

Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Wydział Lekarski

**WPŁYW REDUKCJI MASY CIAŁA
NA DYSTRYBUCJĘ TKANKI TŁUSZCZOWEJ
BRZUSZNEJ I WYBRANE WSKAŹNIKI
METABOLICZNE U PACJENTÓW
Z NOWO ROZPOZNANĄ CUKRZYCĄ TYPU 2.**

Rozprawa doktorska

Promotor:

Prof. dr hab. Zbigniew Szybiński

Aleksandra Gilis-Januszevska

Bibl. Medyczna CM UJ



Katedra i Klinika Endokrynologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kraków 2003

*Składam serdeczne podziękowania
Panu Profesorowi Zbigniewowi Szybińskiemu
za okazaną pomoc w realizacji niniejszej pracy*

SPIS TREŚCI

	str.
I. WSTĘP	4 - 16
II. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	17 - 18
III. BADANA GRUPA I METODY.	19 - 24
1. Badana grupa	
2. Metody	
3. Model interwencyjny	
4. Metody statystyczne	
IV. WYNIKI	25 - 57
V. OMÓWIENIE WYNIKÓW	58 - 66
VI. WNIOSKI	67
VII. STRESZCZENIE	68 - 70
VIII. PIŚMIENNICTWO	71 - 82
IX. WYKAZ SKRÓTÓW	83 - 84
X. WYKAZ TABEL I RYCIN	85 - 87

I. WSTĘP

1.1. Rys historyczny.

Określenie „diabetes” pojawiło się po raz pierwszy w opisie choroby przedstawionym przez Aretusza z Kapadocji (ok. 81-138 n.e.). Pierwsze zaś zalecenia lecznicze dotyczące wstrzemięźliwości w jedzeniu i konieczności wykonywania ćwiczeń fizycznych w zespole objawów odpowiadającym obrazowi klinicznemu cukrzycy przedstawił w „De Medicina” Aulus Cornelius Celsus (25-p.n.e.-50 n.e.).

Znaczenie leczenia dietetycznego podnosił w swych pracach również Paracelsus. Obserwacje Bouchardata poczynione w trakcie oblężenia Paryża w 1871, który zauważył znaczącą poprawę u wielu chorych na cukrzycę w okresie głodu i jego powiedzenie „Mangez le moins possible” stało się jedną z zasad leczenia dietetycznego w cukrzycy.

W Polsce pionierem badań nad zależnością pomiędzy otyłością i cukrzycą był profesor Jakub Węgierko (1889-1960). Wprowadził do literatury pojęcie „cukrzycy skojarzonej” odpowiadające współczesnemu pojęciu zespołu polimetabolicznego, był także autorem ciekawych obserwacji i koncepcji leczenia dietetycznego w cukrzycy.

1.2. Definicja, kryteria rozpoznania i klasyfikacja cukrzycy.

W 1999 roku Komitet Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia opublikował raport „Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications” podając definicję, kryteria rozpoznawania i klasyfikację cukrzycy (29).

1.2.1. Definicja cukrzycy.

Cukrzyca jest to schorzenie metaboliczne charakteryzujące się przewlekłą hiperglikemią z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek na skutek defektu wydzielania i (lub) działania insuliny. Skutki cukrzycy obejmują przewlekłe uszkodzenie, dysfunkcję i ostatecznie niewydolność różnych narządów. Do podstawowych objawów cukrzycy należą: wzmożone pragnienie, wielomocz, nieostre widzenie i utrata masy ciała. W najcięższych postaciach choroby może rozwinąć się kwasica ketonowa lub nieketonowy stan hiperosmolarny, doprowadzające do senności, śpiączki, a przy braku skutecznego leczenia do zgonu. Często kliniczne objawy choroby nie są zbyt nasilone, lub są nieobecne, a istniejąca hiperglikemia może powodować zmiany morfologiczne lub czynnościowe występujące na długo przed rozpoznaniem choroby. Do odległych następstw cukrzycy należą

takie postępujące powikłania jak: retinopatia mogąca w efekcie doprowadzić do ślepoty, nefropatia, która może powodować niewydolność nerek, oraz neuropatia, z którą wiąże się ryzyko owrzodzeń stóp, amputacji, rozwoju stawów Charcota, oraz dysfunkcji układu autonomicznego, objawiającego się między innymi zaburzeniami czynności płciowych (29).

1.2.2. Kryteria rozpoznawania cukrzycy.

Cukrzycę rozpoznajemy na podstawie takich objawów klinicznych jak wielomocz, wzmożone pragnienie, niewyjaśniony spadek masy ciała oraz hiperglikemii większej lub równej 200mg/dl, stwierdzonej o dowolnej porze dnia, niezależnie od czasu ostatniego posiłku lub na podstawie dwukrotnie stwierdzonej hiperglikemii na czczo większej lub równej 126mg/dl, bądź też jeśli glikemia w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy (DTTG) jest większa lub równa 200 mg/dl*.

*test z 75g bezwodnej glukozy rozpuszczonej w wodzie (29).

1.2.3. Etiologiczna definicja cukrzycy typu 2.

Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą postacią cukrzycy. Charakteryzuje się zaburzeniem działania i wydzielania insuliny, z przewagą oporności na insulinę i względnym niedoborem insuliny, bądź z przewagą defektu wydzielania insuliny i opornością na insulinę bądź też bez insulinooporności. Dokładne przyczyny rozwoju tych zaburzeń nie są jeszcze poznane (29).

1.3. Epidemiologia cukrzycy typu 2.

Cukrzyca staje się jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych współczesnej cywilizacji. Zwiększającą się częstość występowania tej choroby notujemy we wszystkich populacjach świata. Szacuje się, że liczba osób dorosłych chorych na cukrzycę zwiększy się ze 135 ml w 1995 roku do 300 mln w 2025 r. (67, 141).

Także w Polsce, podobnie jak i w innych krajach notujemy znaczący wzrost zachorowalności na cukrzycę. Wyniki Polskich, Wieloośrodkowych Badań nad Epidemiologią Cukrzycy prowadzone na obszarze Krakowa wskazują na ponad dwukrotny wzrost chorobowości z powodu cukrzycy w ciągu ostatnich 15 lat. Aktualnie około 11% mieszkańców Polski po 35 roku życia choruje na cukrzycę typu drugiego, z czego u połowy chorych jest to choroba nierozpoznana. W ciągu ostatnich 15 lat zanotowano również wzrost częstości cukrzycy nieznaną z 35% do 55% (121, 123).

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) choroba ta jest jedną z pięciu głównych przyczyn śmierci w większości z krajów (134).

Cukrzyca dwukrotnie zwiększa ryzyko przedwczesnej śmierci (82). Miażdżyca naczyń jest najczęstszym powikłaniem cukrzycy a zgony z powodu choroby niedokrwiennej serca i zmian naczyń mózgowych stanowią 2/3 wszystkich przyczyn zgonów w cukrzycy (141). Cukrzyca jest silniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca (CHNS) u kobiet w porównaniu do mężczyzn, ze standaryzowanym do wieku wskaźnikiem umieralności z powodu CHNS 3-7 razy większym u kobiet z cukrzycą w porównaniu do kobiet bez cukrzycy i 2 do 3 razy większym u mężczyzn z cukrzycą w porównaniu do mężczyzn bez cukrzycy (85, 82).

1.4. Etiopatogeneza cukrzycy typu 2.

1.4.1. Uwarunkowania genetyczne.

Pomimo ogromnej liczby prowadzonych badań patogeneza cukrzycy typu 2 pozostaje wciąż niejasna.

Genetyczne uwarunkowanie choroby potwierdza częste rodzinne występowanie cukrzycy oraz badania na identycznych bliźniakach, które wykazały około 70 do 90% zgodność zapadalności na ten typ cukrzycy (27, 10). Obserwacje takich populacji jak Indianie Pima czy mieszkańcy wyspy Nauru, u których cukrzyca jest szczególnie częsta, również wskazują na genetyczne podłoże choroby (27, 127).

W wyjaśnieniu zasad dziedziczenia cukrzycy bierze się zarówno pod uwagę uwarunkowanie tej choroby przez pojedynczy gen autosomalny-recesywny lub dominujący, geny kodominujące lub dziedziczenie wielogenowe (27, 127).

W ostatnim czasie prowadzono wiele badań nad udziałem wybranych genów kandydatów w rozwoju choroby. Związek pomiędzy cukrzycą typu 2 a genami kandydatami potwierdzono tylko dla kilku z nich, z niewielkim wpływem na ryzyko rozwoju choroby u indywidualnego pacjenta. Natomiast w badaniach nad cukrzycą typu 2 u młodocianych (MODY) stwierdzono mutację genu glukokinazy i mitochondrialnego DNA u osób z rodzinnym występowaniem cukrzycy i głuchoty (140, 90).

1.4.2. Wiek.

Ważnym czynnikiem wpływającym na ujawnienie się cukrzycy jest wiek. Cukrzyca występuje w podeszłym wieku około 10 razy częściej niż u ludzi młodych. W Polsce ponad połowa chorych na cukrzycę typu 2 przekroczyła 50 rok życia. Mechanizmy odpowiedzialne

za wpływ starzenia się na rozwój cukrzycy nie są do końca poznane, uważa się jednak, że zjawisko to może być związane z opóźnioną ekspresją genów odpowiedzialnych za rozwój cukrzycy u predysponowanych do tej choroby osób, ze wzrostem insulinooporności, upośledzeniem funkcji komórek B trzustki, zmniejszeniem się ilości tkanki mięśniowej na rzecz tkanki tłuszczowej oraz brzuszny gromadzeniem tkanki tłuszczowej (19, , 27, 22).

1.4.3. Nadwaga i otyłość.

Nadwaga i otyłość oraz brak aktywności fizycznej stanowią najważniejsze, możliwe do modyfikacji nie-genetyczne czynniki ryzyka cukrzycy (19, 61, 41, 129, 16, 84).

Otyłość podobnie jak cukrzyca staje się jednym z największych problemów zdrowotnych współczesnej cywilizacji (111). Badania epidemiologiczne wskazują na to, że od 1980 roku częstość występowania otyłości u dorosłych wzrosła dwukrotnie a nadwagi trzykrotnie (95). W Polsce nadwaga i otyłość ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) występuje u ponad 42,9% mężczyzn i kobiet w średnim wieku (38,5% kobiet i 48,5% mężczyzn) zaś otyłość ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) dotyczy około 30,5% mężczyzn i kobiet w średnim wieku (32,3% kobiet i 28,2% mężczyzn) (121).

Zależność pomiędzy nadwagą i otyłością a cukrzycą typu 2 jest dobrze poznana.

Około 2/3 pacjentów z cukrzycą typu 2 ma nadwagę lub otyłość. Zmiana częstości występowania cukrzycy jest silnie skorelowane ze zwiększającą się częstością występowania otyłości (24, 92). Prospektywna, 16 letnia obserwacja prawie 85 tysięcy amerykańskich pielęgniarek w badaniu The Nurses Health Study wykazała, że nadwaga i otyłość były najsilniejszym predyktorem wystąpienia cukrzycy (61).

Wyniki badania The Nurses' Health Study wykazały, że u kobiet ryzyko rozwoju cukrzycy rośnie 5-krotnie przy BMI wynoszącym około 25 kg/m^2 w porównaniu do ryzyka występującego u kobiet z $BMI < 22 \text{ kg/m}^2$, 28-krotnie przy BMI równym około 32 kg/m^2 i aż 58-krotnie u kobiet z BMI większym od 35 kg/m^2 (25). Badania Everharta wykazały, że czas trwania otyłości jest również bezpośrednio związany z ryzykiem rozwoju cukrzycy i odwrotnie skorelowany z poziomem insulinemii na czczo (42). Nawet niewielki i typowy dla osób dorosłych przyrost masy ciała wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy, natomiast redukcja masy ciała większa od 5 kg zmniejsza to ryzyko o ponad 50%, niezależnie od wywiadu w kierunku rodzinnego występowania cukrzycy (24). Mokdad oszacował, że wraz z ze wzrostem deklarowanej masy ciała o każdy kilogram ryzyko rozwoju cukrzycy rośnie o około 9% (92).

