianța RMR care poate fi atribuită acestor variabile a fost de 1.6 % pentru glicemie și 1.5 % pentru HbA_{1c}, pentru total grup, date apropiate de cele prezentate în literatură.

RMR a putut fi predictat în funcție de vârstă, compoziție corporală, insulinorezistență, glicemie, HbA_{1c}, leptină, adiponektină Asociați compoziției corporale parametrii de insulinorezistență și echilibru metabolic au îmbunătățit predicția RMR la subiecții diabetici.

Analiza termogenezei postprandiale a arătat o termogeneză postprandială crescută la subiecții cu diabet comparativ cu cei control și la bărbații cu diabet comparativ cu femeile diabetice. Grupurile cu insulinorezistență scăzută au avut termogeneza postprandială mai mică decât grupurile cu insulinorezistență înaltă atât la diabetici cât și la control. Prezența obezității a redus termogeneza postprandială la subiecții obezi control comparativ cu subiecții control normoponderali dar nu și la subiecții diabetici obezi la care termogeneza postprandială a fost mai mare decât la grupul diabetici normoponderali.

Factorii care au determinat întârzierea maximului termogenezei postprandiale au fost prezența diabetului, creșterea insulinorezistenței și sexul feminin. Femeile cu insulinorezistență înaltă au avut o termogeneză postprandială mult întârziată și redusă, situație metabolică care reprezintă un factor predispozant pentru menținerea sau creșterea obezității. După administrarea mesei test atât la subiecții diabetici cât și la control au crescut valorile insulinemiei, proinsulinemiei, raportului proinsulină/ insulină și proinsulină/ adiponektină și a scăzut valoarea leptinei.

În stare bazală și pe tot parcursul testului la masă subiecții cu diabet au metabolizat oxidativ o proporție crescută de glucide comparativ cu subiecții control, caracteristică

care protejează depozitele de țesut adipos și predispune la obezitate. Subiecții control cu insulinorezistență înaltă s-au comportat metabolic asemănător subiecților diabetici metabolizând o proporție semnificativ mai mare de glucide comparativ cu subgrupul control cu insulinorezistență joasă.

Acest comportament metabolic pentru subiecții control cu insulinorezistență înaltă sugerează că insulinorezistența are caracteristici metabolice specifice și că aceste modificări metabolice încep înainte de apariția diabetului zaharat manifest. Acești subiecți pot fi considerați cu risc pentru dezvoltarea grupului de afecțiuni asociate insulinorezistenței. Pentru acești subiecți control cu insulinorezistență înaltă sunt justificate măsuri profilactice de optimizare a stilului de viață care pot determina modificarea factorilor de risc pentru insulinorezistență și întârzia apariția bolilor asociate acesteia.

