

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTAÇÃO, NUTRIÇÃO E SAÚDE

**ACURÁCIA DE EQUAÇÕES PREDITIVAS PARA AVALIAÇÃO DA TAXA
METABÓLICA BASAL EM PACIENTES BRASILEIROS COM
DIABETES MELITO TIPO 2**

THAICIANE GRASSI

ORIENTADORA: PROF^a. Dr^a. THAIS STEEMBURGO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTAÇÃO, NUTRIÇÃO E SAÚDE

**ACURÁCIA DE EQUAÇÕES PREDITIVAS PARA AVALIAÇÃO DA TAXA
METABÓLICA BASAL EM PACIENTES BRASILEIROS COM
DIABETES MELITO TIPO 2**

THAICIANE GRASSI

ORIENTADORA: PROF^a. Dr^a. THAIS STEEMBURGO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Alimentação e Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Grassi, Thaiciane
ACURÁCIA DE EQUAÇÕES PREDITIVAS PARA AVALIAÇÃO DA
TAXA METABÓLICA BASAL EM PACIENTES BRASILEIROS COM
DIABETES MELITO TIPO 2 / Thaiciane Grassi. -- 2019.
61 f.
Orientadora: Thais Steemburgo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, Porto
Alegre, BR-RS, 2019.

1. Calorimetria Indireta. 2. Diabetes tipo 2. 3.
Metabolismo Basal. 4. Gasto Energético. I. Steemburgo,
Thais, orient. II. Título.

Dedico este trabalho aos meus pais, Domingos e Vera Grassi e, aos anjos da minha vida (*in memoriam*): meu irmão Thiago Grassi, minha vó Anna Lazzaron Maffacioli e meu padrinho Romano Nestor Mafacioli.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por sempre guiar e iluminar o meu caminho e por me permitir conhecer pessoas maravilhosas durante este processo.

Agradeço meus pais, Domingos e Vera, que me ensinaram a virtude mais valiosa que alguém pode ter: caráter. Vocês são minha base e nunca me deixaram desistir dos meus sonhos. Obrigada pelo amor e apoio incondicionais sempre.

Aos anjos da minha vida (*in memorian*): meu irmão Thiago por sempre ter sido minha inspiração de vida e meu exemplo de pessoa. Minha avó Anna por todo o amor e zelo que sempre me deu, e meu padrinho Romano Nestor por todo o amor e apoio em minha vida.

Aos meus familiares, em especial, Marizete, Daniel, Gustavo, Thiago Henrique e Felipe por serem tão especiais em minha vida.

À minha orientadora, professora Thais Steemburgo, pela sua atenção, dedicação, ensinamentos, confiança e paciência ao longo desses dois anos. Serei eternamente grata por ter me dado à oportunidade de ser sua aluna.

À professora Mirela Jobim de Azevedo (*in memorian*) que incentivou este projeto desde o início. Agradecemos imensamente por todos os seus ensinamentos.

Às professoras Tatiana Pedroso de Paula e Luciana Verçosa Viana por todo o auxílio na realização deste trabalho.

Aos meus amigos, em especial à Mauren Minuzzo de Freitas, pela grande ajuda no desenvolvimento desta pesquisa.

À Escola de Saúde Física (ESEF) da UFRGS, em especial o professor Álvaro Reischak de Oliveira, e seus alunos Francesco Pinto Boeno, Juliano Boufleur Farinha e Denise Martins pela parceria para a realização da calorimetria indireta.

À aluna de iniciação científica Aline Grazielle do Nascimento por toda a dedicação na pesquisa e com nossos pacientes.

Agradeço a CAPES pelo auxílio financeiro que foi fundamental durante o período do mestrado.

Aos pacientes, meu respeito e carinho, além do meu especial agradecimento. É por vocês e graças a vocês que esta pesquisa foi realizada.

Agradeço a todos os professores que, de algum modo, contribuíram para minha formação.

Aos funcionários do Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo auxílio prestado durante a realização da coleta de dados do protocolo de pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo ensino de qualidade.

Finalmente, gostaria de agradecer as professoras Dr^a Gabriela Corrêa Souza, Dr^a Vanessa Bielefeldt Leotti e Dr^a Vanessa de Mello Laaksonen por aceitarem avaliar este trabalho.

Formato da dissertação

Essa dissertação segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul:

1. Revisão da literatura.
2. Artigo original.

Sumário

| | |
|---|-----------|
| Lista de abreviaturas..... | 8 |
| Lista de Tabelas e Figuras..... | 10 |
| Introdução..... | 11 |
| Capítulo I..... | 13 |
| Revisão da literatura..... | 13 |
| 1. Diabetes Mellito..... | 14 |
| 2. Equações de predição para avaliação da TMB utilizadas na prática clínica..... | 16 |
| 3. Fatores que influenciam a variabilidade da TMB..... | 17 |
| 4. Presença do diabetes na variabilidade da TMB..... | 20 |
| 5. Equações de predição na avaliação da TMB em pacientes com obesidade e diabetes..... | 21 |
| Justificativa e objetivo..... | 23 |
| Referências bibliográficas..... | 25 |
| Capítulo II..... | 32 |
| Artigo Original..... | 33 |
| Abstract..... | 34 |
| Introduction..... | 35 |
| Material and Methods..... | 37 |
| Results..... | 41 |
| Discussion..... | 43 |
| Conclusion..... | 46 |
| References..... | 48 |

Lista de abreviaturas

| | |
|-----------------|--|
| DM | Diabetes Melito |
| DM tipo 2 | Diabetes Melito tipo 2 |
| GET | Gasto Energético Total |
| TMB | Taxa Metabólica Basal |
| CI | Calorimetria Indireta |
| FAO | Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| ONU | Organização das Nações Unidas |
| ADA | <i>American Diabetes Association</i> |
| IDF | <i>International Diabetes Federation</i> |
| GEB | Gasto Energético Basal |
| O ₂ | Oxigênio |
| CO ₂ | Gás Carbônico |
| MLG | Massa Livre de Gordura |
| TID | Termogênese Induzida pela Dieta |
| ETA | Efeito Térmico dos Alimentos |
| A1C | Hemoglobina Glicada |
| TEE | Total Energy Expenditure |
| BMR | Basal Metabolic Rate |
| IC | Indirect Calorimetry |
| BMI | Body Mass Index |

| | |
|------------------|---------------------------|
| FM | Fat Mass |
| FFM | Fat-Free-Mass |
| HDL | High-Density Lipoprotein |
| LDL | Low-Density Lipoprotein |
| VO ₂ | Oxygen Consumption |
| VCO ₂ | Carbon Dioxide Production |

Lista de Tabelas e Figuras

Capítulo II

Artigo Original

Tabel 1. Characteristics of patients with type 2 diabetes.

Tabel 2. Evaluation of measured and estimated BMR in patients with type 2 diabetes.

Figure 1. Flowchart of patient selection.

Figure 2. Bland and Altman plots comparing indirect calorimetry (IC) and the following prediction equations for basal metabolic rate (BMR) in patients with type 2 diabetes: **A)** Harris-Benedict (4); **B)** Bernstein (5); **C)** FAO/WHO/UNO (6); **D)** Schofield (7); **E)** Mifflin–St.Jeor (8); **F)** Gougeon et al (9), and **G)** Oxford (10).

Supplement 1. Selected equations for estimating basal metabolic rate (BMR).

Introdução

O Diabetes Mellito (DM) é uma doença crônica que afeta uma proporção significativa da população mundial. É considerado um importante problema de saúde pública por sua elevada prevalência de morbidade e mortalidade. O DM tipo 2 é a forma mais comum do diabetes, que geralmente ocorre na vida adulta e está associada à obesidade em cerca de 80% dos casos. A principal estratégia para o tratamento de pacientes com DM tipo 2 com sobrepeso ou obesidade é a perda de peso corporal por meio de mudanças no estilo de vida, o que tem sido associado à melhora do controle glicêmico.

Uma prescrição dietética apropriada, com o objetivo de reduzir o peso corporal, levando em conta as necessidades diárias de energia de cada paciente, é essencial. O principal componente de energia é o gasto energético total (GET), e o cálculo do GET requer o conhecimento da taxa metabólica basal (TMB). A TMB apresenta grande variabilidade e é influenciada por fatores, como sexo, etnia, idade, atividade física, fatores genéticos, composição corporal, ingestão calórica, clima, presença de diabetes e/ou obesidade. Em pacientes com diabetes alterações na TMB podem estar associadas ao mau controle glicêmico. O procedimento mais preciso para medir a TMB é a calorimetria indireta (CI), que é considerada critério de referência. No entanto, seu uso é limitado devido a custos de equipamentos, restrições de tempo e necessidade de pessoal qualificado e treinado. Na prática clínica, equações preditivas foram desenvolvidas como métodos alternativos para o cálculo da TMB. Entretanto, estudos realizados em indivíduos obesos sem DM, em diferentes populações, demonstraram que as equações podem superestimar ou subestimar o valor da TMB em comparação com CI. Já em pacientes com DM tipo 2, os dados sobre as equações de predição de TMB foram previamente descritos em

algumas etnias, no entanto, em pacientes diabéticos brasileiros, os dados ainda são escassos.

Considerando que a maior parte das equações preditivas superestima a TMB em indivíduos obesos, que os dados em pacientes brasileiros com DM tipo 2 são insuficientes, que a hiperglicemia pode alterar a TMB e que a maioria dos pacientes com diabetes é obeso ou com excesso de peso é de extrema importância avaliar as melhores equações de predição para calcular a TMB, a fim de recomendar uma intervenção dietética adequada e específica para pacientes com diabetes. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar em pacientes brasileiros com DM tipo 2, de acordo com o gênero, a acurácia das principais equações preditivas utilizadas na prática clínica para cálculo da TMB, considerando como critério de referência a CI.

CAPÍTULO I

REVISÃO DA LITERATURA

1. Diabetes Melito

Aspectos gerais e importância da avaliação da taxa metabólica basal

O Diabetes Melito (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações em longo prazo. A hiperglicemia persistente está associada a complicações crônicas, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade (1).

O DM acomete parte significativa da população mundial - aproximadamente 425 milhões de pessoas com DM (8,8%) no mundo, e esse número vem aumentando significativamente, principalmente o DM tipo 2, podendo chegar, em 2045, a 629 milhões de pessoas (2). No Brasil, a doença também representa um problema de saúde de grande magnitude. Em 2017, o Brasil ocupou a quarta posição entre os países com maiores taxas de diabetes na população adulta e, estima-se que permanecerá entre os cinco países com maiores prevalências em 2045 (2).

O DM tipo 2 é a forma mais comum do diabetes, ocorre geralmente na vida adulta e corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM (3). A hiperglicemia sustentada, resultado da resistência à ação da insulina e da incapacidade pancreática em suplantar essa resistência, associada a fatores genéticos e ambientais é uma das principais responsáveis pelo desenvolvimento das complicações crônicas microvasculares, neuropáticas e, possivelmente, macrovasculares (3). Ainda, o diabetes possui uma etiologia complexa e multifatorial, por se tratar de uma doença poligênica, com forte herança familiar, ainda não completamente esclarecida, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais. Dentre eles, hábitos dietéticos e inatividade física, que contribuem para

a obesidade, destacam-se como os principais fatores de risco (3). De fato, a presença da obesidade é observada em cerca de 80% dos casos de DM (3).