1.4.4. Otyłość brzuszna.

Liczne badania epidemiologiczne, w tym przeprowadzone w Goteborgu prospektywne badanie mężczyzn urodzonych w 1913 roku, udowodniły, że niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy jest brzuszna dystrybucja tkanki tłuszczowej (70, 96, 68, 19, 49). Hartz w badaniu ponad 15 tysięcy kobiet rasy kaukaskiej stwierdził, że brzuszna dystrybucja tkanki tłuszczowej związana była z trzykrotnie częstszym występowaniem cukrzycy w porównaniu do kobiet z pośladkowo-udowym gromadzeniem tkanki tłuszczowej. Zależność ta występowała u kobiet z nadwagą, otyłością jak i u kobiet z należną masą ciała. Ryzyko rozwoju choroby rosło również wraz ze wzrostem masy ciała. W badaniu tym wykazano, że otyłość i brzuszna dystrybucja tkanki tłuszczowej mają niezależny, ale addytywny wpływ na częstość występowania cukrzycy (55). Cassano stwierdził, że ryzyko rozwoju cukrzycy jest 1.3 razy większe u mężczyzn z BMI mieszczącym się w najwyższym tercylu wartości BMI w porównaniu do mężczyzn z BMI mieszczącym się w najniższym tercylu wartości BMI. Gdy porównano zaś mężczyzn z WHR mieszczącym się w najwyższym i najniższym tercylu wartości WHR ryzyko to wynosiło 2.4 (22).

W omówionych badaniach brzuszna dystrybucja tkanki tłuszczowej oceniana była najczęściej wskaźnikiem pas/biodra (WHR-waist/hip ratio), obwodem pasa lub grubością fałdów skórno-tłuszczowych. Obecnie za brzuszną, centralną dystrybucję tkanki tłuszczowej przyjmuje się wskaźnik $WHR > 0.9$ dla mężczyzn i $WHR > 0.85$ dla kobiet (29), natomiast obwód pasa powyżej 100 cm u kobiet i mężczyzn (100).

W populacji polskiej wielkowiejskiej brzuszny typ dystrybucji tkanki tłuszczowej stwierdzono u 47.9% mężczyzn i 79% kobiet z otyłością ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) (108).

Wprowadzenie do badań technik obrazujących, takich jak tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny, pozwoliło na dokładną ocenę dystrybucji tłuszczu ustrojowego w tym tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i podskórnej.

W badaniach przekrojowych stwierdzono dla rasy kaukaskiej zwiększone gromadzenie tkanki tłuszczowej trzewnej u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu do osób bez cukrzycy (52).

W prospektywnej obserwacji amerykańców japońskiego pochodzenia, ilość tkanki tłuszczowej trzewnej, ocenianej badaniem tomograficznym była predyktorem rozwoju cukrzycy typu 2, niezależnie od wskaźnika BMI i dodatniego wywiadu w kierunku rodzinnego występowania cukrzycy (18).

U osób z cukrzycą typu 2 zwiększone gromadzenie tkanki tłuszczowej trzewnej jest związane z częstszym występowaniem dyslipidemii, nadciśnienia i insulino-oporności (7).

1.4.5. Aktywność fizyczna.

Znaczący spadek aktywności fizycznej związanej z rozwojem mechanizacji i motoryzacji notuje się we wszystkich krajach wysokorozwiniętych, ponad 60% populacji tych krajów jest mało aktywna fizycznie bądź też całkowicie nieaktywna (98).

Brak aktywności fizycznej zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy niezależnie od występowania otyłości, nadciśnienia czy też dodatniego wywiadu w kierunku występowania cukrzycy w rodzinie i jest także niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca (84, 61, 45). Badania prospektywne The Nurses Health Study u kobiet i The Health Professionals Study u mężczyzn (62, 87) wykazały 25 do 40% zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 u osób ze zwiększoną aktywnością fizyczną. Prospektywna, 15-letnia obserwacja absolwentów Uniwersytetu Pensylwania wykazała, że ryzyko rozwoju cukrzycy było szczególnie niskie u osób o dużej aktywności fizycznej (57). W badaniu tym najbardziej protekcyjne działanie wysiłku występowało w grupie osób z takimi czynnikami ryzyka rozwoju choroby jak otyłość, nadciśnienie lub występowanie cukrzycy w rodzinie (57). Z kolei 14 letnia obserwacja kobiet z cukrzycą typu 2 w badaniu The Nurses' Health Study wykazała, że zwiększona aktywność fizyczna, w tym regularnie często wykonywany spacer istotnie zmniejsza ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych (63).

Zwiększenie aktywności fizycznej wiąże się nie tylko ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju cukrzycy, ale również zmniejszeniem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia (98, 61).

1.4.6. Dieta.

W prospektywnych badaniach The Nurses Health Study i The Iowa Women's Health Study stwierdzono, że wysokie spożycie produktów pełnoziarnistych zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy od 20 do 40% (81,128). W tych samych badaniach również wysokie spożycie błonnika powodowało zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy.

Spożycie produktów żywnościowych o wysokim indeksie glikemicznym powoduje wyższe wartości glikemii i insulinemii niż spożycie produktów o niskim indeksie glikemicznym (65). Badania eksperymentalne dowodzą, że diety o niskim indeksie glikemicznym mogą powodować poprawę kontroli metabolicznej w cukrzycy (64). W badaniu The Nurses' Health Study stwierdzono zależność pomiędzy wystąpieniem cukrzycy a dietą o wysokim indeksie glikemicznym. W badaniu tym wykazano również silną zależność pomiędzy wysokim obciążeniem glikemicznym diety a ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca (CHNS) (110).

Wyniki badań nad spożyciem tłuszczów a ryzykiem rozwoju cukrzycy nie są jednoznaczne. Wysokie spożycie omega-3 i omega-6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy, podczas gdy całkowite spożycie tłuszczu, tłuszczów nasyconych i jednonienasyconych nie wpływa znacząco na ryzyko rozwoju choroby. Dieta bogata w trans izomery kwasów tłuszczowych zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 (109).

1.4.7. Palenie tytoniu.

Obserwacje prospektywne udowodniły zależność pomiędzy paleniem tytoniu a zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 (104, 85). Zależność ta jest szczególnie silna u mężczyzn z prawidłową masą ciała. Nałogowe palenie tytoniu podwaja ryzyko rozwoju cukrzycy. Jakkolwiek palenie tytoniu jest związane z niższą masą ciała, to w European Fat Distribution Study stwierdzono dodatnią zależność pomiędzy paleniem tytoniu a brzuszną dystrybucją tkanki tłuszczowej (112). Facchini stwierdził, że palenie tytoniu powoduje zwiększoną insulinooporność (44).

1.4.8. Alkohol.

Niewielkie spożycie alkoholu (ok. 14 g czystego alkoholu dziennie) wiąże się z 40% redukcją ryzyka rozwoju cukrzycy po uwzględnieniu masy ciała, dodatniego wywiadu w kierunku występowania cukrzycy w rodzinie i stopnia aktywności fizycznej (104, 119). W licznych badaniach prospektywnych, w tym w badaniach u chorych z cukrzycą typu 2 stwierdzono odwrotną zależność pomiędzy spożyciem alkoholu a ryzykiem rozwoju CHNS (4). Stwierdzono również, że umiarkowane spożycie alkoholu poprawia wrażliwość na insulinę (43). Zalecenia dotyczące spożycia alkoholu u chorych z cukrzycą powinny być jednak szczególnie ostrożne w związku z ryzykiem hipoglikemii powodowanej hamowaniem glukoneogenezy towarzyszącej utlenianiu alkoholu (27).

1.5. Patomechanizm cukrzycy typu 2. Zależność pomiędzy otyłością a cukrzycą typu 2.

Zależność pomiędzy otyłością a cukrzycą typu 2 nie jest do końca wyjaśniona. Wiele badań wskazuje na kluczową rolę insulinooporności i otyłości trzewnej w powstawaniu choroby (12). Badania zależności pomiędzy insulinowrażliwością a wskaźnikiem masy ciała (BMI) ujawniły silną korelację powyżej punktu odcięcia równego $26,8 \text{ kg/m}^2$ (21). W cukrzycy typu 2 istnieje silna ciągła zależność pomiędzy otyłością a insulinoopornością (20).

Wraz ze zwiększającą się ilością tkanki tłuszczowej towarzyszącej wzrostowi masy ciała zwiększa się również dostępność wolnych kwasów tłuszczowych nadmiernie uwalnianych

z adipocytów do krążenia. Oporność tkanek obwodowych na działanie insuliny spowodowana jest zwiększonym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych, które hamują zużytkowanie glukozy w tych tkankach (105). Hiperglikemia jest efektem preferencyjnej w stosunku do glukozy oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych (101).

Badania ostatnich lat zapoczątkowane pracami Vague'a wskazują, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej wiążą się szczególnie z brzuszną (tułowiową) dystrybucją tkanki tłuszczowej (135, 69, 96, 49).

Na tkankę tłuszczową brzuszną składają się tkanka tłuszczowa trzewna (tkanka tłuszczowa krezki, sieci i tkanka tłuszczowa zaotrzewnowa) oraz tkanka tłuszczowa podskórna usytuowana bezpośrednio pod skórą. Tkanka tłuszczowa trzewna stanowi około 20% całkowitej ilości tkanki tłuszczowej u mężczyzn i około 6% u kobiet (8).

Liczne badania wskazują na genetyczne uwarunkowania ludzkiej otyłości (26). Znacznie mniejsza, ale przekonująca liczba badań, w tym The Quebec Family Study i badania Bouchardata nad bliźniętami również dowodzą genetycznego uwarunkowania brzusznej dystrybucji tkanki tłuszczowej (14, 15).

Otyłość brzuszna wiąże się nie tylko z zaburzeniami węglowodanowymi, ale również z hiperinsulinemią, hiperlipidemią i innymi zaburzeniami składającymi się na opisany w 1988 roku przez Reavena zespół metaboliczny, nazwany zespołem X (nadciśnienie, obniżony poziom HDL, podwyższony poziom VLDL i LDL) (102, 69).

Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za rozwój tych zaburzeń jest hiperinsulinemia i insulinooporność tkanek obwodowych oraz wątroby (102, 99, 11). Szczególne znaczenie tkanki tłuszczowej trzewnej (tkanki tłuszczowej sieci i krezki) związane jest również z bezpośrednim drenażem tej tkanki przez żyłę wrotną do wątroby, gdzie napływa znaczna ilość produktów metabolizmu adipocytów trzewnych (12). Wolne kwasy tłuszczowe (WKT) napływające do wątroby indukują zmiany w działaniu insuliny, powodując wątrobową insulinooporność. W badaniach prowadzonych *in vitro* WKT powodowały w hepatocytach zależne od dawki zmniejszenie się wiązania insuliny z receptorem na powierzchni komórki jak również zmniejszoną, zależną od receptora internalizację i degradację insuliny (59, 69). Ponadto w wątrobie w wyniku oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych dochodzi do wzmożenia procesu glukoneogenezy i syntezy VLDL, co z kolei prowadzi do hiperglikemii i hipertriglicerydemii (69).

Tkanka tłuszczowa trzewna charakteryzuje się również większą ekspresją receptorów glukokortykoidowych w porównaniu do tkanki podskórnej, co sprawia, że kortyzol

(z udziałem lipazy lipoproteionowej) powoduje preferencyjne gromadzenie się tłuszczu w adipocytach trzewnych (46).

Znaczenie udziału tkanki tłuszczowej brzusznej w zaburzeniach metabolicznych potwierdziły również badania *in vitro* metabolizmu adipocytów pochodzących ze zróżnicowanych anatomicznie regionów. Indukowana katecholaminą poprzez stymulację beta-1, beta-2 i beta-3 receptorów adrenergicznych lipoliza adipocytów tkanki tłuszczowej trzewnej jest znacznie większa w porównaniu do adipocytów tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (58, 8, 76), natomiast w mniejszym stopniu adipocyty trzewne odpowiadają na działanie antylipolityczne agonistów receptora adrenergicznego alfa-2 (13). Z kolei aktywność lipolityczna tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej przewyższa metabolizm adipocytów tkanki tłuszczowej obwodowej (76, 115). Wyniki badań doświadczalnych potwierdziły również badania antropometryczne w których za pomocą NMR badano stopień redukcji tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej, brzusznej podskórnej i tkanki tłuszczowej podskórnej obwodowej towarzyszący redukcji masy ciała. Stwierdzono preferencyjną redukcję tkanki tłuszczowej trzewnej w porównaniu do tkanki tłuszczowej podskórnej, w najmniejszym stopniu redukcji uległa tkanka tłuszczowa podskórna obwodowa (137).