Referințe

- 1 WHO. Obesity and overweight. 2016; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- 2 Popa, S., et al., Prevalence of overweight/obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome and atypical cardiometabolic phenotypes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Endocrinol Invest*, 2016. **39**(9): p. 1045-53.
- 3 Gattineau M., Hancock C., H.N., Adult obesity and type 2 diabetes, in *Public Health England*.
- 4 Bouchard, C., et al., Genetic effect in resting and exercise metabolic rates. *Metabolism*, 1989. **38**(4): p. 364-70.
- 5 Bouchard, C., Genetics of human obesity: recent results from linkage studies. *J Nutr*, 1997. **127**(9): p. 1887S-1890S.
- 6 Stunkard, A.J., et al., An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*, 1986. **314**(4): p. 193-8.
- 7 Herrera, B.M. and C.M. Lindgren, The genetics of obesity. *Curr Diab Rep*, 2010. **10**(6): p. 498-
- 8 Xia, Q. and S.F. Grant, The genetics of human obesity. *Ann N Y Acad Sci*, 2013. **1281**: p. 178-90.
- 9 McMurray, R.G., et al., Examining variations of resting metabolic rate of adults: a public health perspective. *Med Sci Sports Exerc*, 2014. **46**(7): p. 1352-8.
- 10 Gougeon, R., et al., The prediction of resting energy expenditure in type 2 diabetes mellitus is improved by factoring for glycemia. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002. **26**(12): p. 1547-52.
- 11 Nair, K.S., D. Halliday, and J.S. Garrow, Increased energy expenditure in poorly controlled Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 1984. **27**(1): p. 13-6.
- 12 Martin, K., et al., Estimation of resting energy expenditure considering effects of race and diabetes status. *Diabetes Care*, 2004. **27**(6): p. 1405-11.
- 13 Bitz, C., et al., Increased 24-h energy expenditure in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004. **27**(10): p. 2416-21.
- 14 Bogardus, C., et al., Increased resting metabolic rates in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of sulfonylurea therapy. *Diabetes*, 1986. **35**(1): p. 1-5.
- 15 Chong, P.K., et al., Energy expenditure in type 2 diabetic patients on metformin and sulphonylurea therapy. *Diabet Med*, 1995. **12**(5): p. 401-8.
- 16 Stumvoll, M., et al., Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1995. **333**(9): p. 550-4.
- 17 Buscemi, S., et al., A low resting metabolic rate is associated with metabolic syndrome. *Clin Nutr*, 2007. **26**(6): p. 806-9.
- 18 Nair, K.S., J. Webster, and J.S. Garrow, Effect of impaired glucose tolerance and type II diabetes on resting metabolic rate and thermic response to a glucose meal in obese women. *Metabolism*, 1986. **35**(7): p. 640-4.
- 19 Gougeon, R., Thermic and metabolic responses to oral glucose in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus treated with insulin or a very-low-energy diet. *Am J Clin Nutr*, 1996. **64**(1): p. 78-86.
- 20 Buscemi, S., et al., Resting energy expenditure in type 2 diabetic patients and the effect of insulin bolus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014. **106**(3): p. 605-10.
- 21 Caron, N., et al., Energy Expenditure in People with Diabetes Mellitus: A Review. *Front Nutr*, 2016. **3**: p. 56.
- 22 Piaggi, P., et al., Fasting hyperglycemia predicts lower rates of weight gain by increased energy expenditure and fat oxidation rate. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. **100**(3): p. 1078-87.
- 23 Stipanuk, M., Caudill, M., *Biochemical and physiological aspects of human nutrition*. third edition ed. 2013, Philadelphia, USA: Saunders Elsevier.
- 24 Lusk, G., *Elements of science of nutrition*, ed. W.B.S. CO. 1928, Philadelphia.