Em indivíduos com DM tipo 2, com sobrepeso ou obesidade, as medidas não farmacológicas como mudanças no estilo de vida que inclui perda de peso, associada a uma redução na ingestão de energia, beneficia estes pacientes no controle da glicemia (4). Além disso, a escolha de alimentos saudáveis, com a quantidade e a qualidade correta de nutrientes também contribui para o controle glicêmico e pode garantir ao indivíduo com DM uma melhor qualidade de vida (4).

Neste sentido, se torna essencial que o planejamento dietético de pacientes com diabetes, tenha como base o cálculo da necessidade energética de forma correta (5). Sendo assim, a taxa metabólica basal (TMB) é a forma mais adequada de avaliar quanto de um indivíduo deve ingerir para a manutenção de seu metabolismo básico (5). De fato, a TMB é o principal contribuinte do gasto energético total e a composição corporal é o determinante principal da TMB (5).

O procedimento mais preciso para medir TMB é a calorimetria indireta (CI), que é considerado o método de referência (6). A CI se apresenta como um método não invasivo de determinação da TMB, que quantifica o volume de ar inspirado e expirado, de acordo com a concentração do volume de O₂ (oxigênio) e do volume de CO₂ (gás carbônico), permitindo assim mensurar o gasto energético por meio da análise desta troca de gases do organismo (6). Além disso, é um método que identifica a natureza e a quantidade dos substratos energéticos que estão sendo metabolizados pelo organismo (6). Entretanto, essa avaliação ainda é muito dispendiosa, requer profissional qualificado e não está sempre disponível na prática clínica.

2. Equações de predição para avaliação da TMB utilizadas na prática clínica

Na prática clínica, na ausência da CI, o uso de equações de predição é a forma mais comum para o cálculo da TMB (5). Essas equações foram avaliadas e validadas a partir de métodos de referência como a CI, calorimetria direta ou água duplamente marcada (5). As equações de predição da TMB foram desenvolvidas para algumas populações específicas (7-13). E, por não haver equações para todas as populações elas são utilizadas em situações distintas e, com isso, muitas vezes suas estimativas podem se tornar imprecisas (5).

Atualmente diferentes equações podem ser utilizadas para estimar a TMB em diferentes populações e etnias (7-13):

| Autor, ano | População e etnia | Variáveis utilizadas na equação |
|---------------------------|--|---|
| Harris Benedict, 1918 (7) | 136 homens, 103 mulheres e 94 crianças americanos saudáveis. | Gênero, peso, estatura e idade. |
| Bernstein, 1983 (8) | 48 homens e 154 mulheres americanos obesos. | Gênero, peso, estatura e idade. |
| Schofield, 1985 (9) | 7,173 indivíduos europeus e americanos. | Gênero, peso e idade e diferentes pontos de coorte. |
| FAO/OMS/UNO, 1985 (10) | 11,000 indivíduos europeus e americanos. | Gênero, peso e idade e diferentes pontos de coorte. |

| | | |
|-----------------------------|---|--|
| Miffin- St. Jeor, 1990 (11) | 251 homens e 247 mulheres americanos saudáveis. | Gênero, estatura e idade. |
| Gougeon et al, 2002 (12) | 25 homens e 40 mulheres americanos com DM tipo 2 | Peso, massa gorda e a glicose em jejum no plasma. |
| Oxford, 2005 (13) | 13,910 indivíduos (população mundial) caucasianos e não-caucasianos saudáveis | Gênero, peso e idade em diferentes pontos de coorte. |

3. Fatores que influenciam a variabilidade da TMB

A TMB possui uma grande variabilidade sendo influenciada principalmente pelos fatores como idade, composição corporal, gênero, etnia, atividade física, ingestão calórica, clima e fatores genéticos (14).

Idade:

A TMB é determinada pela massa livre de gordura (MLG) e esta é mais elevada durante os períodos de rápido crescimento, principalmente durante os primeiros anos de vida (15). Após o início da idade adulta, ocorre um declínio na TMB devido à redução de MLG (16).

Composição Corporal:

A MLG, tecido metabolicamente ativo no corpo, é o principal determinante da TMB (17). A MLG contribui com, aproximadamente, 80% na variação da TMB (17). E, a composição corporal apresenta uma correlação positiva quase sempre elevada com a TMB (18, 19). De fato, em indivíduos com obesidade, o gasto energético e a TMB demonstraram associação com o maior IMC (18). Já indivíduos com sobrepeso

e obesidade apresentam valores maiores de TMB quando comparados a indivíduos com IMC normal ($< 25\text{kg/m}^2$) (19).

Gênero:

As diferenças entre o gênero masculino e feminino na TMB são primariamente atribuídas às diferenças no tamanho e composição corporal. Estudos descrevem que a TMB é menor em mulheres que em homens (20-22). De fato, as mulheres, que geralmente possuem mais gordura em proporção ao músculo que os homens, apresentam TMB em torno de 5% a 10% menores que as dos homens de mesmo peso e estatura (23).

Etnia:

Estudos realizados em diferentes populações (24-26) e grupos étnicos específicos como americanos e holandeses (27), belga (28), índios Pima (29), caucasianos (30) e populações asiáticas (31-34) a TMB demonstrou diferentes valores. Esses estudos foram avaliados pelas equações de predição que demonstraram que as fórmulas podem superestimar ou subestimar o valor da TMB em comparação com a CI.

Atividade Física:

O aumento da TMB durante a realização de atividade física parece ser transitório já que o consumo excessivo de oxigênio após o exercício pode afetar o gasto energético (35). Estudos mostram que a duração (36) e a magnitude (37) da atividade física aumentam o consumo de oxigênio, resultando em uma elevada taxa metabólica após o término do exercício. Entretanto, esse efeito tende a se dissipar com o tempo e não é mais evidente após 24 horas (38). Sendo assim, quando se pretende medir a TMB, os indivíduos devem manter suas atividades cotidianas e evitar qualquer tipo de atividade física intensa durante o dia que precede o teste (39).

Ingestão Calórica:

Após o consumo de alimentos ocorre uma elevação do consumo de O₂ e consequentemente da TMB (40). Este aumento da TMB é devido a termogênese induzida pela dieta (TID) ou efeito térmico dos alimentos (ETA), ou seja, processo de digestão, absorção e armazenamento dos nutrientes ingeridos (10). Um intervalo de 12 horas parece ser suficiente para que o processo de digestão esteja finalizado e, assim, não afetar a TMB (40).

Clima:

O clima e a região geográfica também podem contribuir para a variabilidade da TMB. Indivíduos que vivem em regiões tropicais apresentam valores menores da TMB em relação aos que vivem em clima temperado (41). Uma das explicações para isso pode ser a diferença na relação do relaxamento muscular e da temperatura que induz mudanças na atividade da glândula tireoide, o que pode diminuir a TMB em pessoas que vivem nos trópicos (42). Alguns estudos demonstram uma maior TMB no inverno do que no verão (43,44), enquanto outros não encontraram diferenças sazonais na TMB (45, 46).

Fatores Genéticos:

A variação da TMB também pode estar associada com a presença de fatores genéticos (14). Tanto o DM tipo 2 quanto o gasto energético são características hereditárias (47). A taxa de concordância para desenvolvimento de DM tipo 2 em gêmeos monozigóticos se aproxima de 100% com o avanço da idade (47) e as evidências indicam que a TMB é herdada independentemente da composição corporal, idade e sexo (48-51).

4. Presença do diabetes na variabilidade da TMB

A relação da TMB em indivíduos com DM tipo 2 com e sem obesidade vem sendo descrito previamente na literatura (52, 53). Em pacientes obesos com DM tipo 2 a TMB foi significativamente maior quando comparada a pacientes obesos não diabéticos (52, 53). Ainda, o aumento da TMB nos pacientes com diabetes demonstrou associação com a maior taxa de consumo de O₂ e produção de CO₂ (52) e com o aumento da massa livre de gordura (53).

O possível efeito das alterações na TMB em pacientes com diabetes pode ser explicado pelo aumento da concentração de ácidos graxos livres que poderá contribuir para as taxas excessivas de gliconeogênese e, portanto, para o aumento da TMB nesses pacientes (54). Também, o aumento da gliconeogênese pode aumentar a TMB em mais de 50% em indivíduos com DM tipo 2 (55). Ainda, o aumento da TMB pode estar associado ao aumento na perda de glicose na urina (glicosúria) (12). Previamente, foi demonstrado que a hiperglicemia pode aumentar a glicosúria em 30-80 g/dia, o que corresponde a uma perda de energia de cerca de 120-320 kcal/dia (56). Pacientes indianos com DM tipo 2 apresentaram maior TMB correlacionando-se com aumento da liberação endógena de glicose do fígado. Em contrapartida, uma redução na TMB foi relatada, após a melhora no controle glicêmico (29). Pacientes diabéticos com mau controle glicêmico apresentam um aumento no *turnover* de proteínas, exigindo um aumento da síntese de proteínas, o que está associado com maior taxa de liberação de energia (57). Existe uma evidência de que a atividade do sistema nervoso simpático está aumentada em indivíduos hiperinsulinêmicos com DM tipo 2 em comparação com indivíduos controle não diabéticos (58). Por outro lado, verificou-se que a redução dos níveis de glucagon durante a privação de insulina diminuiu a TMB em mais de 7% (59). Esses

resultados indicam que níveis elevados de glucagon, que é comum no diabetes, podem ser responsáveis pelo aumento do gasto energético dos pacientes diabéticos (60).

5. Equações de predição na avaliação da TMB em pacientes com obesidade e diabetes

As equações de predição podem ser pouco sensíveis na estimativa da TMB, em especial, em pacientes com obesidade, demonstrando variações quando comparadas com a CI (24-26). Em um estudo transversal em homens brasileiros eutróficos e obesos a equação mais próxima da TMB medida foi a proposta por Mifflin-St. Jeor, com uma diferença de -9,1% em indivíduos obesos e de 0,9% em indivíduos eutróficos (24). Outro estudo realizado com 49 mulheres brasileiras obesas as equações de Harris e Benedict e da FAO/OMS/UNO foram as únicas que não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparadas a CI (25). Ainda, outro estudo realizado em 86 mulheres obesas espanholas a fórmula mais acurada para estimar a TMB foi à equação de Mifflin-St. Jeor e o menor viés foi demonstrado pela equação de Owen utilizando a CI como método de referência (26).

Já, em pacientes com DM tipo 2, a maioria destes com sobrepeso ou obesidade, os dados sobre as equações de predição de TMB foram previamente descritos (12, 29, 30, 32-34, 52, 61-64), no entanto, em pacientes diabéticos brasileiros, os dados ainda foram pouco investigados (61, 64). De fato, um estudo que incluiu mulheres obesas brasileiras com DM tipo 2, demonstrou que as equações preditivas subestimaram a TMB em aproximadamente -2,6% e outras superestimaram em 10,6% quando comparadas com a CI (61).

Recentemente, em nosso grupo um estudo de teste diagnóstico foi realizado em 21 pacientes de ambos os sexos com DM tipo 2 com o objetivo de avaliar sete equações de predição e investigar qual destas equações seria a melhor alternativa à CI. Houve uma grande variação na precisão dos valores de TMB preditos pelas equações quando comparadas com TMB medida pela CI. As equações de Harris-Benedict, Oxford, FAO/OMS/UNO apresentaram as menores diferenças para a CI, com um viés geral de <8%. A equação da FAO/OMS/UNO forneceu a melhor predição de TMB em comparação com a TMB medida, subestimando em -5,6% a CI, uma diferença de aproximadamente 100 kcal/dia (64).