Antylipolityczne działanie insuliny jest wyższe w adipocytach tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej w porównaniu do trzewnej, co może być związane z różnym powinowactwem receptora insulinowego w tkance trzewnej i podskórnej oraz ze zmniejszoną o około 50% ekspresją białka IRS-1 w tkance trzewnej. Insulina 4-krotnie efektywniej stymuluje fosforylację tyrozyny receptora insulinowego i 2-3-krotnie efektywniej stymuluje fosforylację tyrozyny białka IRS-1 w tkance tłuszczowej podskórnej w porównaniu z trzewną (139).

W tkance tłuszczowej produkowane są również liczne substancje hormonalne, cytokiny i polipeptydy. Należą do nich między innymi leptyna, czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa), interleukina-6, adiponektyna, angiotensynogen, czynnik hamujący plasminogen (PAI-1). (93, 66, 31). Substancje te są w różnym stopniu uwalniane z tkanki tłuszczowej w zależności od jej dystrybucji. Leptyna, polipeptydowy hormon, biorący udział w kontroli ilości tkanki tłuszczowej poprzez podwzgórzowe hamowanie apetytu i wpływ na wydatek energetyczny (termogenezę) jest w większym stopniu produkowana przez tkankę tłuszczową brzuszną podskórna niż trzewną (93).

Badania nad wpływem leptyny na działanie insuliny nie są jednoznaczne. W badaniach doświadczalnych u zwierząt wykazano uwrażliwiający wpływ leptyny na działanie insuliny w mięśniach szkieletowych i innych tkankach (107, 114). Natomiast Zimmet u ludzi wykazał niezależny od BMI związek pomiędzy stężeniem leptyny i stężeniem insuliny w surowicy, co

sugeruje, że hiperleptynemia może powodować hiperinsulinemię i insulinooporność (141). W badaniach doświadczalnych stwierdzono między innymi hamujący wpływ leptyny na wiązanie się insuliny z receptorem adipocytów (131). TNF-alfa nasila insulinooporność poprzez hamowanie fosforylacji białka IRS-1 w tkance tłuszczowej (31). Stwierdzono również, że TNF-alfa hamuje w tkance tłuszczowej ekspresję genu dla adiponektyny, niedawno odkrytego polipeptydu, biorącego udział, między innymi w mechanizmach zwiększania wrażliwości na insulinę (130).

Produkowana przez adipocyty rezystyna, poprzez hamowanie aktywności receptora insulinowego także może powodować insulinooporność. Agoniści znajdujących się w tkance tłuszczowej białek proliferatorów peroksysomów gamma-PPAR- γ hamują indukcję genu rezystyny (31, 120).

PPAR- γ zwiększają insulinowrażliwość również poprzez aktywację białka IRS-1 i zwiększoną ekspresję transportera glukozy GLUT-4, zwiększając przez to dokomórkowy transport glukozy. Ich stymulacja nasila też transport WKT do komórki i syntezę triglicerydów (31). U osób szczupłych ekspresja PPAR- γ mRNA jest większa w tkance tłuszczowej brzusznej podskórnej w porównaniu do trzewnej, natomiast u osób otyłych nie stwierdzono takich różnic (79). Otyłość brzuszna wiąże się również z podwyższonym ryzykiem wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej (68). Stwierdzono, że sekrecja PAI-1 jest wyższa w tkance tłuszczowej brzusznej trzewnej w porównaniu do podskórnej (113).

1.6. Niefarmakologiczne leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej dietą redukcyjną i wysiłkiem fizycznym.

Podstawową metodą leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej skojarzonej z otyłością jest redukcja masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej (129, 17, 71). Skuteczność interwencji niefarmakologicznej potwierdziły ostatnio ogłoszone wyniki badań fińskich, amerykańskich - The Diabetes Prevention Study (DPP) i chińskich - The Da Qing Study, w których dieta w połączeniu z wysiłkiem fizycznym spowodowały odpowiednio 58%, 58% i 42% zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy (129, 38, 97). W badaniu The 6-year Malmo Feasibility Study, w którym pacjentów z upośledzoną tolerancją węglowodanów i z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 poddano diecie i wysiłkowi fizycznemu stwierdzono ponad 50% remisji u pacjentów obu grup (41).

Pomimo wielu dowodów na skuteczność takiego leczenia, w Polsce bardzo niewielki odsetek chorych na cukrzycę jest w początkowym stadium choroby leczonych niefarmakologicznie (27).

Liczne badania wskazują, że w cukrzycy typu 2 już niewielka redukcja masy ciała może powodować poprawę tolerancji węglowodanów, obniżenie się poziomu insuliny, poprawę insulinowrażliwości, poprawę parametrów gospodarki lipidowej, a tym samym zmniejszyć lub opóźnić ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycy (89, 126, 133, 17, 88, 38). Prospektywne, 12 letnie badanie American Cancer Society's Cancer Prevention Study (CPS-1) prowadzone wśród prawie 5 tysięcy osób z nadwagą i cukrzycą wskazało, że redukcja masy ciała powodowała 25% zmniejszenie całkowitej śmiertelności i 28% zmniejszenie śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy (132).

Zależność pomiędzy poprawą parametrów biochemicznych a redukcją masy ciała nie jest do końca poznana. Jakkolwiek wiadomo, że hiperglikemia w cukrzycy typu 2 jest wynikiem współdziałania obniżonej sekrecji insuliny, podwyższonego poziomu wątrobowej produkcji glukozy i obwodowej insulinooporności, to relatywny wpływ poprawy każdego z tych czynników towarzyszący redukcji masy ciała na poprawę parametrów gospodarki węglowodanowej nie jest w pełni wyjaśniony (28). Badania metodą euglikemicznej klamry metabolicznej udowodniły, że już niewielka redukcja masy ciała powoduje zwiększenie supresyjnego działania insuliny na podstawową wątrobową produkcję glukozy, co wpływa na obniżenie glikemii na czczo (60, 23). Poprawa obwodowego zużycia glukozy, związana ze zmniejszoną opornością tkanek obwodowych na działanie insuliny (poprawa działania przed i poreceptorowego) skutkuje w obniżeniu glikemii po posiłku (60).

Wpływ redukcji tkanki tłuszczowej trzewnej na zmniejszenie się glikemii i poprawę insulinowrażliwości, niezależny od redukcji masy ciała, wykazano u pacjentów z zaburzeniami tolerancji glukozy oraz u pacjentów z prawidłową tolerancją glukozy (126, 50, 36, 47, 89, 103).

Dokładne mechanizmy wyjaśniające wpływ redukcji tkanki tłuszczowej trzewnej na poprawę parametrów biochemicznych nie jest do końca wyjaśniony. Uważa się, że redukcja tkanki tłuszczowej trzewnej powoduje zmniejszenie napływu poprzez żyłę wrotną wolnych kwasów tłuszczowych do wątroby, co z kolei powoduje obniżenie glukoneogenezy, nadprodukcji VLDL, apo B100, a także zmniejszenie insulinooporności (12, 69, 35).

Znaczenie tkanki tłuszczowej trzewnej w generowaniu wątrobowej insulinooporności potwierdziły niedawno opublikowane badania Barzilai (11). U otyłych szczurów chirurgiczne usunięcie tkanki tłuszczowej trzewnej powodowało znaczące obniżenie podstawowej wątrobowej produkcji glukozy, insulinemii na czczo, ekspresji genu dla TNF-alfa i ekspresji genu dla leptyny w tkance tłuszczowej podskórnej (11).

Badania wczesnych efektów stosowania diety wskazują, że na poprawę parametrów gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz w poprawie insulinowrażliwości może odgrywać rolę samo ograniczenie kaloryczności diety, niezależnie od redukcji masy ciała (133, 88, 98).

Zmniejszenie się poziomu trójglicerydów jest zależne od poprawy wrażliwości wątroby na działanie insuliny i supresji nadprodukcji VLDL (88). Zmiany stężenia cholesterolu HDL towarzyszące redukcji masy ciała nie są jednoznaczne, w prowadzonych badaniach notowano zarówno jego wzrost, spadek jak i brak zmiany (88, 36, 78).

Liczne badania wskazują na szczególnie korzystne, synergistyczne działanie leczenia dietetycznego i leczenia wysiłkiem fizycznym (103, 116, 32). Praca mięśniowa w połączeniu z dietą ubogoenergetyczną powoduje większą redukcję masy tłuszczowej bez utraty beztłuszczowej masy ciała w porównaniu do leczenia wyłącznie dietetycznego (71).

Obie metody leczenia wpływają na poprawę insulinowrażliwości, przy czym regularny wysiłek fizyczny o średnim natężeniu, powoduje wzrost insulinowrażliwości niezależnie od redukcji masy ciała (53, 94).

U osób otyłych praca mięśniowa powoduje obniżenie insulinemii na czczo i insulinemii stymulowanej obciążeniem glukozą, natomiast redukcja glikemii na czczo i w teście tolerancji glukozą występuje zazwyczaj u osób z zaburzeniami tolerancji węglowodanów (103, 116, 72).

Badania metodą hiperinsulinemiczno-euglikemicznej klamry metabolicznej wykazały wpływ wysiłku fizycznego na zwiększenie zależnego od insuliny tkankowego zużycia glukozy (53). Jakkolwiek mechanizm wpływu pracy mięśniowej na poprawę insulinowrażliwości nie jest jeszcze do końca poznany, pod uwagę bierze się zwiększenie gęstości kapilar i poprawę zdolności oksydacyjnych w mięśniach szkieletowych, jak również zwiększenie się ilości białkowych transporterów glukozy GLUT-4 (przemieszczenie się GLUT-4 z przestrzeni wewnątrzkomórkowej na powierzchnię komórki) i GLUT-4 mRNA oraz wzrost aktywności syntazy glikogenowej (56, 30, 40).

Dobrze udokumentowany jest wpływ wysiłku fizycznego na poprawę gospodarki lipidowej, szczególnie na zmniejszenie stężenia triglicerydów (VLDL) oraz na zwiększenie HDL-2 cholesterolu (53, 6). Wysiłek może powodować również niewielkie zmniejszenie się cholesterolu LDL (53). Zmiany te najprawdopodobniej związane są ze zwiększoną aktywnością lipazy lipoproteinowej (LPL) w mięśniach poddanych wysiłkowi (53). Wykazano również, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 praca mięśniowa powoduje zwiększenie aktywności lipazy wątrobowej, lipazy lipoproteinowej i acylo-transferazy

lecytyno-cholesterolowej (LCAT) (80). Poprawa profilu lipidowego zależna jest od intensywności wysiłku fizycznego, wysiłek fizyczny o niewielkim natężeniu może nie powodować zmiany poziomu lipidów (53).

Aktywność fizyczna niezależnie od redukcji masy ciała i zmiany dystrybucji tkanki tłuszczowej wpływa również na obniżenie ciśnienia krwi, skurczowego i rozkurczowego średnio o około 5-10 mm Hg (53). Mechanizm łączący redukcję ciśnienia z pracą mięśniową nie jest jednoznacznie wyjaśniony, w jego wytłumaczeniu bierze się pod uwagę zmniejszenie hiperinsulinemii i jej wpływ na nerkową retencję sodu (53).

II. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.

W Polsce podobnie jak i na świecie notuje się znaczny wzrost zachorowalności na cukrzycę typu 2, choroba ta staje się jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych współczesnej cywilizacji.

Ze względu na skalę zjawiska oraz ryzyko powikłań cukrzycy, konieczne jest wczesne rozpoznawanie choroby, umiejętne jej leczenie oraz zapobieganie u osób ze zwiększonym ryzykiem zachorowania (128).

Badania szwedzkie, fińskie, amerykańskie i chińskie wykazały u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej dużą skuteczność programów interwencyjnych nakierowanych na niewielką redukcję masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej oraz zmiany stylu życia (41, 129, 38, 97). Konieczne wydaje się więc stworzenie modelu leczenia nowo rozpoznanej cukrzycy o udowodnionej skuteczności i efektywności, możliwego do wprowadzenia w leczeniu podstawowym.

Liczne badania podkreślają udział brzusznej dystrybucji tkanki tłuszczowej w rozwoju zaburzeń metabolicznych prowadzących w konsekwencji do cukrzycy. Ocena dystrybucji tkanki tłuszczowej metodą rezonansu magnetycznego pozwala na dokładną ocenę składających się na tkankę tłuszczową brzuszną: tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej. Niewiele jednak wiadomo, jak w nowo rozpoznanej cukrzycy, interwencja niefarmakologiczna, oparta na leczeniu dietetycznym skojarzonym z aktywnością fizyczną wpływa na zmianę dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i podskórnej, oraz w jaki sposób te zmiany determinują efekty metaboliczne.