- 25 Peronnet, F. and D. Massicotte, *Table of nonprotein respiratory quotient: an update*. Can J Sport Sci, 1991. **16**(1): p. 23-9.
- 26 Lam, Y.Y. and E. Ravussin, Analysis of energy metabolism in humans: A review of methodologies. Mol Metab, 2016. **5**(11): p. 1057-1071.
- 27 Schutz, Y., The basis of direct and indirect calorimetry and their potentials. Diabetes Metab Rev, 1995. **11**(4): p. 383-408.
- 28 Blond E., M.C., Norman S., Sothier M., Roth H., Goudable J., Lavilee M., A new indirect calorimeter is accurate and reliable for measuring basal energy expenditure, thermic effect of food and substrate oxidation in obese and healthy subjects. e-SPEN, 2010: p. e7-e15
- 29 Goldberg, G.R., et al., *Overnight and basal metabolic rates in men and women*. Eur J Clin Nutr, 1988. **42**(2): p. 137-44.
- 30 Fontvieille, A.M., et al., *Energy cost of arousal: effect of sex, race and obesity*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1993. **17**(12): p. 705-9.
- 31 Nacht, C.A., et al., Thermic effect of food: possible implication of parasympathetic nervous system. Am J Physiol, 1987. **253**(5 Pt 1): p. E481-8.
- 32 Deriaz, O., et al., The parasympathetic nervous system and the thermic effect of glucose/insulin infusions in humans. Metabolism, 1989. **38**(11): p. 1082-8.
- 33 Ravussin, E., et al., Thermic effect of infused glucose and insulin in man. Decreased response with increased insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest, 1983. **72**(3): p. 893-902.
- 34 Ravussin, E. and J.K. Zawadzki, Thermic effect of glucose in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes, 1987. **36**(12): p. 1441-7.
- 35 Ravussin, E., et al., Evidence that insulin resistance is responsible for the decreased thermic effect of glucose in human obesity. J Clin Invest, 1985. **76**(3): p. 1268-73.
- 36 Stob, N.R., et al., Thermic effect of food and beta-adrenergic thermogenic responsiveness in habitually exercising and sedentary healthy adult humans. J Appl Physiol (1985), 2007. **103**(2): p. 616-22.
- 37 Acheson, K.J., Influence of autonomic nervous system on nutrient-induced thermogenesis in humans. Nutrition, 1993. **9**(4): p. 373-80.
- 38 Acheson, K.J., et al., Thermic effect of glucose in man. Obligatory and facultative thermogenesis. J Clin Invest, 1984. **74**(5): p. 1572-80.
- 39 Nathan, D.M., et al., Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care, 2008. **31**(8): p. 1473-8.
- 40 Christin, L., et al., Insulin. Its role in the thermic effect of glucose. J Clin Invest, 1986. **77**(6): p. 1747-55.
- 41 Golay, A., et al., Glucose-induced thermogenesis in nondiabetic and diabetic obese subjects. Diabetes, 1982. **31**(11): p. 1023-8.
- 42 Bessard, T., Y. Schutz, and E. Jequier, Energy expenditure and postprandial thermogenesis in obese women before and after weight loss. Am J Clin Nutr, 1983. **38**(5): p. 680-93.
- 43 Schutz, Y., T. Bessard, and E. Jequier, Diet-induced thermogenesis measured over a whole day in obese and nonobese women. Am J Clin Nutr, 1984. **40**(3): p. 542-52.
- 44 Johnson, A.M. and J.M. Olefsky, The origins and drivers of insulin resistance. Cell, 2013. **152**(4): p. 673-84.
- 45 Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. Diabetes Care, 1998. **21**(2): p. 310-4.
- 46 Olefsky, J.M., Kruszynska, Y.T., Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus 6th edition McGraw-Hill. 2003.
- 47 Ionescu-Tirgoviste, C., Lichiardopol R., Guja C., Brădescu O., Savu O., *Tratat de Diabet* Paulescu, ed. E.A. Romane. 2004, Bucharest.
- 48 Cersosimo, E., et al., Assessment of pancreatic beta-cell function: review of methods and clinical applications. Curr Diabetes Rev, 2014. **10**(1): p. 2-42.
- 49 Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1462-70.
- 50 Kumar, A., et al., Prevalence of insulin resistance in first degree relatives of type-2 diabetes mellitus patients: A prospective study in north Indian population. Indian J Clin Biochem, 2005. **20**(2): p. 10-7.
- 51 Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, 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, 1998. **15**(7): p. 539-53.