Outros estudos em pacientes com DM tipo 2, independentemente do gênero, propuseram fórmulas para predição de TMB (12, 62). Em um estudo transversal conduzido em 65 pacientes com DM tipo 2, a inclusão da glicemia de jejum como variável em uma fórmula preditiva de TMB melhorou a acurácia para TMB medida por CI em até 3% (12). Neste mesmo estudo, a hiperglicemia, definida como glicemia de jejum >180 mg/dl, aumentou a TMB em até 8% (12). Estudo realizado em pacientes gravemente obesos com e sem diabetes demonstrou que pacientes obesos com diabetes apresentaram maior TMB do que pacientes obesos não diabéticos e, os autores reforçam que a presença do diabetes deveria ser incluída como variável na equação preditiva de TMB (62). De fato, em um estudo prévio em pacientes com diabetes, o mau controle glicêmico, representado por altos valores de hemoglobina glicada (A1c), foi associado com a elevada TMB em pacientes obesos diabéticos (52). Além disso, a redução da TMB tem sido associada negativamente com os valores de insulina endógena e exógena, como demonstrado em um estudo conduzido em 58 pacientes com DM tipo 2 (65).

Justificativa e objetivo

A presença do diabetes está associada à obesidade em cerca de 80% dos casos do DM tipo 2. A principal estratégia para o tratamento de pacientes diabéticos, com sobrepeso e obesidade, é a perda de peso corporal por meio de mudanças no estilo de vida, o que tem sido associado à melhora do controle glicêmico. De fato, o melhor controle glicêmico está intimamente associado ao controle de peso. E, a obtenção de um controle glicêmico estrito pode prevenir as complicações crônicas do DM que são a principal causa de morbimortalidade nestes pacientes. Logo, uma prescrição dietética apropriada, com o objetivo de reduzir o peso corporal, levando em conta as necessidades diárias de energia de cada paciente, é essencial. O principal componente de energia é o gasto energético total (GET), e o cálculo do GET requer o conhecimento da taxa metabólica basal (TMB). O procedimento mais preciso para medir a TMB é a calorimetria indireta (CI), que é considerada o método de referência, entretanto, seu custo é elevado e o equipamento não está sempre disponível. Na prática clínica, equações preditivas foram desenvolvidas como métodos alternativos para o cálculo da TMB, entretanto, estudos têm demonstrado que as equações podem superestimar ou subestimar o valor da TMB em comparação com a CI.

Sendo assim, a fim de promover uma apropriada e específica prescrição dietoterápica em pacientes com DM tipo 2 a importância do desenvolvimento deste estudo se dá pelos seguintes motivos: 1) a maioria das equações superestimam a TMB em indivíduos obesos (7-13) e a maioria dos pacientes diabéticos são obesos ou com excesso de peso; 2) a hiperglicemia (12, 32, 65) e o gênero (20-22) têm sido associados a um aumento na TMB e, 3) os dados sobre as equações de predição de TMB em diabéticos brasileiros ainda são escassos (61,64). Neste sentido, o principal

objetivo deste trabalho é avaliar em pacientes brasileiros com DM tipo 2, de acordo com gênero, a acurácia das equações preditivas para cálculo de TMB considerando como critério de referência a CI.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organization, Geneva 2016; 1-88.
2. International Diabetes Federation (IDF). Update 2018. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>. Acessado em: Fevereiro de 2019.
3. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes: lifestyle management. Diabetes Care. 2019; 42 Suppl 1: S46-S60.
4. American Diabetes Association (ADA). Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2013; 36 (suppl 1): 11-66.
5. Levine JA. Measurement of energy expenditure. Public Health Nutr. 2005; 8: 1123-1132.
6. Compher C, Frankenfield D, Keim N, et al. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. J Am Diet Assoc. 2006; 106(6):881-903.
7. Harris J, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. Proc Natl Acad Sci USA. 1918; 4(12):370-3.
8. Bernstein RS, Thornton JC, Yang MU, et al. Prediction of the resting metabolic rate in obese patients. Am J Clin Nutr. 1983; 37(4):595-602.
9. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. Hum Nutr Clin Nutr. 1985; 39(1):5-41.
10. FAO. Energy and protein requirements: Report of a joint FAO/ WHO/UNO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 1985.
11. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. Am J Clin Nutr. 1990; 51(2):241-7.

12. Gougeon R, Lamarche M, Yale JF, 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):1547-52.
13. Cole TJ, Henry CJ. The Oxford Brookes basal metabolic rate database-a reanalysis. *Public Health Nutr.* 2005; 8(7A):1202-12.
14. Hagedorn T, Poggiogalle E, Savina C, et al. Indirect calorimetry in obese female subjects: Factors influencing the resting metabolic rate. *World J Exp Med.* 2012; 20;2(3):58-64.
15. Butte NF, Wong WW, Hopkinson JM, et al. Energy requirements derived from total energy expenditure and energy deposition during the first 2 years of life. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(6):1558-69.
16. Keys A, Taylor HL, Grande F. Basal metabolism and age of adult man. *Metabolism.* 1973; 22(4):579-87.
17. Wong WW, Butte NF, Hergenroeder AC, et al. Are basal metabolic rate prediction equations appropriate for female children and adolescents. *J Appl Physiol.* 1996; 81(6):2407-14.
18. Das SK, Roberts SB, McCrory MA, et al. Long-term changes in energy expenditure and body composition after massive weight loss induced by gastric bypass surgery. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78(1):22-30.
19. Zhang Y, Wu J, Hong P, et al. Basal metabolic rate of overweight and obese adults in Beijing. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2016; 45(5):739-748.
20. Arciero PJ, Goran MI, Poehlman ET. Resting metabolic rate is lower in women than in men. *J Appl Physiol.* 1993; 75(6):2514-20.

21. de Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Prediction equation of resting energy expenditure in an adult Spanish population of obese adult population. *Ann Nutr Metab.* 2006; 50(3):193-6.
22. Paul DR, Novotny JA, Rumpler WV. Effects of the interaction of sex and food intake on the relation between energy expenditure and body composition. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(3):385-9.
23. Roubenoff R, Hughes VA, Dallal GE, et al. The effect of gender and body composition method on the apparent decline in lean mass-adjusted resting metabolic rate with age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000; 55(12):M757-60.
24. Krüger RL, Lopes AL, Gross JS, et al. Validation of predictive equations for basal metabolic rate in eutrophic and obese subjects. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 2015; 17(1):73-81.
25. Poli VFS, Sanches RB, Moraes AS, et al. Resting energy expenditure in obese women: comparison between measured and estimated values. *Br J Nutr.* 2016; 116(7):1306-13.
26. Ruiz JR, Ortega FB, Rodríguez G, et al. Validity of resting energy expenditure predictive equations before and after an energy-restricted diet intervention in obese women. *PLoS One.* 2011; 6(9):e23759.
27. Weijs PJM. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in US and Dutch overweight and obese class I and II adults aged 18–65 y. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(4):959-70.
28. Weijs PJM, Vansant GA. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in Belgian normal weight to morbid obese women. *Clin Nutr.* 2010; 29(3): 347-51.

29. Fontvieille AM, Lillioja S, Ferraro RT, et al. Twenty-four-hour energy expenditure in Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992; 35(8):753-9.
30. Bitz C, Toubro S, Larsen TM, et al. Increased 24-h energy expenditure in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(10):2416-21.
31. Liu HY, Lu YF, Chen WJ. Predictive equations for basal metabolic rate in Chinese adults: a cross-validation study. *J Am Diet Assoc*. 1995; 95(12):1403-8.
32. Miyake R, Tanaka S, Ohkawara K, et al. Validity of predictive equations for basal metabolic rate in Japanese adults. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2011; 57(3):224-32.
33. Ikeda K, Fujimoto S, Goto M, et al. A new equation to estimate basal energy expenditure of patients with diabetes. *Clin Nutr*. 2013; 32(5):777-82.
34. Miyake R, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, et al. Obese Japanese adults with type 2 diabetes have higher basal metabolic rates than non-diabetic adults. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2011; 57(5):348-54.
35. Goldberg GR, Prentice AM, Davies HL, et al. Residual effect of grade levels of exercise on metabolic rate. *Eur J Clin Nutr*. 1990; 44:99-105.
36. Bahr R, Inghes I, Vaage O, et al. Effect of duration of exercise on excess postexercise O₂ consumption. *J Appl Physiol*. 1987; 62(2):485-90.
37. Bahr R, Grønnerød O, Sejersted OM. Effect of supramaximal exercise on excess postexercise O₂ consumption. *Med Sci Sports Exerc*. 1992; 24(1):66-71.
38. Wilmore JH, Stanforth PR, Hudpeth LA, et al. Alterations in resting metabolic rate as a consequence of 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68(1):66-71.
39. Boothby WM, Sandiford I. *Laboratory Manual of the Technic of basal Metabolic rate Determinations*. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1920.

40. Kang BS, Song SH, Suh CS, et al. Changes in body temperature and basal metabolic rate of the ama. *J Appl Physiol*. 1963; 18(3):483-48.
41. Henry CJ, Rees DG. New predictive equations for the estimation of basal metabolic rate in tropical peoples. *Eur J Clin Nutr*. 1991; 45(4):177-85.
42. Osiba S. The seasonal variation of basal metabolism and activity of thyroid gland in man. *J Physiol*. 1957; 7(4):355-65.
43. Duncan R. Variations in resting metabolic rates of men in Antarctica. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988; 57(4):514-8.
44. Haggarty P, McNeill G, Manneh MK, et al. The influence of exercise on the energy requirements of adult males in the UK. *Br J Nutr*. 1994; 72(6):799-813.
45. Leonard WR, Levy SB, Tarskaia LA, et al. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia. *Am J Hum Biol*. 2014; 26(4):437-45.
46. Anthanont P, Levine JA, McCrady-Spitzer SK, et al. Lack of Seasonal Differences in Basal Metabolic Rate in Humans: a Cross-Sectional Study. *Horm Metab Res*. 2017; 49(1):30-35.
47. Granner DK, O'Brien RM. Molecular physiology and genetics of NIDDM. Importance of metabolic staging. *Diabetes Care*. 1992; 15(3):369-95.
48. Bogardus C, Lillioja S, Ravussin E, et al. Family dependence of resting metabolic rate. *N Engl J Med*. 1986; 315(2):96-100.
49. Goran MI. Genetic influences on human energy expenditure and substrates utilization. *Behav Genet*. 1997; 27(4): 389-99.
50. Bouchard C, Pérusse L, Dériaz O, et al. Genetic influences on energy expenditure in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1993; 33 (4-5): 345-50.