Celem niniejszej pracy była odpowiedź na następujące pytania:

1. Jak u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą redukcja masy ciała osiągnięta za pomocą diety ubogoenergetycznej i zwiększonego wysiłku fizycznego wpływa na dystrybucję tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i podskórnej?
2. W jaki sposób redukcja masy ciała wpłynęła na badane wskaźniki gospodarki węglowodanowej i lipidowej ?

3. W jaki sposób zmiany dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i podskórnej determinują skutki metaboliczne redukcji masy ciała ?

III. BADANA GRUPA I METODY.

1. Badana grupa.

Badaną grupę stanowiło 29 pacjentów ($BMI \geq 27.0$), 13 mężczyzn i 16 kobiet w wieku od 38 do 64 lat (średnia wieku w badanej grupie wynosiła 50 lat ($SD \pm 6, 0$)), z nowo rozpoznaną na podstawie doustnego testu tolerancji glukozy (DTTG), interpretowanego wg. kryteriów WHO z 1985r. (37) cukrzycą typu 2. Pacjentów do badania rekrutowano spośród uczestników Projektu Zamawianego Ministerstwa Zdrowia pt. „Prewencja pierwotna i wtórna oraz jej wpływ na wskaźniki epidemiologiczne i ekonomiczne w 1 i 2 typie cukrzycy w populacji polskiej” (121) (26 pacjentów) oraz pacjentów Ambulatorium Kliniki Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (3 pacjentów). Badanie rozpoczęto po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego. Pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

W tabeli I przedstawiono średni wiek pacjentów objętych badaniem.

Tab. I.

Średnia wieku uczestników badania

Zmienna	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Kobiety (n=16)	50, 3	5, 4	49, 5	38, 0	64, 0
Mężczyźni (n=13)	49, 4	6, 9	49, 0	38, 0	60, 0

2. Metody.

Pacjenci przed i po zakończeniu interwencji poddani zostali szczegółowym badaniom biochemicznym i antropometrycznym oraz ogólnemu badaniu lekarskiemu.

2.1. Badania antropometryczne.

a). Oceniony został wzrost (cm), masa ciała (kg), wskaźnik BMI (kg/m^2), obwód pasa (cm) i bioder (cm) obliczono również wskaźnik WHR (obwód pasa (cm) do obwodu bioder (cm)).

b). Ocenę objętości tkanki tłuszczowej trzewnej (krezki, sieci oraz tkanki pozaotrzewnowej) i tkanki tłuszczowej podskórnej uzyskano metodą obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego (NMR) (106, 1, 117, 52). Pomiary metodą NMR zostały wykonane na tomografie NMR Signa Horizon firmy General Electric o polu 1.5 T, będącego własnością Katedry Radiologii, Collegium Medicum UJ przy wykorzystaniu standardowego protokołu badania jamy brzusznej (sekwencja echa spinowego z ważeniem T1, TR=400ms, TE= 14 ms). W badaniu wykorzystano opcję supresji wody, w celu wygaszenia sygnału pochodzącego od tkanek innych niż tkanka tłuszczowa. Badanie polegało na wykonaniu 35-40 jednoczasowych poprzecznych pomiarów w warstwach o grubości 8mm, od przepony do spojenia łonowego. Całkowity czas badania wynosił około 30 minut. Objętość tkanki tłuszczowej brzusznej mierzono na każdym przekroju, wykorzystując metodę umożliwiającą pomiar objętości tkanki tłuszczowej trzewnej oraz tkanki tłuszczowej podskórnej, z równoczesną eliminacją błędu objętości cząstkowej, zjawiska obecnego we wszystkich obrazach NMR. Termin objętości cząstkowej jest używany do opisu voxelu, które reprezentują obszar na granicy dwóch różnych struktur, a ich intensywność jest proporcjonalna do średniej ważonej sygnałów NMR pochodzących z tych struktur. Metoda pomiaru objętości zastosowana w badaniu umożliwiała eliminację błędu objętości cząstkowej i pozwalała uzyskać dokładną objętość tkanki tłuszczowej (oddzielnie podskórnej i trzewnej) wyrażoną w cm^3 . Operacja ustalania progu jest w tej metodzie zastąpiona przez dwuwymiarowe całkowanie funkcji intensywności na obrazie, co odpowiada całkowaniu po powierzchni obiektu w celu uzyskania jego objętości. Wyniki pomiarów dokonanych przy pomocy metody użytej w tym badaniu nie zależą od decyzji operatora, a brak błędów objętości cząstkowej znacząco poprawia jej dokładność (122).

c). Badanie składu ciała wyrażonego jako procent (%) tłuszczowej (TBF%) i beztłuszczowej (LBM%) masy ciała dokonano za pomocą aparatu Maltron Body Fat Analyser metodą bioimpedancji elektrycznej. Do obliczeń konieczne jest wprowadzenie do pamięci urządzenia danych dotyczących masy ciała, wzrostu, wieku oraz płci pacjenta. Pacjentowi powyżej i poniżej śródstopia oraz powyżej i poniżej śródreżnia umieszcza się cztery elektrody przez które przepuszcza się prąd o stałym natężeniu i częstotliwości oraz bezpiecznym napięciu. Z różnicy potencjałów pomiędzy nadgarstkiem a kostką wyznacza się pomiar oporu elektrycznego ciała (83, 74).

2.2. Badania biochemiczne.

a). Poziom glikemii (mmol/l) oceniono w 0', 30', 60' i 120' minucie DTTG metodą kolorymetryczną przy użyciu wieloczynnościowego analizatora Hitachi.

Ilość glukozy uwolnionej w teście tolerancji glukozy obliczono jako sumę pól powierzchni pod linią łamaną stężeń glukozy w przebiegu testu obciążenia glukozą (*pole pod krzywą glikemii w DTTG*). Wskaźnik ten obliczono ze wzoru: $15 \times \text{glikemia } 0' + 30 \times \text{glikemia } 30' + 45 \times \text{glikemia } 60' + 30 \times \text{glikemia } 120'$ (5).

b). Insulinemię (uU/ml) oceniono w 0', 30', 60' i 120' minucie testu DTTG metodą IRMA z użyciem zestawów IRMA-kit, POLATOM-Świerk. Radioaktywność próbek mierzono za pomocą automatycznego licznika firmy LKB. Ilość insuliny uwolnionej w teście tolerancji obliczono jako sumę pól powierzchni pod linią łamaną stężeń insuliny w przebiegu testu obciążenia glukozą (*pole pod krzywą glikemii w DTTG*). Wskaźnik ten obliczono ze wzoru: $15 \times \text{insulina } 0' + 30 \times \text{insulina } 30' + 45 \times \text{insulina } 60' + 30 \times \text{insulina } 120'$ (5).

Z obliczeń średnich wartości insulinemii na czczo i w trakcie DTTG wykluczono pacjentkę E.M. lat 58, u której po przeprowadzonej interwencji stwierdzono znaczącą poprawę wyrównania gospodarki węglowodanowej, natomiast dynamika zmian stężenia insuliny w trakcie DTTG we krwi zarówno przed (0'-2.5, 30'-3.2, 60'-3.0, 120'-3.0 uU/ml), jak i po interwencji (0'-2, 1, 30'-2.2, 60'-2.6, 120'-3.4 uU/ml) znacząco różniła się od pozostałych pacjentów.

c). Poziom lipidów na czczo: cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL oraz triglicerydów (mmol/l) oznaczono za pomocą analizatora biochemicznego Technicon Ra-1000. Cholesterol całkowity i frakcji HDL oznaczono metodą oksydazową CHOD-PAP. Cholesterol frakcji HDL oznaczono po wytrąceniu frakcji LDL i VLDL mieszaniną heparyny i chlorku manganu. Triglicerydy oznaczono metodą oksydazową GPO-PAP. W oparciu o wzór Friedewalda wyliczono cholesterol frakcji LDL.

d). Poziom hemoglobiny glikowanej-HbA_{1c} (%) oceniono metodą lateksową z użyciem aparatu DCA 2000 firmy Bayer. Zakres normy dla oznaczenia wynosił 4, 2-6, 5%.

Badanie poziomu insuliny oraz HbA_{1c} wykonano w Pracowni Radioizotopowej Kliniki Endokrynologii CMUJ, pozostałe badania biochemiczne wykonano w Katedrze Biochemii Klinicznej CMUJ.

2.3. Badanie wydolności fizycznej.

Badanie wydolności fizycznej wykonano metodą dwu-kilometrowego testu spacerowego (Walking test). Test ten jest pośrednią próbą oceny maksymalnego zużycia tlenu, która odzwierciedla ogólną wydolność układu krążeniowo – oddechowego i mięśni. Za maksymalne zużycie tlenu ($\text{VO}_2 \text{ max}$) przyjmuje się największą ilość tlenu, jaka zużywana jest w przeciągu minuty przy maksymalnym wysiłku fizycznym. Maksymalny pobór tlenu zależy od wieku, płci, czynników konstytucjonalnych a przede wszystkim od stanu układu krążeniowo – oddechowego (9, 73, 77, 39).

Próbie przeprowadzono na równym, płaskim podłożu w warunkach komfortu termicznego. Przed przystąpieniem do badania przeprowadzono krótką rozgrzewkę w celu pobudzenia układu krążeniowo-oddechowego i stawowo-mięśniowego. Celem testu jest przejście 2 km w jak najkrótszym czasie. Maksymalny pobór tlenu oblicza się na podstawie danych dotyczących czasu trwania próby, akcji serca po wysiłku, masy i wysokość ciała oraz wieku pacjenta. W celu obliczenia pułapu tlenowego wykorzystano monitor pracy serca Sport Tester oraz urządzenie interface firmy POLAR.

3. Model interwencyjny.

Pacjenci poddani zostali 12 tygodniowej interwencji mającej na celu edukację w zakresie zmiany nawyków żywieniowych, redukcję masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej.

Zespół interwencyjny złożony był z: lekarza, dietetyczki, magistra rehabilitacji ruchowej i pielęgniarki.

Pacjenci po przeprowadzonych badaniach ankietowych, biochemicznych, antropometrycznych, teście wydolnościowym odbyli cykl spotkań edukacyjno-leczniczych.

3.1. Leczenie dietetyczne.

Leczenie dietetyczne prowadzone było przez doświadczoną dietetyczkę w formie konsultacji indywidualnych i grupowych odbywających się przed rozpoczęciem interwencji oraz w 2, 4 i 8 tygodniu trwania interwencji. Dieta ubogo energetyczna ustalona była indywidualnie na podstawie wywiadu żywieniowego. Wartość kaloryczna diety wynosiła od 1000 do 1400 kcal/dobę (55-60% kalorii pochodziła z węglowodanów, 15% kalorii z białka, mniej niż 30% z tłuszczów), z dużym udziałem produktów o niskim indeksie glikemii (64).

Pacjenci otrzymali zestaw przykładowych diet oraz tabele wartości kalorycznej produktów spożywczych i potraw. Pacjentów zachęcano do prowadzenia dziennika żywieniowego z określaniem wartości kalorycznej diety.

3.2. Leczenie wysiłkiem fizycznym.

Po przeprowadzonym badaniu lekarskim i wykluczeniu przeciwwskazań do wysiłku fizycznego (w wywiadzie niestabilna choroba niedokrwienna serca, nieprawidłowo kontrolowane nadciśnienie tętnicze, choroby układu kostno-stawowego utrudniające aktywność fizyczną) u pacjentów przeprowadzono badanie wydolności fizycznej z pośrednim określeniem maksymalnego poboru tlenu metodą 2 km testu spacerowego (Walking test).

Pacjentom na spotkaniach indywidualnym i grupowym przedstawiono znaczenie aktywności fizycznej w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz zalecenia odnośnie częstości i intensywności zalecanego wysiłku fizycznego. Wysiłek fizyczny planowano tak by akcja serca w trakcie wysiłku nie przekraczała wartości obliczonej ze wzoru $60-80\% HR_{max} = 220 - \text{wiek chorego}$.

Pacjenci co najmniej raz w tygodniu brali udział w 60 minutowych zajęciach gimnastycznych prowadzonych przez doświadczonego instruktora rehabilitacji ruchowej. Zajęcia gimnastyczne obejmowały 10 minutową rozgrzewkę, część główną oraz około 5 minutową część uspokajającą. Trening oparty był głównie na pracy tlenowej, z intensywnością ćwiczeń nie przekraczającą $60-80\% V_{O2max}$. Podczas zajęć przedstawiano możliwości wykorzystania poszczególnych ćwiczeń w samodzielnej pracy w domu oraz prezentowano rodzaje aktywności ruchowej zalecane dla tej grupy pacjentów.