- 52 Reaven, G., All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. *Diab Vasc Dis Res*, 2005. 2(3): p. 105-12.
- 53 Wagenknecht, L.E., et al., The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) objectives, design, and recruitment results. *Ann Epidemiol*, 1995. 5(6): p. 464-72.
- 54 Rutter, M.K., et al., Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes*, 2005. 54(11): p. 3252-7.
- 55 Reaven, G.M., Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*, 1993. 44: p. 121-31.
- 56 DeFronzo, R.A., R.C. Bonadonna, and E. Ferrannini, Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*, 1992. 15(3): p. 318-68.
- 57 Reaven, G.M., The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*, 2005. 25: p. 391-406.
- 58 Reaven, G.M., Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am*, 2011. 95(5): p. 875-92.
- 59 DeFronzo, R.A., D. Simonson, and E. Ferrannini, Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1982. 23(4): p. 313-9.
- 60 Golay, A., et al., Metabolic basis of obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*, 1988. 4(8): p. 727-47.
- 61 Groop, L.C., et al., Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest*, 1989. 84(1): p. 205-13.
- 62 Tripathy, D., et al., Importance of obtaining independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity during the same test: results with the Botnia clamp. *Diabetes Care*, 2003. 26(5): p. 1395-401.
- 63 Rocchini, A., P., Insulin resistance and blood pressure. Regulation in obese and nonobese subjects. *Hypertension*, 1991. 17: p. 837-842.
- 64 Matthews, D.R., et al., Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985. 28(7): p. 412-19.
- 65 Wallace, T.M., J.C. Levy, and D.R. Matthews, *Use and abuse of HOMA modeling*. *Diabetes Care*, 2004. 27(6): p. 1487-95.
- 66 U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*, 1995. 44(11): p. 1249-58.
- 67 Haffner, S.M., H. Miettinen, and M.P. Stern, *The homeostasis model in the San Antonio Heart Study*. *Diabetes Care*, 1997. 20(7): p. 1087-92.
- 68 Levy, J., et al., Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med*, 1998. 15(4): p. 290-6.
- 69 Haffner, S.M., et al., A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1996. 19(10): p. 1138-41.
- 70 Bonora, E., et al., Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2000. 23(1): p. 57-63.
- 71 Fukushima, M., et al., *Assessment of insulin sensitivity from a single sample*. *Diabetes Care*, 2000. 23(9): p. 1434-5.
- 72 Levy, J.C., D.R. Matthews, and M.P. Hermans, *Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program*. *Diabetes Care*, 1998. 21(12): p. 2191-2.
- 73 HOMA2 calculator. 2004; Available from: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>.
- 74 Hill, N.R., J.C. Levy, and D.R. Matthews, Expansion of the homeostasis model assessment of beta-cell function and insulin resistance to enable clinical trial outcome modeling through the interactive adjustment of physiology and treatment effects: iHOMA2. *Diabetes Care*, 2013. 36(8): p. 2324-30.
- 75 Ader, M., et al., Failure of homeostatic model assessment of insulin resistance to detect marked diet-induced insulin resistance in dogs. *Diabetes*, 2014. 63(6): p. 1914-9.
- 76 Katz, A., et al., Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(7): p. 2402-10.
- 77 Park, S.H., et al., Relative risks of the metabolic syndrome according to the degree of insulin resistance in apparently healthy Korean adults. *Clin Sci (Lond)*, 2005. 108(6): p. 553-9.
- 78 de Figueiredo Ferreira, M., et al., Body composition and Basal metabolic rate in women with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Metab*, 2014. 2014: p. 574057.

- 79 Schusdziarra, V., et al., Accuracy of resting energy expenditure calculations in unselected overweight and obese patients. *Ann Nutr Metab*, 2014. **65**(4): p. 299-309.
- 80 Frankenfield, D.C., Bias and accuracy of resting metabolic rate equations in non-obese and obese adults. *Clin Nutr*, 2013. **32**(6): p. 976-82.
- 81 **Doros R.**, Lixandru .D., Petcu L., Ionescu- Tirgoviște C., Guja C. , *Resting metabolic rate în type 2 diabetes- accuracy of predictive equations*. *Romanian Biotechnological Letters*, 2016. **21**(6).
- 82 Agriculture, U.S.D.o.H.a.H.S.a.U.S.D.o., Dietary guideliness 2015-2010 8th Edition. 2015.
- 83 DRG Diagnostics: <https://drg-diagnostics.de/>
- 84 **Doros R.**, Lixandru D., Petcu L., Picu A., Ionescu- Tirgoviște C, Obesity Influence on Insulin Activity and Resting Metabolic Rate in Type 2 Diabetes. *RJDNMD*, 2016. **23**(4).
- 85 Gong, L., et al., *Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics*. *Pharmacogenet Genomics*, 2012. **22**(11): p. 820-7.
- 86 NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on th Identification, Evaluation and Treatment of Obesity in ADults (US) Clinical guidelines on the identification, evaluation and tratment of overweight and obesity in adults, the evidence report. 1998; Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/ob_gdlns.pdf.