51. Rice T, Tremblay A, Dériaz O, et al. Genetic pleiotropy for resting metabolic rate with fat-free mass and fat mass: the study of the Quebec family. *Obes Res.* 1996; 4(2):125-31.
52. Alawad AO, Merghani TH, Ballal MA. Resting metabolic rate in obese diabetic and obese non-diabetic subjects and its relation to glycaemic control. *BMC Res Notes.* 2013; 6(382).
53. Sun MX, Zhao S, Mao H, et al. Increased BMR in Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes may Result from an Increased Fat-free Mass. *J Huazhong Univ Sci Technol.Med Sci.* 2016; 36(1):59-63.
54. Felig P, Wahren J, Hendler R. Influence of maturity onset diabetes on splanchnic glucose balance after oral glucose ingestion. *Diabetes.* 1978; 27(2):121-6.
55. Consoli A, Nurjhan N, Capani F, et al. Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes.* 1989; 38(5):550-7.
56. Ferrannini E. Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(7):2041–3.
57. Gougeon R, Pencharz PB, Marliss EB. Effect of NIDDM on the kinetics of whole-body protein metabolism. *Diabetes.* 1994; 43(2):318–328.
58. Illner K, Brinkmann G, Heller M, et al. Metabolically active components of fat free mass and resting energy expenditure in nonobese adults. *Am J Physiol Endocrinol Metabol.* 2000; 278(2): E308-15.
59. King JTJ. Basal metabolism: Determination of the Metabolic Rate in the Practice of Medicine. Baltimore: Willians e Wilkins. 1924; 118p.
60. Bursztein S, Elwyn DH, Askanazi J, et al. Energy Metabolism, Indirect Calorimetry and Nutrition. Baltimore: Willians e Wilkins. 1989; 266p.

61. de Figueiredo Ferreira M, Detrano F, Coelho GM, et al. Body composition and basal metabolic rate in women with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Metab.* 2014; 2014:574057.
62. Huang KC, Kornas N, Steinbeck K, et al. Resting metabolic rate in severely obese diabetic and nondiabetic subjects. *Obes Res.* 2004; 12(5):840-5.
63. Tabata S, Kinodhita N, Yamada S, et al. Accuracy of basal metabolic rate estimated by predictive equations in Japanese with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018; 27(4):763-769.
64. Steemburgo T, Camila L, Farinha JB, et al. Basal metabolic rate in Brazilian patients with type 2 diabetes: comparison between measured and estimated values. *Arch Endocrinol Metab.* 2019; 63(1):53-61.
65. Ikeda K, Fujimoto S, Goto M, et al. Impact of endogenous and exogenous insulin on basal energy expenditure in patients with type 2 diabetes under standard treatment. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(6):1513-8.

CAPÍTULO II

ARTIGO ORIGINAL

Esse artigo será enviado para apreciação visando publicação na revista

Clinical Nutrition

(Qualis A1, Área da Nutrição, CAPES)

ACCURACY OF PREDICTIVE EQUATIONS FOR EVALUATION OF BASAL METABOLIC RATE IN BRAZILIAN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Running Title: Basal metabolic rate in type 2 diabetes

Thaiciane Grassi, RD^a

Francesco Pinto Boeno, MS^b

Mauren Minuzzo de Freitas, RD^c

Tatiana Pedroso de Paula, PhD^c

Luciana Vercoza Viana, PhD^c

Alvaro Reischak de Oliveira, PhD^b

Thais Steemburgo, PhD^{a*}

^a Postgraduate Program in Food, Nutrition, and Health. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

^b School of Physical Education. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

^c Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

*Corresponding author:

Postgraduate Program in Food, Nutrition, and Health.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Rua Ramiro Barcelos Street 2400, 2nd Floor. Zip Code: 90035-003 - Porto Alegre

(RS), Brazil. Tel: +55 (51) 33085509. E-mail: tsteemburgo@gmail.com

ABSTRACT

Background & Aims: The evaluation of the basal metabolic rate (BMR) is essential for an appropriate dietary prescription in patients with type 2 diabetes. The aim of this study was to evaluate in Brazilian patients with type 2 diabetes the accuracy of predictive equations of BMR considering indirect calorimetry (IC) as a reference method.

Methods: A cross-sectional study was conducted in 62 patients (31 men and 31 women) with type 2 diabetes. Clinical and laboratorial variables were evaluated as well as body composition by electrical bioimpedance. The BMR was measured by IC (QUARK RMR, Cosmed, Rome, Italy) and estimated by prediction equations. Data were analyzed using Bland–Altman plots, paired t-tests, and Pearson's correlation coefficients.

Results: Our patients were aged 63.1 ± 5.2 years, had diabetes duration of 11 (1-36) years and A1C test $7.6 \pm 1.2\%$. The body composition contained a fat free mass of 35.2 ± 11.8 kg and a fat mass of 29.1 ± 8.8 kg. There was a wide variation in the accuracy of BMR values predicted by equations when compared to IC BMR measurement. For women, the FAO/WHO/UNO equation provided the best BMR prediction in comparison to measured BMR (-1.8% of the difference). In addition, for men the equation of the Oxford was the one closest to the BMR values as measured by IC (- 1.3% of the difference).

Conclusions: In this record in Brazilian patients with type 2 diabetes, the best predictive equations to estimate BMR were FAO/WHO/UNO and Oxford for women and men, respectively.

Keywords: Indirect calorimetry; type 2 diabetes; basal metabolic rate; energy metabolism.

1. Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that affects a significant proportion of the world population [1]. Type 2 diabetes is the most common form of DM, usually occurring in adult life and is associated with obesity in about 80% of cases [2]. The primary strategy for treating obese patients with type 2 diabetes is the loss of body mass through changes in lifestyle [2]. This intervention has been associated with improvement in glycemic control [2]. Among these interventions, an appropriate dietary prescription with the goal of reducing body weight, taking into account each patient's daily energy needs, is essential [3]. The main energy requirement component is the total energy expenditure (TEE), and calculating the TEE requires knowledge of the basal metabolic rate (BMR) [3].

The most accurate procedure for measuring BMR is indirect calorimetry (IC), which is considered the reference method [3]. However, its use is limited, requires qualified professionals and is not always available in clinical practice [3]. Thus, several prediction equations were developed as alternative methods for the estimation of BMR [4-10].

The variability of BMR may depend on several factors, such as gender, ethnicity, age, physical activity, genetic factors, body composition, caloric intake and the presence of diabetes or obesity [11]. Several studies have evaluated BMR using prediction equations in different populations [12-14] and ethnicities [15-23]. Studies considering gender have shown that BMR is lower in women than in men [24-26]. A Study evaluating the difference between genders in the evaluation of BMR, showed that BMR, measured by IC, was 23% higher in men when compared to women [24]. These data contributed to another study conducted in men and women, but with

obesity that also demonstrated a significant difference in BMR, where higher BMR was found in men as compared to women (approximately 335 Kcal/day) [26].

In addition, the presence of diabetes is also associated with BMR. Previous studies demonstrated that patients with diabetes and with poor glycemic control had higher BMR [9, 22, 23]. Also, in patients with type 2 diabetes, data on the BMR prediction equations were previously described [9, 17, 18, 20-23, 27-33], however, in Brazilian diabetic patients, the data were still scarcely investigated [31, 33]. A cross-sectional study in Brazilian obese women with type 2 diabetes showed that predictive equations underestimated BMR by approximately -2.6% and others overestimated in 10.6% when compared with IC [31]. A recent diagnostic test conducted in Brazilian patients with type 2 diabetes, of both genders, demonstrated a wide variation in the BMR values, evaluated by the equations studied. The equation proposed by FAO/WHO/UNO showed better accuracy when compared to measured BMR, underestimating in -5.6% the IC, a difference of 100 kcal/day [33].

Considering that the gender is important variable in the evaluation of BMR, that data in Brazilian patients with type 2 diabetes are insufficient and that the poor glycemic control has been associated with an increase in BMR, it is important to evaluate the best prediction equations for calculating BMR in order to recommend an adequate dietary intervention for diabetic patients. Thus, the aim of the present study was to evaluate in Brazilian patients with type 2 diabetes, according to gender, the accuracy of the main predictive equations used in clinical practice for the calculation of BMR, considering as reference criterion to IC.

2. Materials and Methods

2.1 Study Design and patients

This cross-sectional study included 62 patients (31 men and 31 women) with type 2 diabetes treated at the outpatient clinic of the Hospital de Clinicas in Porto Alegre, Brazil. The diabetes was defined as subjects over 30 years of age at onset of diabetes, no previous episode of ketoacidosis or documented ketonuria and treatment with insulin only after five years of diagnosis. The patients were included according to the following criteria: not having received dietary counseling by nutritionist in the last six months, age < 70 years, serum creatinine < 2 mg/dL, normal thyroid function tests, do not carry other diseases, severe liver disease, uncompensated heart failure or any acute and/or consumptive disease. The study protocol was approved by the Ethics Commission of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (number 15.0625) and all subjects signed a written consent form.

2.2 Clinical Evaluation

Blood pressure was verified with the aid of a digital sphygmomanometer Blood Pressure Monitor Omron model HEM-705CP. Two measurements were performed, with intervals of 2 minutes, where the mean values of the two measurements were recorded. The patient was considered hypertensive when he presented blood pressure ≥ 140 mm Hg measured on at least two occasions, a history of hypertension or being on pharmacological treatment with the use of antihypertensive drugs.

The anthropometric measurements used to assess the nutritional status comprised weight (with light clothing and without shoes) and height. For such measures, a calibrated anthropometric scale (Filizola®) was used. The body mass Index (BMI) was calculated with the weight in kilograms divided by the square of

height in meters. The body composition was performed by means of the electrical bioimpedance (InBody® 230, Seoul, South Korea) for the determination of fat mass (FM) (kg) and fat-free mass (FFM) (kg).

Usual physical activity was objectively measured by step counting with a pedometer (HJ-321, Omron® Health Care Co.) and was classified into five levels: sedentary (< 5.000 step-day), low active (5.000 - 7.499 step-day), somewhat active (7.500 – 9.999 step-day), active (> or = 10.000 – 12.499 step-day) and highly active (> or = 12.500 step-day) [34]. Participants wore pedometer for seven days, attached to the waistband of their clothing during waking hours, except when bathing or swimming. Participants were encouraged not to alter their usual physical habits during protocol.

2.3 Laboratory Evaluation

Blood samples were obtained after a fasting period of 12 hours. The plasma glucose level was determined by the glucose-peroxidase-biodiagnostic Kit enzymatic colorimetric method, the HbA1C test by high-precision liquid chromatography (Merck-Hitachi L-9100 With reference values of 4.8-6.0%; Merck Diagnostica, Darmstadt, Germany), total cholesterol and triglycerides by colorimetric enzymatic methods (Merck; Boeringher Mannheim, Buenos Aires, Argentina) and high-density lipoprotein (HDL) by a homogeneous direct method (AutoAnalyzer, ADVIA 1650). Low-density lipoprotein (LDL) was calculated using the Friedewald formula: $LDL\ cholesterol = total\ Cholesterol - HDL\ cholesterol - triglycerides/5$.