Pacjentów zachęcano do codziennej co najmniej 30 minutowej aktywności fizycznej o średnim natężeniu, szczególnie polecaną formą aktywności fizycznej był szybki spacer (53, 62, 84).

4. Metody statystyczne.

Do sprawdzenia normalności rozkładów badanych zmiennych mierzonych przed i po interwencji oraz zmian zdefiniowych jako różnica pomiarów po i przed interwencją, zarówno dla całej grupy, jak i dla każdej płci oddzielnie, użyto testu W Shapiro-Wilka. Zmienne, których rozkłady odbiegały od normalnego, zostały poddane transformacji logarytmicznej. Ponieważ część rozkładów nawet po zlogarytmowaniu istotnie różniła się od rozkładu normalnego, a badane grupy nie były zbyt liczne (13 mężczyzn i 19 kobiet) zdecydowano się na przeprowadzenie analizy statystycznej głównie przy użyciu testów nieparametrycznych.

Prezentując wyniki badania, jako miarami tendencji centralnej posłużono się zarówno średnią, jak i medianą, biorąc pod uwagę fakt, iż część rozkładów była skośna.

Istotność różnic pomiarów dokonanych przed i po interwencji sprawdzano testem kolejności par Wilcoxona.

Porównując grupę kobiet i mężczyzn zastosowano test U Manna-Whitneya. Związki pomiędzy badanymi zmiennymi i ich zmianami oszacowano przy użyciu współczynnika korelacji rang Spearmana. Dla par parametrów o rozkładach normalnych obliczono również współczynniki korelacji Pearsona, ale dla ujednolicenia prezentacji wyników, przedstawiono w pracy korelacje rang Spearmana.

W celu sprawdzenia, czy wykazane związki dwóch cech były niezależne od wpływu trzeciej cechy, obliczono współczynniki korelacji cząstkowej. Współczynniki korelacji cząstkowej obliczono przeprowadzając analizę regresji uwzględniającą w modelu odpowiednie zmienne.

W celu oszacowania łącznego wpływu płci, wieku oraz innych zmiennych biochemicznych i antropometrycznych na zmiany pola pod krzywą glikemii w DTTG przeprowadzono analizę regresji wielokrotnej. Analiza regresji pozwoliła na wskazanie, które spośród rozważanych zmiennych niezależnych są najsilniejszymi predyktorami zmian pola pod krzywą glikemii w DTTG.

W analizie regresji, zwłaszcza przy szacowaniu na podstawie próby modelu dotyczącego populacji, ważne jest to, by model nie był nadmiernie zdeterminowany przez pojedyncze obserwacje o wartościach odbiegających silnie od typowych dla zbadanej próby. Dlatego na wstępie przeprowadzono diagnostykę modeli przy pomocy analizy reszt. Powyższe metody pomogły wyselekcjonować jeden przypadek (pacjent E.W.) o silnym potencjale zniekształcania obu rozważanych modeli, w związku z czym przeprowadzono analizy regresji powtórnie, wykluczając tę jedną osobę. Zaprezentowano wyniki analizy regresji nie uwzględniające transformacji logarytmicznej zmian objętości tkanki tłuszczowej, gdyż interpretacja uzyskanych wyników tak zdefiniowanych modeli była zbieżna z wynikami modeli regresyjnych nie uwzględniających transformacji danych, podobnie jak w pracy R. Leenen (78).

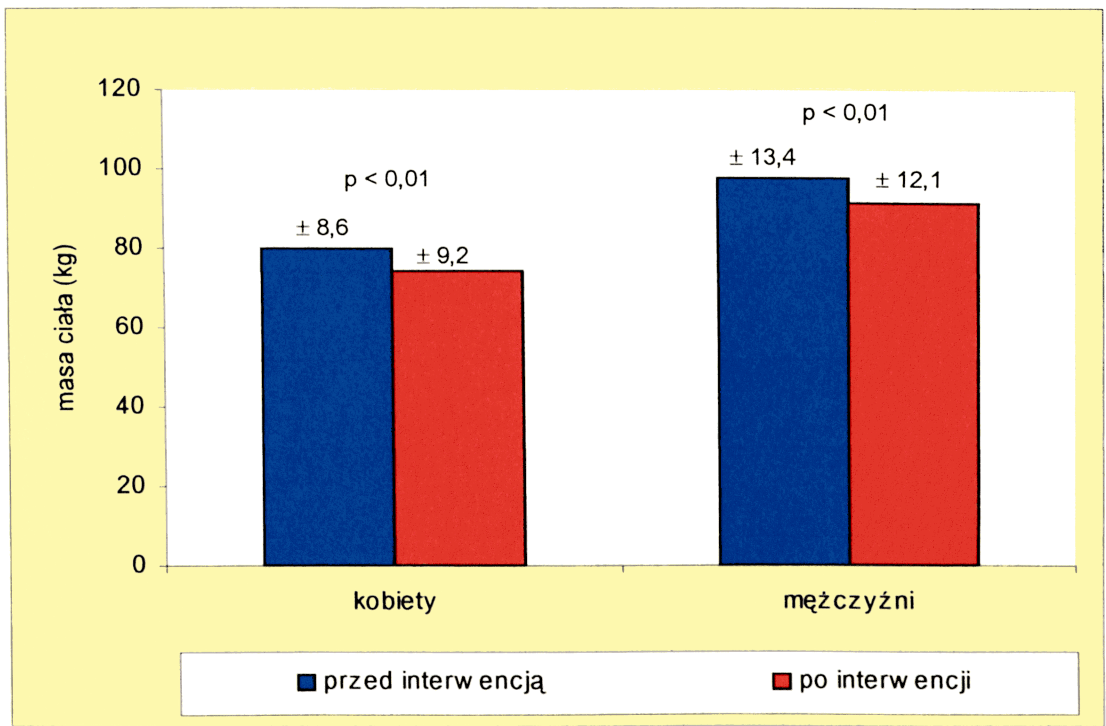
IV. WYNIKI

1. Redukcja masy ciała i zmiany wskaźników antropometrycznych towarzyszące redukcji masy ciała.

W wyniku przeprowadzonej interwencji u pacjentów średnia redukcja masy ciała wynosiła 6,1 (SD = 2.84) kg co stanowiło 7.1% wyjściowej masy ciała. W grupie kobiet średnia redukcja masy ciała wynosiła 6.0 kg (SD = 8.54) co stanowiło 7.6% wyjściowej masy ciała, natomiast u mężczyzn średnia redukcja masy ciała wynosiła 6.4 kg (SD = 3.5) co stanowiło 6,4% wyjściowej masy ciała) ($p<0.01$) (ryc.1). Nie znaleziono istotnych statystycznie różnic w stopniu redukcji masy ciała między grupą mężczyzn i kobiet.

Ryc. 1.

Średnia masa ciała u kobiet (n=16) i mężczyzn (n=13) przed i po interwencji.



Grupę mężczyzn i kobiet przed podjętą interwencją porównano pod względem średnich wartości wskaźników antropometrycznych. U mężczyzn stwierdzono wyższe wartości masy ciała ($p<0.01$), obwodu pasa ($p<0.05$), wskaźnika WHR ($p<0.01$), beztłuszczowej masy ciała

($p<0.01$). W grupie kobiet w porównaniu do grupy mężczyzn stwierdzono zaś wyższe wartości tłuszczowej masy ciała ($p<0.01$).

Średnie wartości wskaźników antropometrycznych przed i po interwencji przedstawiają tabela II dla grupy kobiet i tabela III dla grupy mężczyzn.

Tab. II.

Masa ciała (MASA), wskaźnik BMI (BMI), obwód pasa (PAS), wskaźnik WHR (WHR), tłuszczowa masa ciała (TBF%), beztłuszczowa masa ciała (LBM%) przed (1) i po (2) interwencji u kobiet (n=16).

Zmienna	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
MASA 1 (kg)	80,16**	8,62	80,30	67,00	97,00
MASA 2 (kg)	74,26	9,22	73,00	61,00	91,00
BMI 1 (kg/m ²)	32,17**	3,59	31,93	26,85	38,86
BMI 2 (kg/m ²)	29,80	3,78	29,39	24,92	37,16
PAS 1 (cm)	100,69**	8,06	100,50	89,00	121,00
PAS 2 (cm)	92,13	10,83	91,50	65,00	115,00
WHR 1	0,91**	0,05	0,92	0,83	0,99
WHR 2	0,86	0,07	0,87	0,65	0,95
TBF% 1	36,98**	6,58	36,20	27,00	48,90
TBF% 2	31,91	7,70	30,75	20,00	48,20
LBM% 1	63,03**	6,58	63,80	51,10	73,00
LBM% 2	68,09	7,49	69,25	51,80	80,00

** $p<0.01$

Tab. III.

Masa ciała (MASA), wskaźnik BMI (BMI), obwód pasa (PAS), wskaźnik WHR (WHR), tłuszczowa masa ciała (TBF%), beztłuszczowa masa ciała (LBM%) przed (1) i po (2) interwencji u mężczyzn (n=13).

Zmienna	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
MASA 1 (kg)	97,89**	13,41	96,50	84,00	129,00
MASA 2 (kg)	91,50	12,05	91,50	75,00	119,00
BMI 1 (kg/m ²)	32,54**	3,70	31,67	27,94	42,12
BMI 2 (kg/m ²)	30,40	3,09	30,09	26,16	38,86
PAS 1 (cm)	107,08**	6,08	106,00	96,00	118,00
PAS 2 (cm)	101,77	6,41	102,00	86,00	111,00
WHR 1	1,00**	0,04	1,01	0,95	1,11
WHR 2	0,96	0,05	0,97	0,86	1,03
TBF% 1	25,32**	4,30	26,00	18,80	33,30
TBF% 2	21,06	5,55	20,20	12,10	29,20
LBM% 1	76,22	8,19	74,00	66,70	100,00
LBM% 2	79,17**	5,90	79,80	70,80	88,50

** p<0.01

W grupie kobiet redukcji masy ciała towarzyszyło zmniejszenie się tłuszczowej masy ciała (p<0.01), zmniejszenie się obwodu pasa (p<0.01) i wskaźnika WHR (p<0.01), natomiast procentowy udział beztłuszczowej masy ciała uległ zwiększeniu (p<0.01) (tab. I). W grupie mężczyzn podobnie jak w grupie kobiet redukcji masy ciała towarzyszyło zmniejszenie się tłuszczowej masy ciała (p<0.01), zmniejszenie się obwodu pasa (p<0.01), wskaźnika WHR (p<0.01), zwiększył się również procentowy udział beztłuszczowej masy ciała (p<0.05) (tab. 2).

Po interwencji w grupie mężczyzn, w porównaniu do grupy kobiet nadal stwierdzano wyższe wartości obwodu pasa, wskaźnika WHR, procentowego udziału beztłuszczowej masy ciała (p<0.01). W grupie kobiet, w porównaniu do grupy mężczyzn nadal stwierdzano wyższy procentowy udział tłuszczowej masy ciała (p<0.01).

2. Maksymalny pobór tlenu (VO₂ max).

Średnie wartości maksymalnego poboru tlenu przed i po interwencji przedstawia tabela IV. U mężczyzn i kobiet przed interwencją nie stwierdzono różnic pomiędzy średnią wartością maksymalnego poboru tlenu. Maksymalny pobór tlenu wzrósł z 24.69 (SD = 6.61) do 29.34 (SD = 6.73) ml O₂ x kg⁻¹ x min⁻¹ (p<0.05), co stanowiło 22.3% wartości wyjściowej. W grupie mężczyzn maksymalny pobór tlenu wzrósł o 6.5 (SD = 4.4) (p<0.05), co stanowiło 33.2% wartości wyjściowej. W grupie kobiet po interwencji maksymalny pobór tlenu wzrósł o 3.3 (SD = 4.8) co stanowiło 14.4% wartości wyjściowej (wzrost ten nie osiągnął istotności statystycznej, ale obserwowano silny trend (p=0.06)). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stopniu poprawy maksymalnego poboru tlenu pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn. Po zakończeniu interwencji nie stwierdzano różnic w średnich wartościach maksymalnego poboru tlenu pomiędzy grupą mężczyzn i kobiet.

Tab. IV.

Średnie wartości maksymalnego poboru tlenu (VO₂ max) u kobiet (n=12) i mężczyzn (n=9), przed (1) i po (2) interwencji.

Płeć	Zmienna	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Kobiety	VO ₂ max 1 (mlO ₂ x kg ⁻¹ x min ⁻¹)	25.03†	5.99	23.50	17.00	38.00
	VO ₂ max 2 (mlO ₂ x kg ⁻¹ x min ⁻¹)	28.31	6.96	28.45	17.00	38.40
Mężczyźni	VO ₂ max 1 (mlO ₂ x kg ⁻¹ x min ⁻¹)	24.24*	7.74	27.00	12.00	35.00
	VO ₂ max 2 (mlO ₂ x kg ⁻¹ x min ⁻¹)	30.70	6.54	33.00	22.60	38.90

*p<0.05, † p=0.06

Dystrybucja tkanki tłuszczowej brzusznej oceniana techniką NMR

Średnie wartości objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej, trzewnej, sumy objętości tkanki tłuszczowej brzusznej oraz ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej przed i po interwencji przedstawia tabela V u kobiet i tabela VI u mężczyzn. W wykonanym badaniu oceny objętości tkanki tłuszczowej brzusznej techniką NMR przed podjęciem interwencji stwierdzono większą objętość tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej

($p<0.01$) i wyższy wskaźnik ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej ($p<0.01$) w grupie mężczyzn w porównaniu do grupy kobiet.

Po ukończeniu interwencji stwierdzono w grupie kobiet redukcję objętości tkanki tłuszczowej brzusznej o 1677.5 (cm³) (SD = 896.6) ($p<0.01$) co stanowiło 12% wartości wyjściowej, redukcję objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej o 641.7 cm³ (SD = 438.0) ($p<0.01$) co stanowiło 13.6% wartości wyjściowej, redukcję objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej o 1035.8 cm³ (SD = 628.7) ($p<0.01$) co stanowiło 11% wartości wyjściowej (tabela V, ryc. nr.2).

Tab. V.

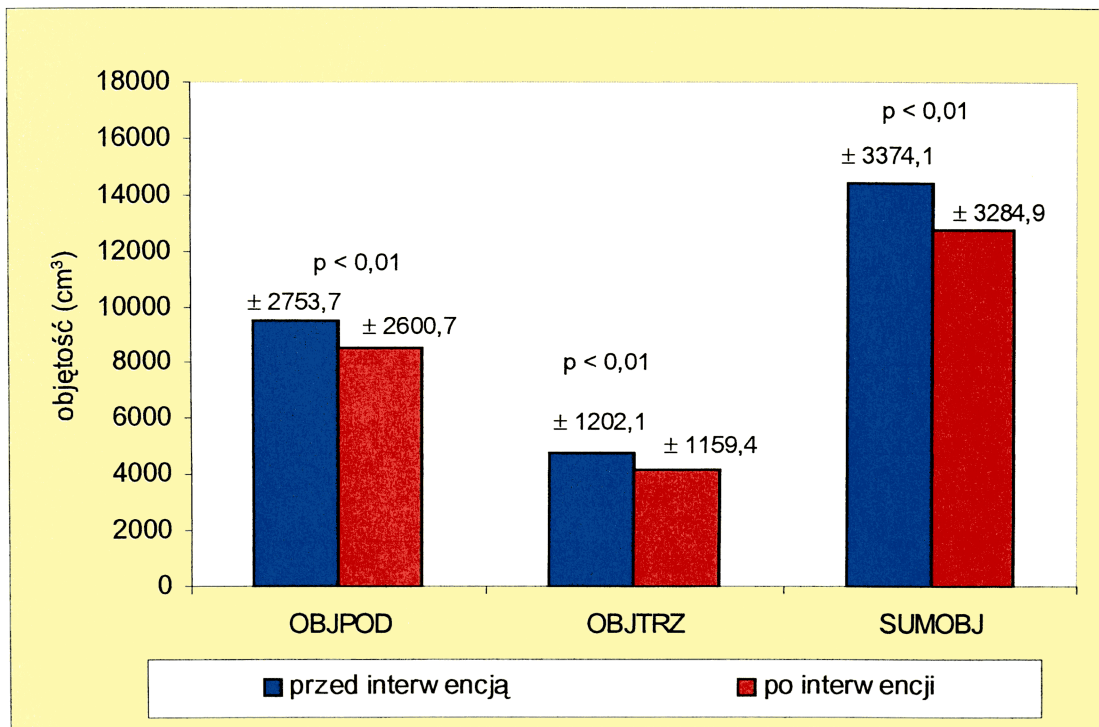
Objętość tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), trzewnej (OBJ TRZ), objętość tkanki tłuszczowej brzusznej (SUM OBJ) oraz ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) przed (1) i po (2) interwencji u kobiet (n=16).

Zmienna	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
OBJ POD 1 (cm ³)	9562,13**	2753,71	8879,00	5971,00	17022,00
OBJ POD 2 (cm ³)	8526,31	2600,63	7642,50	5505,00	14733,00
OBJ TRZ 1 (cm ³)	4831,44**	1202,06	4980,50	2673,00	6194,00
OBJ TRZ 2 (cm ³)	4189,75	1159,37	4364,00	2259,00	5958,00
SUM OBJ 1 (cm ³)	14393,56**	3374,14	14073,50	8644,00	23216,00
SUM OBJ 2 (cm ³)	12716,06	3284,94	11506,50	7789,00	19903,00
ILO OBJ 1 (cm ³)	0,53	0,15	0,50	0,27	0,74
ILO OBJ 2 (cm ³)	0,51	0,16	0,51	0,25	0,78

** $p<0.01$

Ryc. 2.

Objętość tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), trzewnej (OBJ TRZ) oraz objętość tkanki tłuszczowej brzusznej (SUM OBJ) przed i po interwencji u kobiet (n=16).



W grupie mężczyzn stwierdzono redukcję objętości tkanki tłuszczowej brzusznej o 1852.2 cm³ (SD = 1209.6) (p<0.01) co stanowiło 13% wartości wyjściowej, redukcję objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej o 1100.2 cm³ (SD = 856.4) (p<0.01) co stanowiło 15.5% wartości wyjściowej, redukcję objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej o 752.0 cm³ (SD = 515.9) (p<0.01) co stanowiło 10% wartości wyjściowej oraz zmniejszenie się ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej o 0.07 (SD = 0.01) (p<0.05) co stanowiło 6.6% wartości wyjściowej (tab. 6, wykres 3).

Tab. VI.

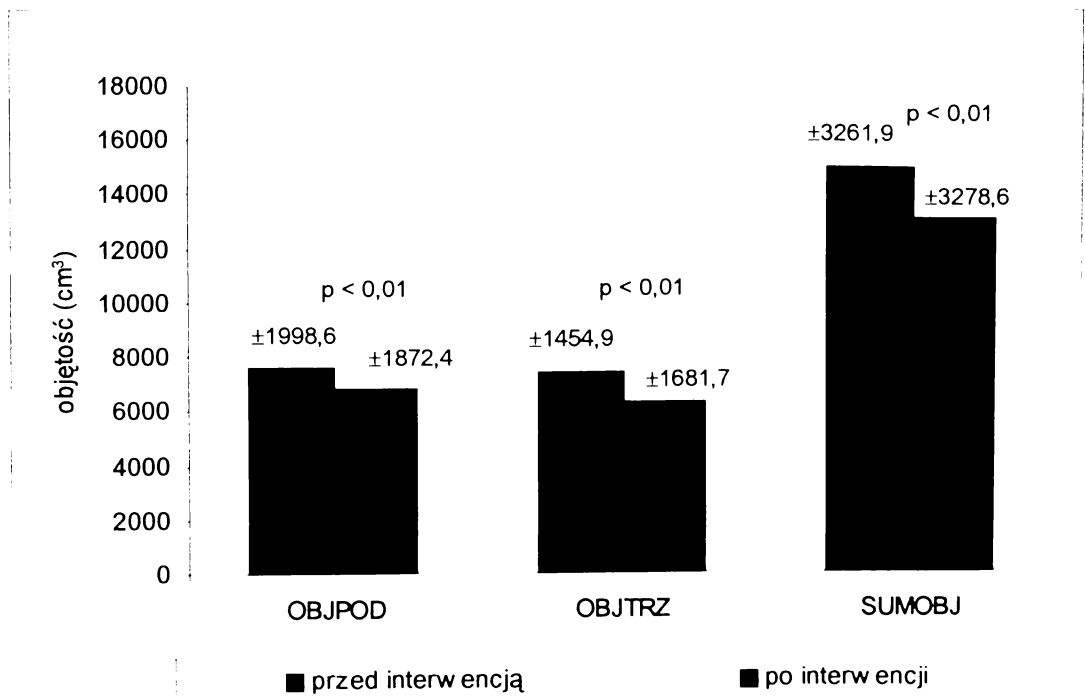
Objętość tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJPOD), trzewnej (OBJTRZ), sumy objętości tkanki tłuszczowej brzusznej (SUMOBJ) oraz ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (ILOOBJ) przed (1) i po (2) interwencji u mężczyzn (n=13).

Zmienna	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
OBJ POD 1 (cm ³)	7588,31**	1998,57	7423,00	3981,00	10945,00
OBJ POD 2 (cm ³)	6836,31	1872,42	7070,00	3034,00	10389,00
OBJ TRZ 1 (cm ³)	7385,62**	1454,91	7308,00	5361,00	10277,00
OBJ TRZ 2 (cm ³)	6285,38	1681,71	6274,00	3423,00	8674,00
SUM OBJ 1 (cm ³)	14973,92**	3261,85	14708,00	9825,00	20196,00
SUM OBJ 2 (cm ³)	13121,69	3278,63	14206,00	6457,00	17058,00
ILO OBJ 1 (cm ³)	1,01**	0,19	0,99	0,71	1,47
ILO OBJ 2 (cm ³)	0,94	0,16	0,97	0,59	1,13

** p<0.01

Ryc. 3.

Objętość tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), trzewnej (OBJ TRZ) oraz objętość tkanki tłuszczowej brzusznej (SUM OBJ) przed i po interwencji u mężczyzn (n=13).



Średnie wartości zmian dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej nie różniły się istotnie statystycznie między grupą kobiet i mężczyzn.

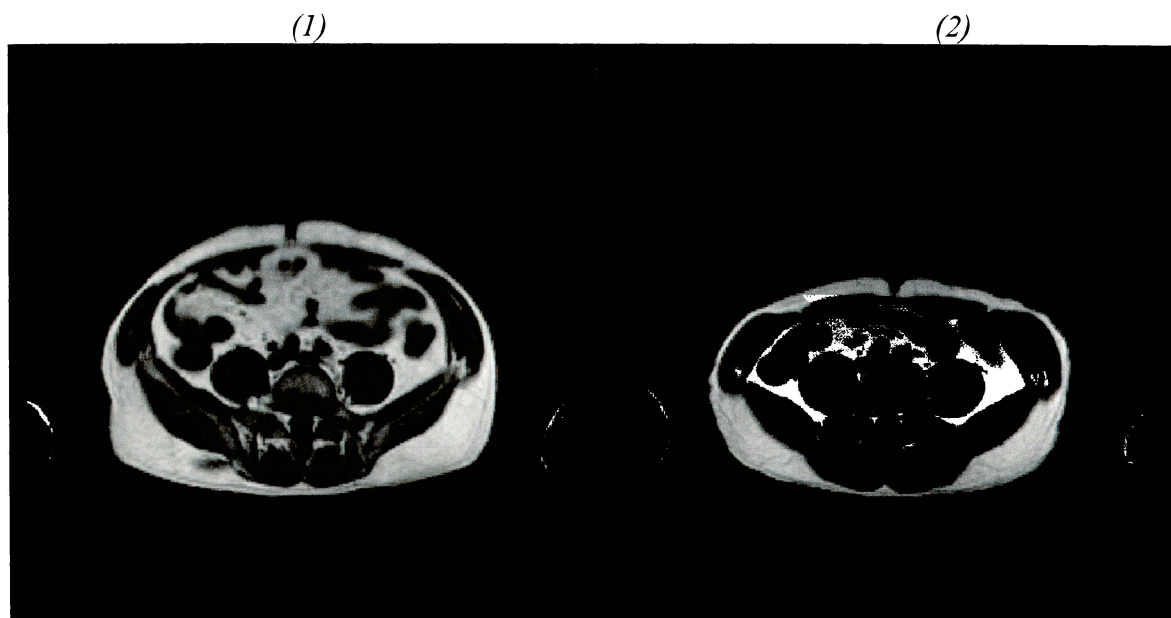
Natomiast po ukończeniu interwencji w grupie mężczyzn nadal stwierdzano istotnie statystycznie większą objętość tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej ($p < 0.05$) i ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej ($p < 0.01$) w porównaniu do grupy kobiet.

W grupie mężczyzn stwierdzono większą redukcję tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej w porównaniu do redukcji tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej ($p < 0.05$).