2.4 Basal Metabolic Rate Measurement

The measurement of BMR was performed by IC. The IC protocol consisted of 10 min of rest on a gurney in dorsal decubitus, followed by 30 minutes of collection of exhaled gases using the canopy dilution technique and a coupled collection device. An open circuit calorimeter (QUARK RMR, Cosmed, Rome, Italy) was used for determining VO_2 (oxygen consumption) and VCO_2 (carbon dioxide production). To calibrate the equipment, the volume of the turbine flowmeter was first calibrated electronically by the system, followed by calibration of the collector plates using a known gas concentration. This process was repeated for each test to standardize the measurement. The first 10 min of gas collection were excluded from the analysis; thus, VO_2 and VCO_2 (L/min) obtained during the final 20 min of each collection (mean value of the period) were used for the calculation of BMR. The equation proposed by Weir [35] was used to obtain values in kcal/min, which does not require the use of protein metabolism by incorporating a correction factor: $[(3.9 \times VO_2) + (1.1 \times VCO_2)]$. The result in kcal/min was multiplied by 1,440 min to obtain the value for 24 hours. The subjects were asked not to perform any type of physical activity of moderate or high intensity during the 24 hours preceding the test, and not to consume alcohol or caffeine. The smoking patients were instructed not to smoke 12 hours before the day of BMR measurement. Additionally, the subjects were instructed to fast for 12 hours prior to the test, with only the *ad libitum* intake of water being permitted, and to have a good night's sleep of at least 8 hours. Finally, all subjects came to the test site using a motor vehicle to avoid energy expenditure before the determination of BMR. All tests were performed between 06:30 and 08:00 in a temperature-controlled (20 °C to 25 °C) and sound-controlled room under low luminosity. All medications in use were

maintained during the study period and patients received their usual medication after the IC.

2.5 Selection of equations for estimating Basal Metabolic Rate

The BMR was estimated by seven prediction equations that were selected through the search for previous publications on the theme [4-10]. To be included, the equations had to have been developed for adults, men and women, and based on body weight, height, age, gender and/or FM. Equations derived only for specific ethnic groups or for individuals with BMI ≥ 40 kg/m² were not included (**Supplement 1**).

2.6 Statistical Analysis

The sample size calculation was based on a study, where the variability of BMR in relation to glycemic control, weight, age and gender, particularly in male patients, demonstrated a multiple correlation coefficient of 0.9 [22]. Considering a study power of 80%, alpha error of 5%, and losses of 20%, 62 patients were required to perform the study.

The BMR was estimated by seven prediction equations commonly used according to gender and age: Harris-Benedict [4], Bernstein [5], Schofield [6], FAO/WHO/UNO [7], Mifflin-St. Jeor [8], Gougeon [9] and Oxford [10]. The Shapiro-Wilk normality test was used to determine the distribution of the variables. The bias was calculated as follows: estimated BMR – measured BMR. For each prediction equation, the percentage of deviation of estimated BMR from measured BMR was calculated: $[(\text{estimated BMR} - \text{measured BMR}) / \text{measured BMR}] \times 100$. The means of estimated BMR and measured BMR were compared by paired Student's t-test. The agreement between estimated and measured BMR was

graphically examined by plotting the differences between the predicted and the measured BMR against their mean values, with 95% limits of agreement (mean difference \pm 1.96 standard deviation of the difference) [36]. Pearson's correlation coefficient was used to assess the correlation between estimated and measured BMR. Results are expressed as means and standard deviations, or medians (P25-P75). Data were analyzed using SPSS version 23.0, and Bland and Altman plot values were analyzed by the R Project for Statistical Computing software (version 3.3.3). A *p* value of < 0.05 was considered significant.

3. Results

A total of 62 patients with type 2 diabetes were included in the study [63.1 ± 5.2 years of age; 11 (1 – 36) years of diabetes duration, 80.6% white ethnicity, and BMI 30.1 ± 4.0 kg/m²]. A flow diagram of patient selection is shown in **Figure 1**. Men had higher weight [89.9 ± 13.8 vs. 74.2 ± 11 ; $p < 0.001$] and FFM [38.6 ± 12.1 vs. 31.7 ± 10.7 ; $p = 0.009$] when compared to women. In relation the physical activity, the median of the number of steps/7 days was 5522 (1496-18097) classing the majority of patients like less active. The presence of arterial hypertension was observed in all participants (100%). The lipid profile was within normal limits, however, the glycemic control expressed by fasting glycemia and the A1c test showed altered levels, as expected in diabetic patients. With regard to drug treatment, all patients used oral antihyperglycemic agents (100%) and antihypertensive agents (100%), and 67.7% ($n = 42$) used lipid-lowering agents. The characteristics of the patients are described in **Table 1**.

Table 2 shows the mean and standard deviation of the BMR measured by IC and estimated by the prediction equations, bias (percentage deviation) and 95% of

the concordance limits. The variables assumed a normal distribution according to the Shapiro-Wilk test (data not shown). The mean BMR measured by IC in men and women was 1815.7 ± 262.3 kcal/day and 1473.4 ± 258.5 kcal/day respectively ($p < 0.001$). In all patients, only the Bernstein equation showed no statistically significant difference in relation to BMR measured by CI. When stratified according to gender, in men, the equations of Harris-Benedict, FAO/WHO/UNO and Oxford did not present significant differences when compared to the BMR, measured by IC. In women, the FAO/WHO/UNO equation did not show significant difference in relation to BMR, as measured by IC.

According to the percentage, the prediction equation that most underestimated BMR, measured by IC, according to gender was that of Mifflin St-Jeor (-3.7% vs. -6.4%; men and women, respectively). In addition, the equation proposed by Bernstein underestimated the measured BMR in men (-5.1%) and overestimated in women (2.2%). The equations that presented the best accuracy were Oxford for men (-1.3%) and FAO/WHO/UNO for women (-1.8%), with a precision of 54 kcal and 65.6 kcal/day, respectively.

Figure 2 shows the differences in the mean BMR measured by IC and estimated by the prediction equations. The Bland-Altman plots that demonstrate the concordance between the measured and estimated BMR values suggest a poor correlation between the two methods with broad concordance limits. The lower and upper limits are always higher in men, indicating that in this group the variation of the BMR is higher. Positive and significant correlations were observed in both genders between the BMR measured by IC with most of the equations evaluated. Only, in men, Bernstein's proposed equation showed no correlation with the BMR measured by IC. The correlation shows the significant association ($p < 0.001$) between

dependent and independent variables in both genders. In women, BMR was positively correlated with weight ($r = 0.538$), height ($r = 0.516$) and FFM ($r = 0.492$). In men, BMR was correlated with weight ($r = 0.557$), BMI ($r = 0.545$) and FM ($r = 0.482$). We did not observe significant correlations between BMR and glycemic control in this group of patients.

4. Discussion

Few studies evaluated in Brazilian patients with type 2 diabetes the BMR measured by IC and estimated by the prediction equations [31,33]. The values of BMR predicted by the Oxford and FAO/WHO/UNO equations, in men and women, respectively, were the closest to the BMR measured by IC. Our results are in agreement with a study conducted in Brazilian patients with type 2 diabetes. In this study the FAO/WHO/UNO equation provided the best prediction of BMR underestimating the IC in -5.6% [33]. In healthy Chilean individuals of both genders, the Oxford equation also seems to be the best alternative for the calculation of BMR [37].

In our study, most predictive equations demonstrated an underestimation when compared to the reference criteria (-7.0 to -2.4% difference). In addition, we verified a wide difference between the measured and estimated BMR, since the equations cannot estimate values with the same consistency and magnitude as the results determined by IC. These discrepancies were also observed in other studies in patients with type 2 diabetes [31, 33].

The gender is a factor that has been associated with BMR [24-26]. When comparing the equation proposed by FAO/WHO/UNO, according to gender, we found that, both in men and women, this equation underestimated the BMR measured by

IC (-1.6% vs. -1.8%). In a study in French patients with type 2 diabetes, this equation overestimated the BMR measured in both genders [27]. Another study in Brazilian women with type 2 diabetes the equation also showed an overestimation when compared to IC [31].

The Harris-Benedict equation is the most used in clinical practice to determine energy requirements [4]. However, some previous studies have shown that this equation may not be adequate to estimate BMR in both genders [38, 39]. In men and women, without diabetes, the equation overestimated the BMR in 9% [38] and 14% [39], respectively. In our study in individuals with diabetes, this equation underestimated BMR, measured by IC, in both genders (-1.9% vs.-3.1%). These results were similar with other studies in patients with type 2 diabetes who also evaluated the accuracy of this equation [28, 32, 33].

The American Dietetic Association previously recommends the use of the Mifflin-St Jeor equation to estimate BMR in overweight and obese individuals [40]. However, in our study, this equation was one that most underestimated the BMR in men and women with a difference of 152 kcal and 227 kcal/day, respectively. Similarly, the Schofield equation underestimated the BMR in both genders (-2.6% vs.-5.8%) and the Bernstein equation underestimate only in females (-5.1%). These results indicate that the energy restriction calculation based on these equations may be insufficient to facilitate glycemic control and weight maintenance or reduction in this population.

Most of the equations evaluated in this study were originally developed in the healthy and eutrophic population [4.6-8.10]. Thus, the differences that we observed may be due to the presence of obese patients (BMI > 30 kg/m²) in our sample and

also because of the insulin resistance to in individuals with diabetes being associated with abnormal metabolic reactions [41]. In fact, the presence of diabetes is a factor that influences BMR [9, 22, 23, 30, 32]. Studies conducted in Japanese have shown that obese patients with type 2 diabetes have a higher BMR than obese without type 2 diabetes and that the level of fasting glycemia can be one of the main determinants of this increase [22, 23]. More recently, a study also performed in Japanese with type 2 diabetes showed that BMR was significantly correlated with plasma glucose and HbA1c [30]. The reason for this is not yet well established, but it is possible that factors such as increased gluconeogenesis [9], increased protein turnover [42], increased glycosuria [9] and elevated levels of glucagon [43] influence BMR in patients with diabetes.

In 2002, Gougeon et al evaluated the BMR of women with type 2 diabetes, proposing an equation for predicting BMR that tested plasma glucose, HbA1c and FM as some of its independent variables, justifying a better adjustment of the equation [9]. Studies show that the presence of diabetes is an important variable to be considered in the evaluation of BMR [9, 22, 23]. In our study, in both genders, these variables did not present significant correlations with BMR. Moreover, when the equation proposed by Gougeon et al was evaluated, we found that it underestimated the BMR measured by IC in 2.3% in both genders. Different results were found in a study with Brazilian women with type 2 diabetes where this equation overestimated BMR in 2.8% [31].

The BMR by IC, in all patients was 1644.6 ± 310 kcal/day. We observed that men with type 2 diabetes had a higher BMR ($\cong 324$ Kcal/day) when compared to women. These results collaborate with other studies conducted in obese individuals who also demonstrated a higher BMR in men [24-26]. In fact, body composition differs

significantly between men and women [44] and this variability in BMR that we find among genders is probably because men had higher weight and greater amount of lean mass than women. In patients evaluated in our study we found significant correlations ($p < 0.001$) of the BMR with FM and FFM. We observed a weak correlation of the BMR measured with FM in men (0.482) and with FFM in women (0.492). Studies show that the inclusion of body composition (FM and/or FFM) in the equations does not improve the accuracy of the BMR [29]. This is a relevant result because equations based on anthropometric parameters (weight and height) are more viable in clinical practice than the equations based on body composition.

Our study had some limitations. The seasonal influence may influence BMR, and our protocol was performed over a period of one year, including all seasons of the year. However, we standardized the temperature and humidity of the environment where the IC was evaluated in order to minimize the seasonal influence on BMR. Moreover, the association of IC with the use of medications may have been a limitation, because the medications used in the treatment can induce metabolic alterations in individuals with type 2 diabetes. This effect was minimized by guiding the patients to maintain the use of medications after the BMR measurement. On the other hand, this is the first study performed in Brazilian patients with type 2 diabetes according to gender. According this, in the absence of IC, we suggest for clinical practice the use of the Oxford equations ($\cong 54$ Kcal/day) and FAO/WHO/UNO ($\cong 65.6$ Kcal/day), for men and women, respectively.