Ryc. 4.

Obraz NMR przekrojów poprzecznych na poziomie L2/L3 (a) i przekrojów aksjalnych (b) u pacjenta BB przed (1) i po interwencji (2).

a)



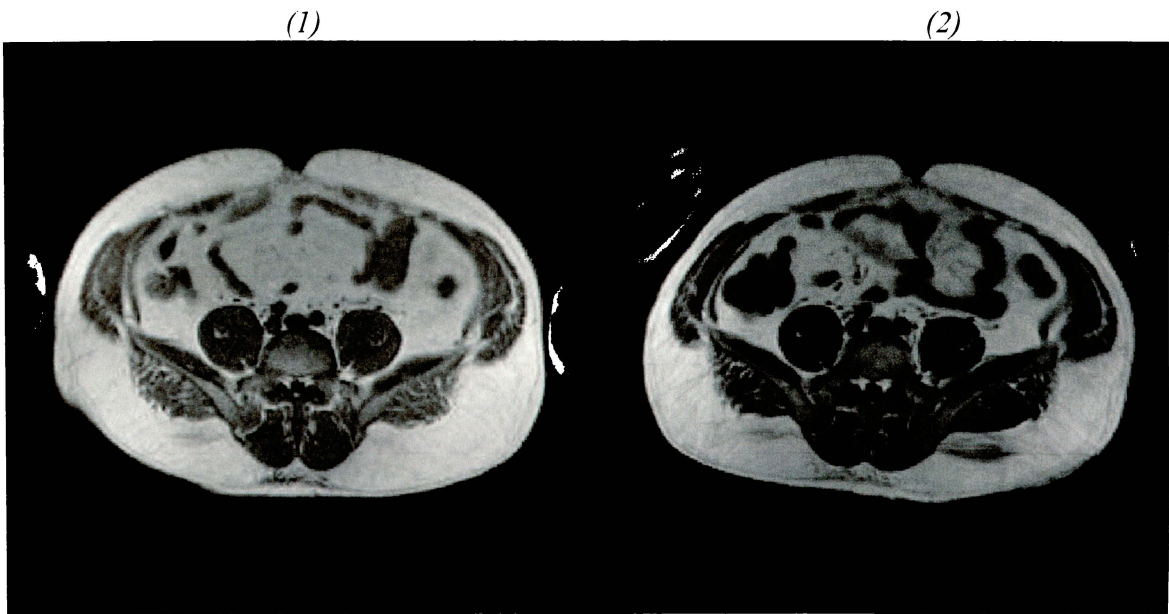
b)



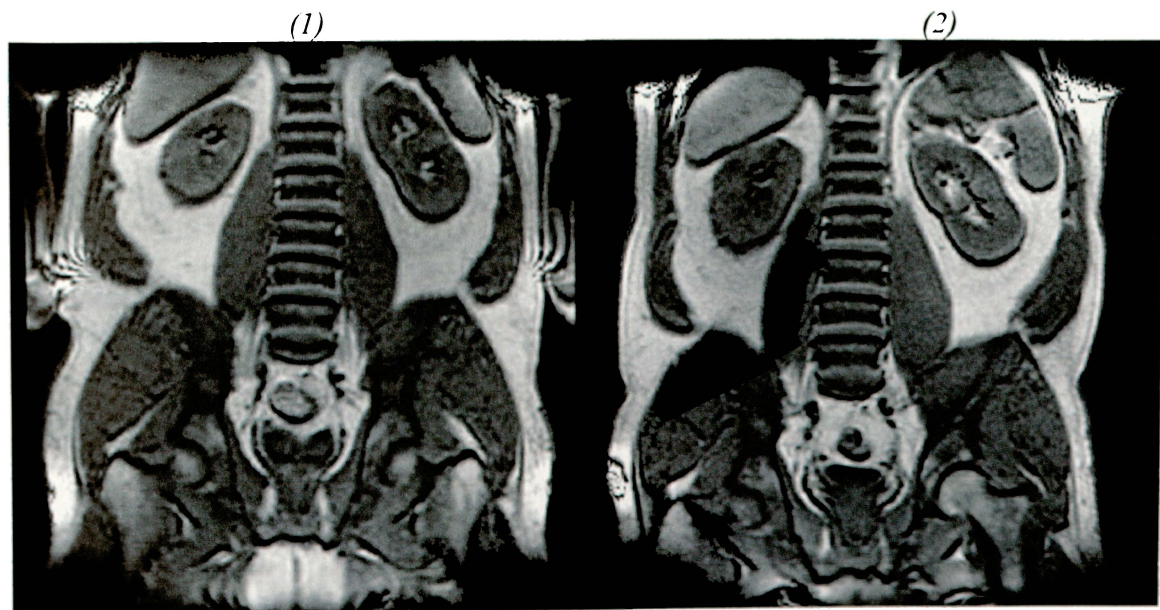
Ryc. 5.

Obraz NMR przekrojów poprzecznych na poziomie L2/L3 (a) i przekrojów aksjalnych (b) u pacjenta JW przed (1) i po interwencji (2).

a)

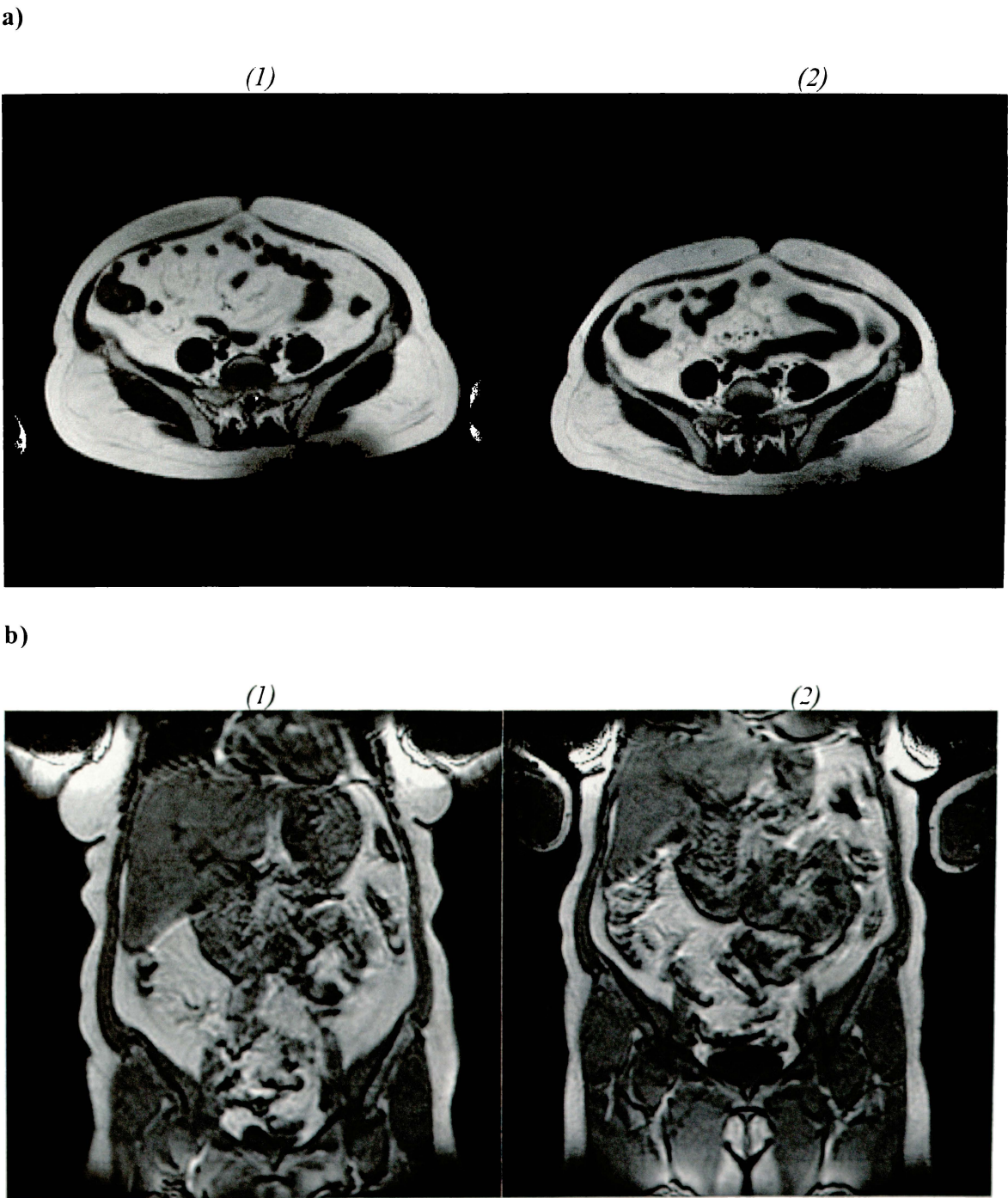


b)



Ryc. 6.

(Obraz NMR przekrojów poprzecznych na poziomie L2/L3 (a) i przekrojów aksjalnych (b) u pacjentki JM przed (1) i po interwencji (2)).



4. Wybrane wskaźniki gospodarki węglowodanowej i lipidowej

Średnie wartości wybranych wskaźników biochemicznych przed i po interwencji przedstawia u kobiet tabela VII, zaś u mężczyzn tabela VIII.

Przed interwencją w grupie mężczyzn, w porównaniu do grupy kobiet stwierdzono wyższe wartości poziomu glikemii na czczo i triglicerydów ($p < 0.05$). W grupie kobiet poziom insulinemii w 120 minucie DTTG, oraz pole pod krzywą insulinemii w DTTG były wyższe niż w grupie mężczyzn ($p < 0.05$).

Tab. VII.

Glikemia (GLIK) i insulinemia (INS) w 0' i 120' minucie DTTG, poziom triglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (CHOL), cholesterolu frakcji HDL (CHOL HDL), cholesterolu frakcji LDL (CHOL LDL), hemoglobina glikowana HbA_{1c} (HbA_{1c}%), pole pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) i pole pod krzywą insulinemii w DTTG (POLE INS) przed (1) i po (2) interwencji u kobiet (n=16).

Zmienna	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
GLIK 0' 1 (mmol/l)	6,37**	1,06	6,22	4,90	9,80
GLIK 0' 2 (mmol/l)	4,91	0,52	4,95	3,91	5,76
GLIK 120' 1 (mmol/l)	12,89**	2,21	12,15	11,10	20,20
GLIK 120' 2 (mmol/l)	6,57	2,98	5,44	3,70	13,40
INS 0' 1 (n=15) (uU/ml)	14,21**	6,04	13,90	6,00	28,80
INS 0' 2 (n=15) (uU/ml)	8,32	3,39	7,90	4,60	14,00
INS 120' 1 (n=15) (uU/ml)	108,55**	54,05	96,77	47,20	215,00
INS 120' 2 (n=15) (uU/ml)	57,06	32,85	53,50	15,50	130,00
TG 1 (mmol/l)	1,92	1,02	1,55	0,76	4,03
TG 2 (mmol/l)	1,72	1,08	1,33	0,72	4,90
CHOL 1 (mmol/l)	5,82	1,64	5,46	4,27	10,40
CHOL 2 (mmol/l)	5,47	1,03	5,56	3,89	7,76
CHOL HDL 1 (mmol/l)	1,44	0,34	1,44	0,96	2,10
CHOL HDL 2 (mmol/l)	1,43	0,35	1,33	1,06	2,30
CHOL LDL 1 (mmol/l)	3,36	0,84	3,06	1,93	5,58
CHOL LDL 2 (mmol/l)	3,30	0,90	3,17	1,86	5,39
HbA_{1c}% 1	6,92**	0,97	6,86	5,32	9,40
HbA_{1c}% 2	6,22	0,44	6,25	5,40	6,90
POLE GLI 1 (mmol/l x min)	1434,16**	250,37	1360,16	1176,45	2131,50
POLE GLI 2 (mmol/l x min)	994,99	236,63	969,68	692,40	1452,75
POLE INS 1 (n=15) (uU/ml x min)	10373,80**	4347,81	9763,50	3730,50	21270,00
POLE INS 2 (n=15) (uU/ml x min)	6545,00	2221,63	6277,50	3564,00	11089,50

**** p<0.01**

Tab. VIII.

Glikemia (GLIK) i insulinemia (INS) w 0' i 120' minucie DTTG, poziom triglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (CHOL), cholesterolu frakcji HDL (CHOL HDL), cholesterolu frakcji LDL (CHOL LDL), hemoglobina glikowana HbA_{1c} (HbA_{1c}%), pole pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) i pole pod krzywą insulinemii w DTTG (POLE INS) przed (1) i po (2) interwencji u mężczyzn (n=13).