5. Conclusions

Based on our results, there is a wide variety in the accuracy of the BMR prediction equations. We suggest that, in Brazilian patients with type 2 diabetes, the

equations Oxford (for men) and FAO/WHO/UNO (for women) are the best options to be used in clinical practice to calculate BMR.

Conflict of interest

The authors have no personal or financial conflicts to declare.

Statement of authorship

All the authors are responsible for the reported research and have made substantial contributions to the conception and design of the study, acquisition and analysis of data.

Acknowledgements

The authors thank the volunteers and investigating staff. In particular our thanks go to the School of Physical Education of Universidade Federal do Rio Grande do Sul, which made possible the evaluation of BMR by IC. Our special thanks for Aline Grazielle do Nascimento, Juliano Bouffleur Farinha and Denise Martins for the help in the development of this research. Professor Vanessa Bielefeldt Leotti, our thanks for the help in the improvement of statistical analysis of the data this study. Finally, Professor Mirela Jobim de Azevedo (*in memory*) our thanks for all the teachings in the research.

Funding sources

This paper was supported by Fundo do Incentivo à Pesquisa (FIPE) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). TG is a recipient of a scholarships from the Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERENCES

- [1] World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organization, Geneva 2016; 1-88.
- [2] American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes: lifestyle management. *Diabetes Care*. 2019; 42 Suppl 1: S46-S60.
- [3] Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2006; 106: 881-903.
- [4] Harris J, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1918; 4(12):370-3.
- [5] Bernstein RS, Thornton JC, Yang MU, Wang J, Redmond AM, Pierson RN Jr, et al. Prediction of the resting metabolic rate in obese patients. *Am J Clin Nutr*. 1983; 37(4):595-602.
- [6] Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985; 39(1):5-41.
- [7] FAO. Energy and protein requirements: Report of a joint FAO/WHO/UNO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 1985.
- [8] Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*. 1990; 51(2):241-7.
- [9] Gougeon R, Lamarche M, Yale JF, Venuta T. 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):1547-52.
- [10] Cole TJ, Henry CJ. The Oxford Brookes basal metabolic rate database-a reanalysis. *Public Health Nutr*. 2005; 8(7A):1202-12.

- [11] Hagedorn T, Poggiogalle E, Savina C, Coletti C, Paolini M, Scavone L, et al. Indirect calorimetry in obese female subjects: Factors influencing the resting metabolic rate. *World J Exp Med* June. 2012; 20; 20;2(3):58-64.
- [12] Krüger RL, Lopes AL, Gross JS, Macedo RC, Teixeira BC, Oliveira AR. Validation of predictive equations for basal metabolic rate in eutrophic and obese subjects. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2015; 17(1):73-81.
- [13] Poli VFS, Sanches RB, Moraes AS, Fidalgo JPN, Nascimento MA, Andrade-Silva SG, et al. Resting energy expenditure in obese women: comparison between measured and estimated values. *Br J Nutr*. 2016; 116(7):1306-13.
- [14] Ruiz JR, Ortega FB, Rodríguez G, Alkorta P, Labayen I. Validity of resting energy expenditure predictive equations before and after an energy-restricted diet intervention in obese women. *PLoS One*. 2011; 6(9):e23759.
- [15] Weijs PJM. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in US and Dutch overweight and obese class I and II adults aged 18–65 y. *Am J Clin Nutr*. 2010; 88(4):959-70.
- [16] Weijs PJM, Vansant GA. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in Belgian normal weight to morbid obese women. *Clin Nutr*. 2010; 29(3): 347-51.
- [17] Fontvieille AM, Lillioja S, Ferraro RT, Schulz LO, Rising R, Ravussin E. Twenty-four-hour energy expenditure in Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992; 35(8):753-9.
- [18] Bitz C, Toubro S, Larsen TM, Harder H, Rennie KL, Jebb SA, et al. Increased 24-h energy expenditure in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(10):2416-21.
- [19] Liu HY, Lu YF, Chen WJ. Predictive equations for basal metabolic rate in Chinese adults: a cross-validation study. *J Am Diet Assoc*. 1995; 95(12):1403-8.

- [20] Miyake R, Tanaka S, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, Hikihara Y, Taguri E, et al. Validity of predictive equations for basal metabolic rate in Japanese adults. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2011; 57(3):224-32.
- [21] Ikeda K, Fujimoto S, Goto M, Yamada C, Hamasaki A, Megumi I, et al. A new equation to estimate basal energy expenditure of patients with diabetes. *Clin Nutr*. 2013; 32(5):777-82.
- [22] Ikeda K, Fujimoto S, Goto M, Yamada C, Hamasaki A, Shide K, et al. Impact of endogenous and exogenous insulin on basal energy expenditure in patients with type 2 diabetes under standard treatment. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(6):1513-8.
- [23] Miyake R, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, Morita A, Watanabe S, Tanaka S. Obese Japanese adults with type 2 diabetes have higher basal metabolic rates than non-diabetic adults. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2011; 57(5):348-54.
- [24] Arciero PJ, Goran MI, Poehlman ET. Resting metabolic rate is lower in women than in men. *J Appl Physiol*. 1993; 75(6):2514-20.
- [25] de Luis DA, Aller R, Izaola O, Romero E. Prediction equation of resting energy expenditure in an adult Spanish population of obese adult population. *Ann Nutr Metab*. 2006; 50(3):193-6.
- [26] Paul DR, Novotny JA, Rumpler WV. Effects of the interaction of sex and food intake on the relation between energy expenditure and body composition. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79(3):385-9.
- [27] Ryan M, Sallé A, Guilloteau G, Genaitay M, Livingstone MB, Ritz P. Resting energy expenditure is not increased in mildly hyperglycaemic obese diabetic patients. *Br J Nutr*. 2006; 96(5):945-8.
- [28] Rigalleau V, Lasseur C, Pécheur S, Chauveau P, Combe C, Perlemoine C, et al. Resting energy expenditure in uremic, diabetic and uremic diabetic subjects.

J Diabetes Complications. 2004; 18(4):237-41.

[29] Sun MX, Zhao S, Mao H, Wang ZJ, Zhang XY, Yi L. Increased BMR in Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes may Result from an Increased Fat-free Mass. J Huazhong Univ Sci Technol.Med Sci. 2016; 36(1):59-63.

[30] Tabata S, Kinodhita N, Yamada S, Matsumoto H. Accuracy of basal metabolic rate estimated by predictive equations in Japanese with type 2 diabetes. Asia Pac J Clin Nutr. 2018; 27(4):763-769.

[31] de Figueiredo Ferreira M, Detrano F, Coelho GM, Barros ME, Serrão Lanzillotti R, Firmino Nogueira Neto J, et al. Body composition and basal metabolic rate in women with type 2 diabetes mellitus. J Nutr Metab. 2014; 2014:574057.

[32] Huang KC, Kornas N, Steinbeck K, Loughnan G, Caterson ID. Resting metabolic rate in severely obese diabetic and nondiabetic subjects. Obes Res. 2004; 12(5):840-5.

[33] Steemburgo T, Camila L, Farinha JB, Paula TP, Oliveira AR, Azevedo MJ. Basal metabolic rate in Brazilian patients with type 2 diabetes: comparison between measured and estimated values. Arch Endocrinol Metab. 2019; 63(1):53-61.

[34] Tudor-Locke C, Hatano Y, Pangrazi RP, Kang M. Revisiting "how many steps are enough? Med Sci Sports Exerc. 2008;40(7): S537-43.

[35] Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. J Physiol. 1949;109(1-2):1-9.

[36] Bland J, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1986;327(8476):307-10.

[37] Galgani JE, Castro-Sepulveda M, Pérez-Luco C, Fernández-Verdejo R. Validity of predictive equations for resting metabolic rate in healthy humans. Clin Sci. 2018; 132(16):1741-1751.

- [38] Owen OE, Kave E, Owen RS, Craig ES, Polansky M, Smalley KJ, et al. A reappraisal of caloric requirements in health men. *Am J Clin Nutr.* 1987; 46(6):875-85.
- [39] Owen OE, Kave E, Owen RS, Polansky M, Caprio S, Mozzoli MA, et al. A reappraisal of caloric requirements in health women. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44(1):1-19.
- [40] Seagle HM, Strain GW, Makris A, Reeves RS. Position of the American Dietetic Association: Weight management. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109(2):330-46.
- [41] Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic factors contributing to increased resting metabolic rate and decreased insulin-induced thermogenesis during the development of type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999; 48(8):1607-14.
- [42] Consoli A, Nurjhan N, Capani F, Gerich J. Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38 (5): 550-57.
- [43] Bursztein S, Elwyn DH, Askanazi J. *Energy Metabolism, Indirect Calorimetry and Nutrition.* Baltimore: Williams e Wilkins. 1989; 266p.
- [44] FAO/WHO/UNO. Report of Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Rome. *Human Energy Requirements.* 2004.

Table 1. Characteristics of patients with type 2 diabetes.

| Variables | All (n = 62) | Men (n = 31) | Women (n = 31) | P value |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Age (years) | 63.1 ± 5.2 | 63.5 ± 5.5 | 62.6 ± 4.9 | 0.473 ^a |
| Duration of diabetes (years) | 11 (1–36) | 12 (1–36) | 10 (2–30) | 0.493 ^b |
| Ethnicity (white) (%) | 50 (80.6%) | 28 (90.3%) | 22 (71%) | 0.307 ^a |
| Weight (kg) | 82.1 ± 14.8 | 89.9 ± 13.8 | 74.2 ± 11.2 | <0.001^a |
| Height (cm) | 164.8 ± 10.3 | 172.4 ± 7.6 | 157.2 ± 6.2 | <0.001^a |
| BMI (kg/m ²) | 30.1 ± 4.0 | 30.3 ± 3.8 | 30.0 ± 4.2 | 0.736 ^a |
| Fat-free mass (kg) | 35.2 ± 11.8 | 38.6 ± 12.1 | 31.7 ± 10.7 | 0.009^a |
| Fat mass (Kg) | 29.1 ± 8.8 | 27.9 ± 9.3 | 30.3 ± 8.3 | 0.278 ^a |
| Physical activity (step 7/day) | 5522 (1496 -18097) | 5190 (1496 -18097) | 6011(1941-14316) | 0.288 ^a |
| Hypertension (%) | 62 (100%) | 31 (100%) | 31 (100%) | ---- |
| Fasting plasma glucose (mg/dL) | 153.3 ± 46.2 | 162.9 ± 45.5 | 143.8 ± 45.6 | 0.105 ^a |
| A1C test (%) | 7.6 (5.2–12.0) | 7.9 (5.9 – 12.0) | 7.2 (5.2 – 9.2) | 0.126 ^b |
| Total cholesterol (mg/dL) | 162.5 ± 40.3 | 158.0 ± 44.4 | 171.1 ± 33.7 | 0.197 ^b |
| HDL cholesterol (mg/dl) | 44.7 ± 13.8 | 39.8 ± 8.7 | 52.7 ± 13.8 | <0.001^b |

| | | | | |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------------|
| Triglycerides (mg/dL) | 172 (49–681) | 183 (49-681) | 157 (68-342) | 0.789 ^b |
| Medications | | | | |
| Oral antihyperglycemic | 62 (100%) | 31 (100%) | 31 (100%) | ---- |
| Antihypertensive agents | 62 (100%) | 31 (100%) | 31 (100%) | ---- |
| Hypolipidemic agents | 42 (67.7%) | 22 (71%) | 20 (64.5%) | 0.587 ^c |

Data are presented as median (25th - 75th), number (%) or mean ± standard deviation.

BMI: body mass index; A1C: glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein;

^a Student's t-test; ^b Mann-Whitney test; ^c Chi-square test.

----It is not possible to perform Chi-square test because 100% of the sample is hypertensive, makes use of hypoglycemic agents and antihypertensive agents.

Table 2. Evaluation of measured and estimated BMR in patients with type 2 diabetes.

| | All (n = 62) | | | | Men (n = 31) | | | | Women (n = 31) | | | |
|-------------------------------|-----------------|-------|--------------------------------------|------------------|-----------------|-------|--------------------------------------|-----------------|-------------------|-------|--------------------------------------|------------------|
| | Mean | SD | 95% Limits of Agreement ¹ | <i>P</i> Value* | Mean | SD | 95% Limits of Agreement ¹ | <i>P</i> Value* | Mean | SD | 95% Limits of Agreement ¹ | <i>P</i> Value* |
| Measured BMR by IC (kcal/day) | 1644.6 | 310.6 | | | 1815.7 | 262.3 | | | 1473.4 | 258.5 | | |
| Estimated BMR (kcal/day) | | | | | | | | | | | | |
| Harris-Benedict | | | | | | | | | | | | |
| Bias ² (Kcal/day) | 1546.9 | 262.5 | (-153.4;-41.94) | 0.001 | 1734.4 | 231.8 | (-167.8; 5.3) | 0.065 | 1359.3 | 117.1 | (-189.0; -39.2) | 0.004 |
| Percentage % ³ | -3.5 | | | | -1.9 | | | | -3.1 | | | |
| Bernstein | | | | | | | | | | | | |
| Bias ² (Kcal/day) | 1660.1 | 498.9 | (-105.3; 136.3) | 0.799 | 2045.1 | 438.2 | (22.1; 436.6) | 0.031 | 1275.0 | 88.1 | (-277.5;-119.3) | <0.001 |
| Percentage % ³ | 0.2 | | | | 2.2 | | | | -5.1 | | | |
| FAO/WHO/UNO | | | | | | | | | | | | |
| Bias ² (Kcal/day) | 1603.2 | 257.3 | (-122.6; -13.0) | 0.016 | 1745.6 | 227.7 | (-156.6; 16.3) | 0.108 | 1407.8 | 119.3 | (-137.9; 6.7) | 0.074 |
| Percentage % ³ | -2.4 | | | | -1.6 | | | | -1.8 | | | |
| Schofield | | | | | | | | | | | | |
| Bias ² (Kcal/day) | 1478.5 | 296.7 | (-223.6;-108.5) | <0.001 | 1700.1 | 225.9 | (-203.2; -27.9) | 0.011 | 1256.8 | 162.6 | (-291.7; 141.5) | <0.001 |
| Percentage % ³ | -5.7 | | | | -2.6 | | | | -5.8 | | | |
| Mifflin–St.Jeor | | | | | | | | | | | | |
| Bias ² (Kcal/day) | 1454.9 | 264.4 | (-243.7;-135.6) | <0.001 | 1663.5 | 181.7 | (-235.3; -69.0) | 0.001 | 1246.3 | 138.7 | (-298.5;155.7) | <0.001 |
| Percentage % ³ | -7.0 | | | | -3.7 | | | | -6.4 | | | |

Gougeon

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|--------|-------|-----------------|--------------|--------|-------|-----------------|--------------|--------|-------|-----------------|--------------|
| Bias ² (Kcal/day) | 1547.1 | 248.0 | (-156.5; -38.3) | 0.002 | 1715.4 | 196.5 | (-188.8; -11.7) | 0.028 | 1378.8 | 167.2 | (-178.1; -11.1) | 0.028 |
| Percentage % ³ | -3.2 | | | | -2.3 | | | | -2.3 | | | |

Oxford

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|--------|-------|-----------------|--------------|--------|-------|----------------|-------|--------|-------|-----------------|--------------|
| Bias ² (Kcal/day) | 1556.1 | 271.6 | (-143.3; -33.6) | 0.002 | 1761.7 | 218.9 | (-138.4; 30.3) | 0.201 | 1350.4 | 121.3 | (-195.8; -50.1) | 0.002 |
| Percentage % ³ | -3.2 | | | | -1.3 | | | | -3.4 | | | |

* Paired Student's *t*-test: to compared estimated and measured BMR

¹ (mean difference \pm 1.96 SD of the difference)

² (estimated - measured) (kcal in 24 h).

³ (difference/measured) \times 100 (%).

BMR: basal metabolic rate; IC: indirect calorimetry; SD: standard deviation.

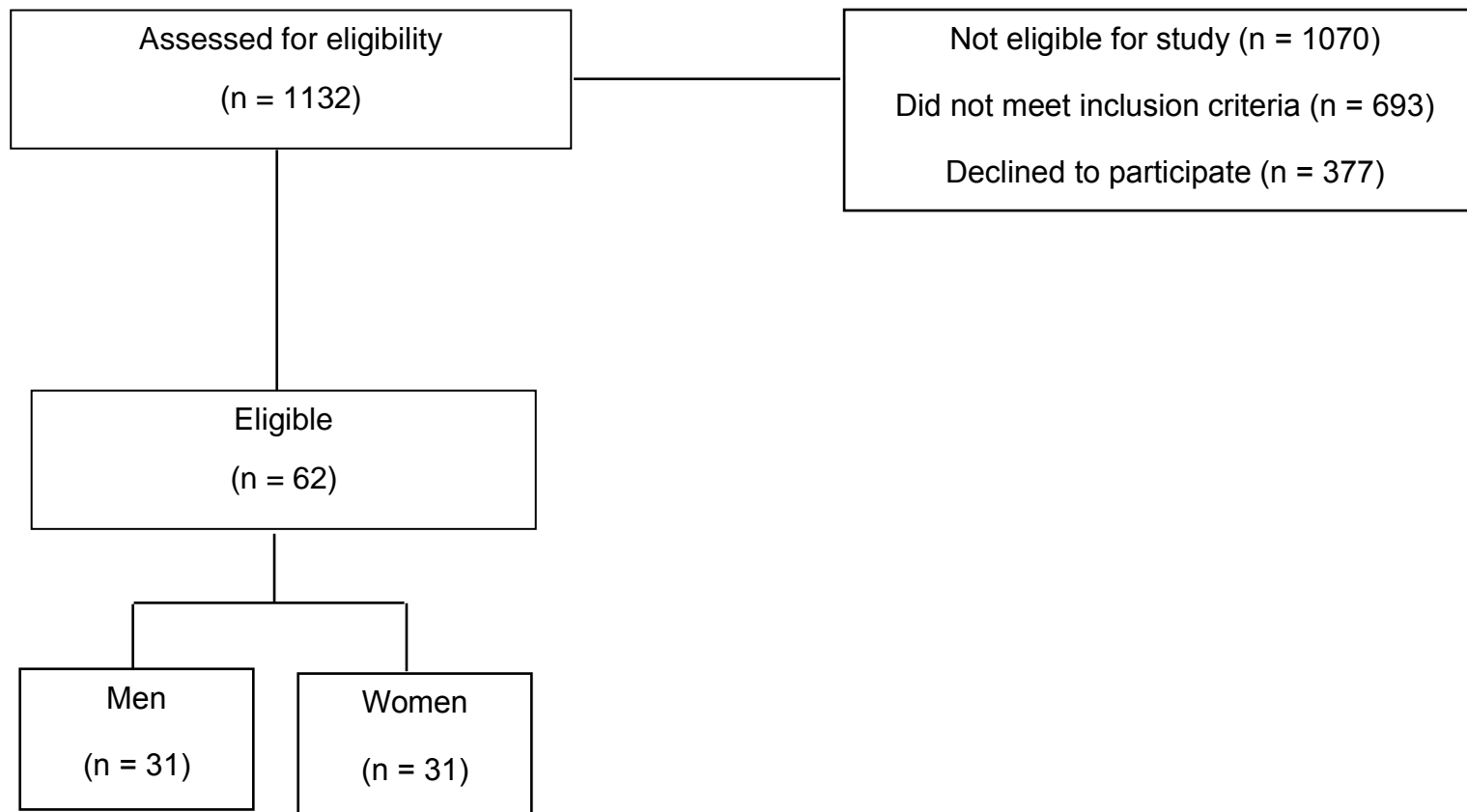
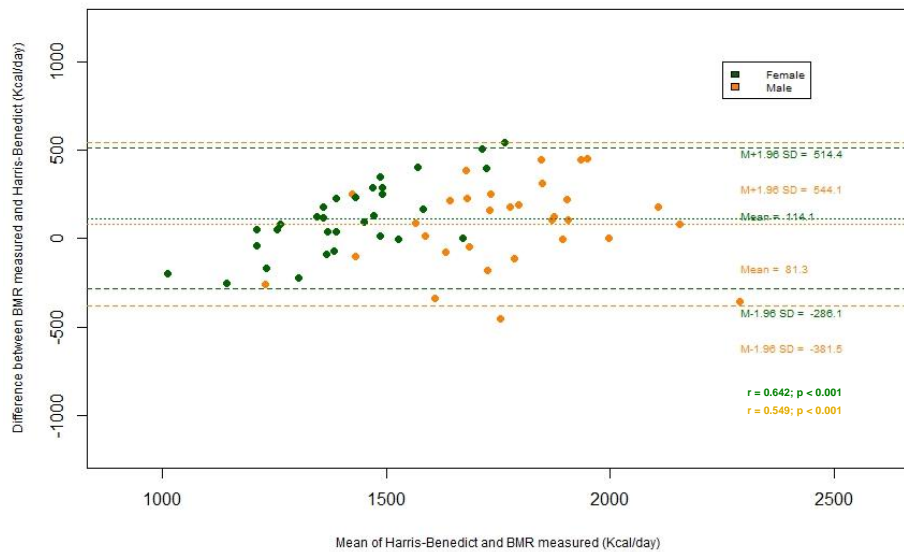
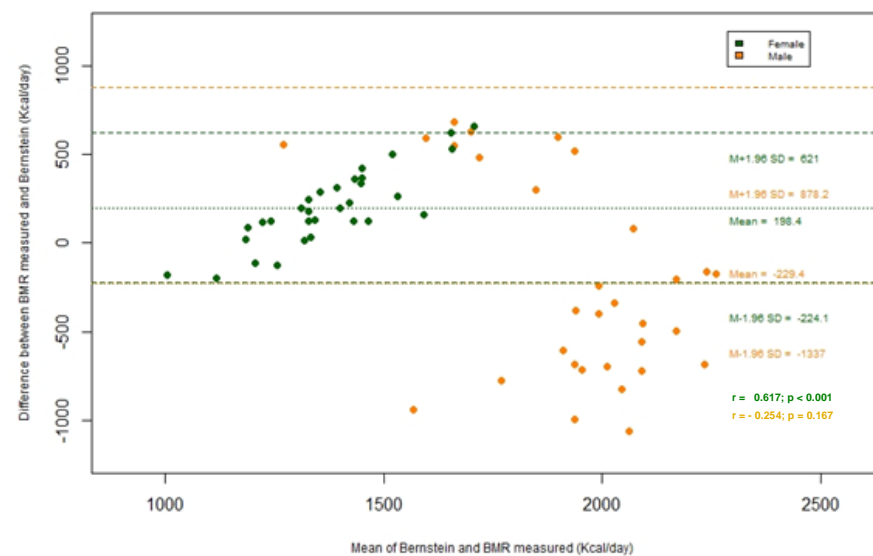


Figure 1. Flowchart of patient selection.

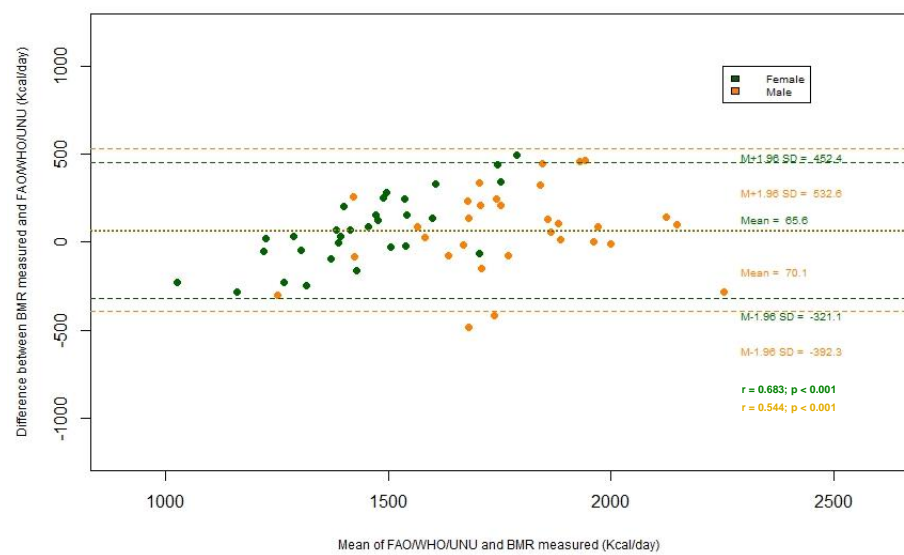
A)



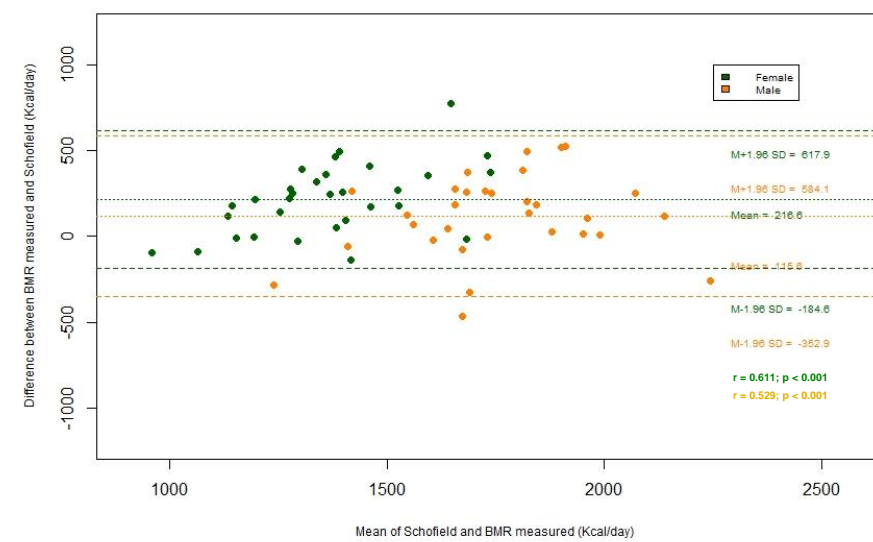
B)



C)



D)



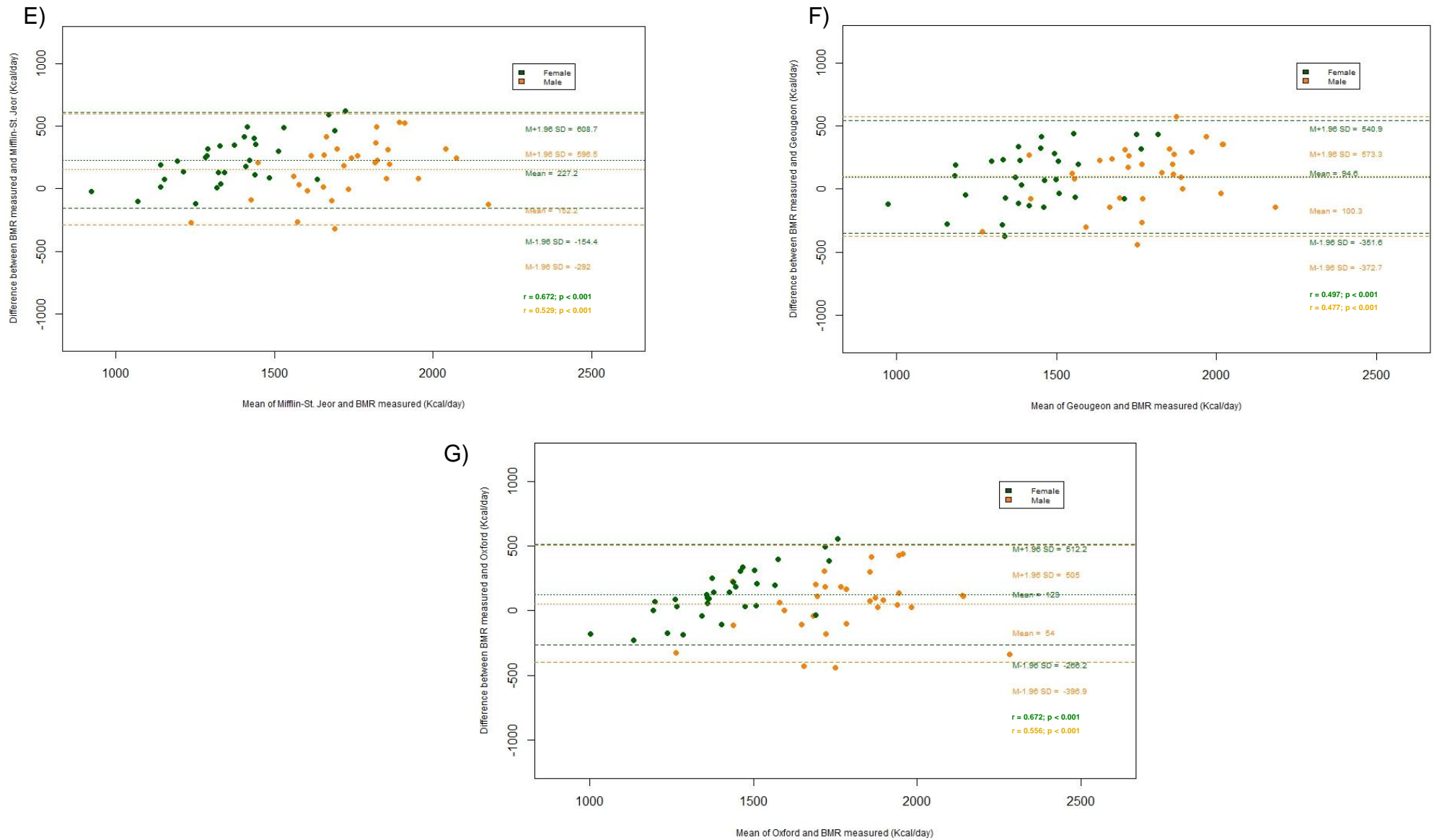


Figure 2. Bland and Altman plots comparing indirect calorimetry (IC) and the following prediction equations for basal metabolic rate (BMR) in patients with type 2 diabetes: **A)** Harris-Benedict (4); **B)** Bernstein (5); **C)** FAO/WHO/UNO (6); **D)** Schofield (7); **E)** Mifflin–St.Jeor (8); **F)** Gougeon et al (9), and **G)** Oxford (10).

Supplement 1. Selected equations for estimating basal metabolic rate (BMR)

| Reference | BMR predictive equations | Number of subjects | Sample characteristics | Weight/BMI |
|-----------------------------|--|--------------------|----------------------------------|--|
| Harris-Benedict (4) | | 136 men | | |
| Men | $66 + [13.8 \times W \text{ (kg)}] + [5.0 \times \text{Ht (cm)}] - [6.8 \times (A)]$ | 103 women | Healthy | |
| Women | $655 [9.5 \times W \text{ (kg)}] + [1.9 \times \text{Ht (cm)}] - [4.7 \times (A)]$ | 94 children | | - |
| Bernstein (5) | | | | |
| Men | $(11.0 \times W) + (10.2 \times \text{Ht}) - (5.8 \times A) - 1032$ | 48 men | Obese | - |
| Women | $(7.48 \times W) + (0.42 \times \text{Ht}) - (3.0 \times A) + 844$ | 154 women | | |
| Schofield (6) | | | | |
| Men age < 60 years | $[0.048 \times W \text{ (kg)} + 3.653] \times 239$ | 7173 | | |
| Men age > 60 years | $[0.049 \times W \text{ (kg)} + 2.459] \times 239$ | men/women | Healthy adults | - |
| Women age < 60 years | $[0.034 \times W \text{ (kg)} + 3.538] \times 239$ | | | |
| Women age > 60years | $[0.028 \times W \text{ (kg)} + 2.755] \times 239$ | | | |
| FAO/WHO/UNO (7) | | | | |
| Men age < 60 years | $11.6 \times W \text{ (kg)} + 879$ | 11000 | | |
| Men age > 60 years | $13.5 \times W \text{ (kg)} + 487$ | men/women | Healthy adults | - |
| Women < 60 years | $8.7 \times W \text{ (kg)} + 829$ | | | |
| Women > 60 years | $10.5 \times W \text{ (kg)} + 596$ | | | |
| Mifflin–St. Jeor (8) | | | | |
| Men | $[W \text{ (kg)} \times 10] + [\text{Ht (cm)} \times 6.25] - [(A) \times 5] + 5$ | 251 men | Healthy adults | - |
| Women | $[W \text{ (kg)} \times 10] + [\text{Ht (cm)} \times 6.25] - [(A) \times 5] + 5 - 166$ | 247 women | | |
| Gougeon et al. (9) | | | | |
| Men and women | $375 + (85 \times W) - (48 \times \text{FM}) + (63 \times \text{FPG})$ | 25 men 40 women | Patients with type 2 diabetes | 100 ± 3 kg 37 ± 1 kg/m ² |

Oxford (10)

| | | | | |
|-------------------|-----------------------------------|------------|----------------|---|
| Men 30–60 years | $14.2 \times \text{weight} + 593$ | 800 men | Healthy adults | - |
| Men > 60 years | $13.5 \times \text{weight} + 514$ | 5000 women | | |
| Women 30–60 years | $9.74 \times \text{weight} + 694$ | | | |
| Women > 60 years | $10.1 \times \text{weight} + 569$ | | | |

BMI: body mass index; W: weight; A: age; Ht: height; FM: fat mass; FPG: fasting plasma glucose (mM).