Zmienna	Średnia	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
GLIK 0' 1 (mmol/l)	7,76*	2,11	7,30	5,20	12,10
GLIK 0' 2 (mmol/l)	6,27	1,24	6,34	4,00	9,10
GLI 120' 1 (mmol/l)	14,84**	3,59	12,50	11,20	21,60
GLI 120' 2 (mmol/l)	8,97	4,81	6,70	4,03	18,50
INS 0' 1 (uU/ml)	17,33**	10,48	12,60	7,60	39,50
INS 0' 2 (uU/ml)	8,28	2,87	8,00	5,00	14,30
INS 120' 1 (uU/ml)	65,24**	45,11	57,60	13,60	189,00
INS 120' 2 (uU/ml)	35,74	20,27	34,50	13,00	80,00
TG 1 (mmol/l)	3,70**	2,07	3,76	1,39	8,03
TG 2 (mmol/l)	1,89	0,76	1,84	0,75	3,00
CHOL 1 (mmol/l)	5,67*	1,31	5,67	3,53	7,86
CHOL 2 (mmol/l)	4,92	0,85	5,09	3,70	6,23
CHOL HDL 1 (mmol/l)	1,14	0,25	1,20	0,72	1,47
CHOL HDL 2 (mmol/l)	1,20	0,30	1,20	0,76	1,82
CHOL LDL 1 (mmol/l)	2,96	1,09	2,40	1,73	4,80
CHOL LDL 2 (mmol/l)	2,83	0,82	2,90	1,70	4,02
HbA _{1c} % 1	7,70**	1,35	7,42	5,74	9,90
HbA _{1c} % 2	6,59	0,65	6,40	5,80	7,80
POLE GLI 1 (mmol/l x min)	1644,52**	433,21	1668,00	1194,00	2683,50
POLE GLI 2 (mmol/l x min)	1244,08	329,30	1263,00	565,50	1785,00
POLE INS 1 (uU/ml x min)	6783,46**	3392,08	5382,00	2235,00	13905,00
POLE INS 2 (uU/ml x min)	4508,19	1785,81	4333,50	1738,50	8124,00

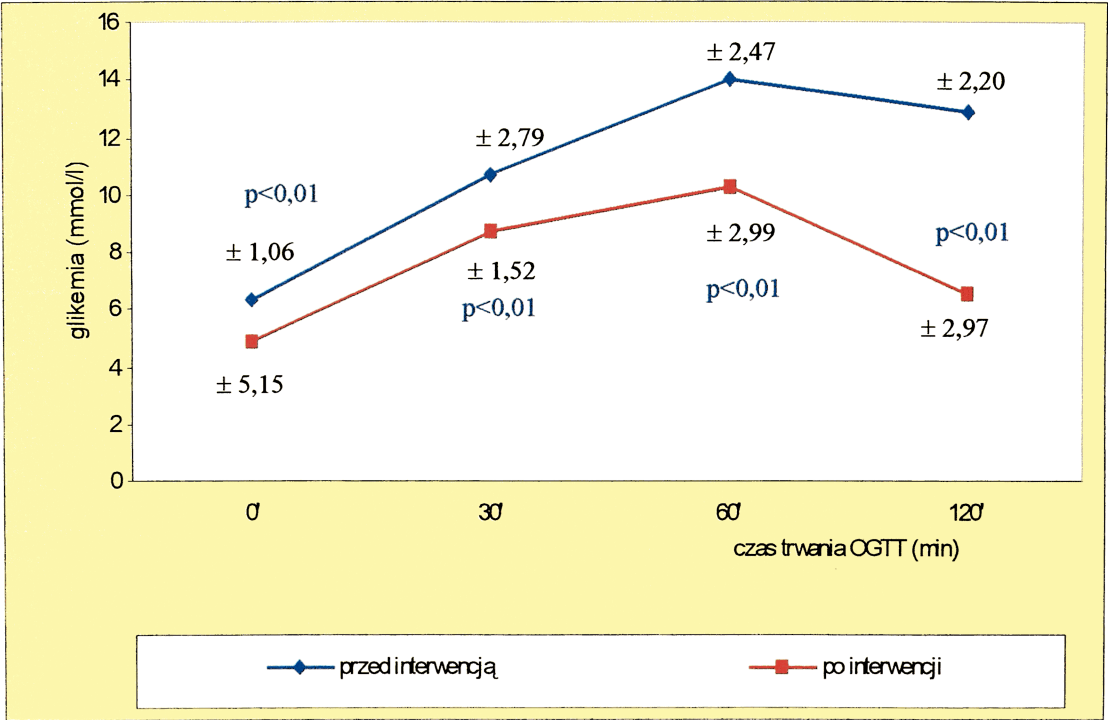
*p<0.05, ** p<0.01

Po ukończeniu interwencji w grupie kobiet stwierdzono zmniejszenie się poziomu glikemii na czczo i w 120 minucie DTTG o odpowiednio 1.46 (SD = 1.12) i 6.32 (SD = 2.81) mmol/l ($p < 0.01$), co stanowiło 21.5 i 49.2% wartości wyjściowej. Poziom insulinemii na czczo i w 120 minucie DTTG zmniejszył się o odpowiednio 5.89 (SD = 5.60) i 51.49 (SD = 49.20) uU/ml ($p < 0.01$), co stanowiło 35.4 i 39.2% wartości wyjściowej. Poziom hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} zmniejszył się o 0.70 (SD = 0.77) ($p < 0.01$), co stanowiło 10.80 % wartości wyjściowej. Pole pod krzywą glikemii w DTTG oraz pole pod krzywą insulinemii w DTTG zmniejszyły się o odpowiednio 439.17 (SD = 265.22) mmol/l x min i 3828.80 (SD = 3942.33) uU/ml x min ($p < 0.01$), co stanowiło 30 i 28.2% wartości wyjściowej (tabela VII).

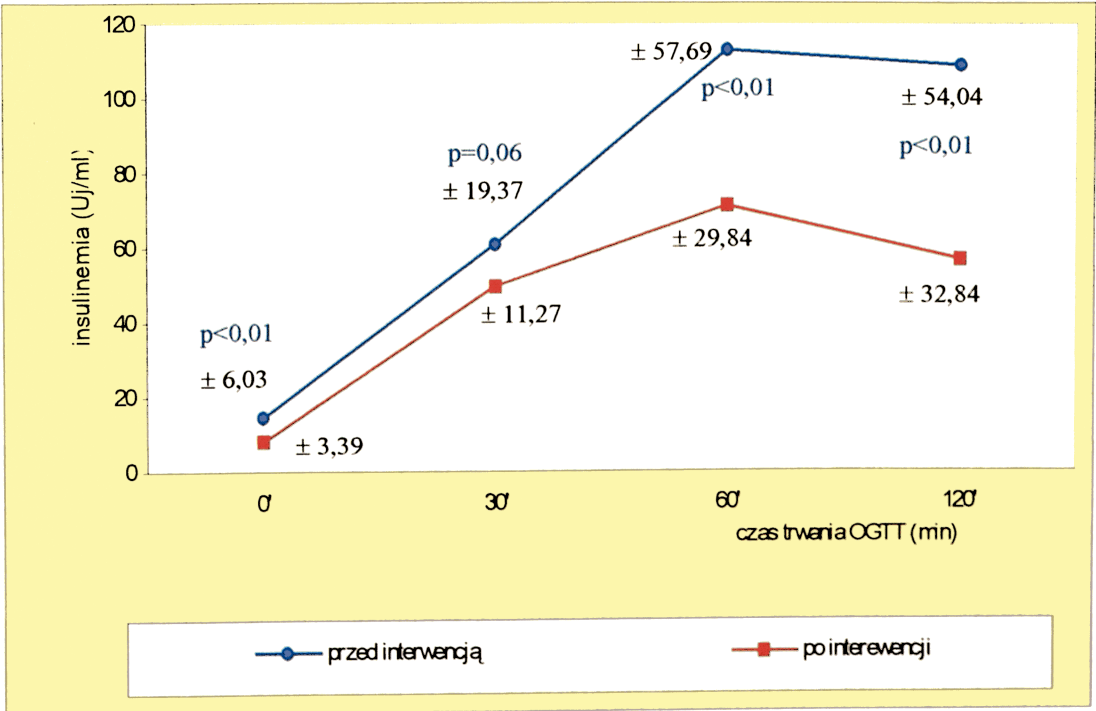
W grupie mężczyzn po ukończeniu interwencji stwierdzono zmniejszenie się poziomu glikemii na czczo i w 120 minucie DTTG o odpowiednio 1.49 (SD = 2.08) ($p < 0.05$) i 5.87 (SD = 2.98) mmol/l ($p < 0.01$), co stanowiło 16 i 41,6% wartości wyjściowej. Poziom insulinemii na czczo i w 120 minucie testu DTTG zmniejszył się o odpowiednio 9.05 (SD = 8.07) i 29.5 (SD = 29.3) uU/ml ($p < 0.01$), co stanowiło 45.2 i 31.3% wartości wyjściowej. Poziomu hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} zmniejszył się o 1.10 (SD = 0.87) ($p < 0.05$), co stanowiło 13.5% wartości wyjściowej. Pole pod krzywą glikemii w DTTG oraz pole pod krzywą insulinemii w DTTG zmniejszyły się o odpowiednio 400.44 (SD = 312.40) mmol/l x min i 2275.27 (SD = 2283.06) uU/ml x min ($p < 0.01$), co stanowiło 23.4 i 29.6% wartości wyjściowej.

Stężenie trójglicerydów i cholesterolu całkowitego zmniejszyło się o odpowiednio 1.44 (SD = 1.3) ($p < 0.01$) i 0.80 (SD = 1.18) mmol/l ($p < 0.05$), co stanowiło 37.3 i 11% wartości wyjściowej (tabela VIII).

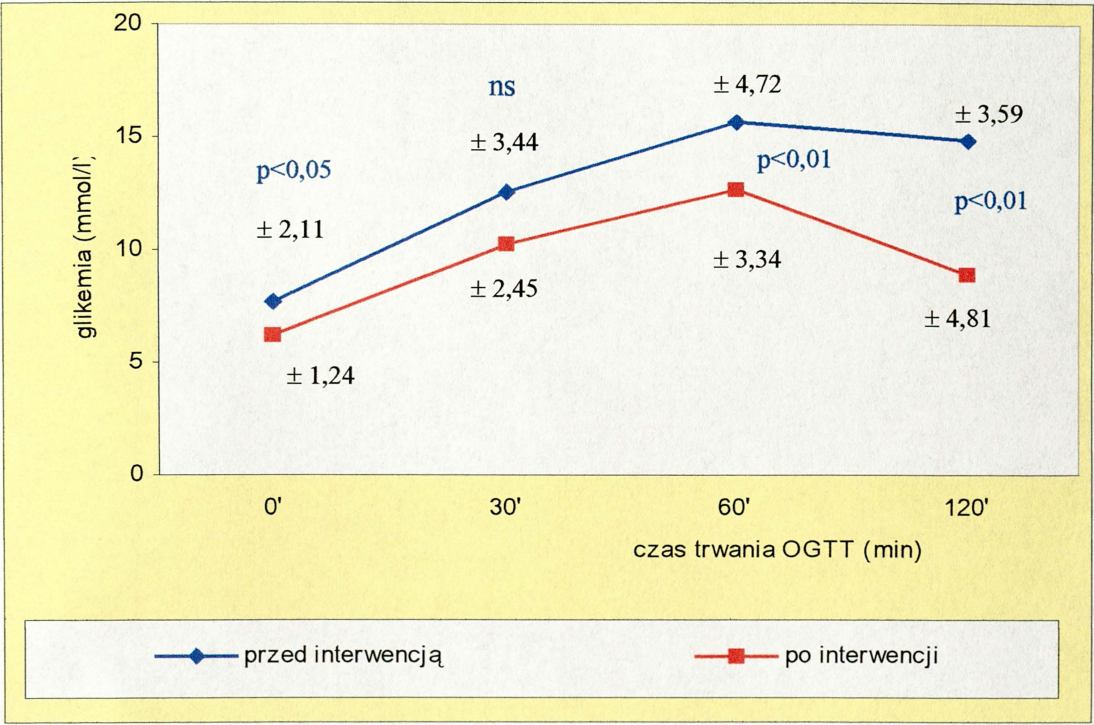
Ryc. 7.
Glikemia w 0', 30', 60' i 120' minucie DTTG przed i po interwencji u kobiet (n=16).



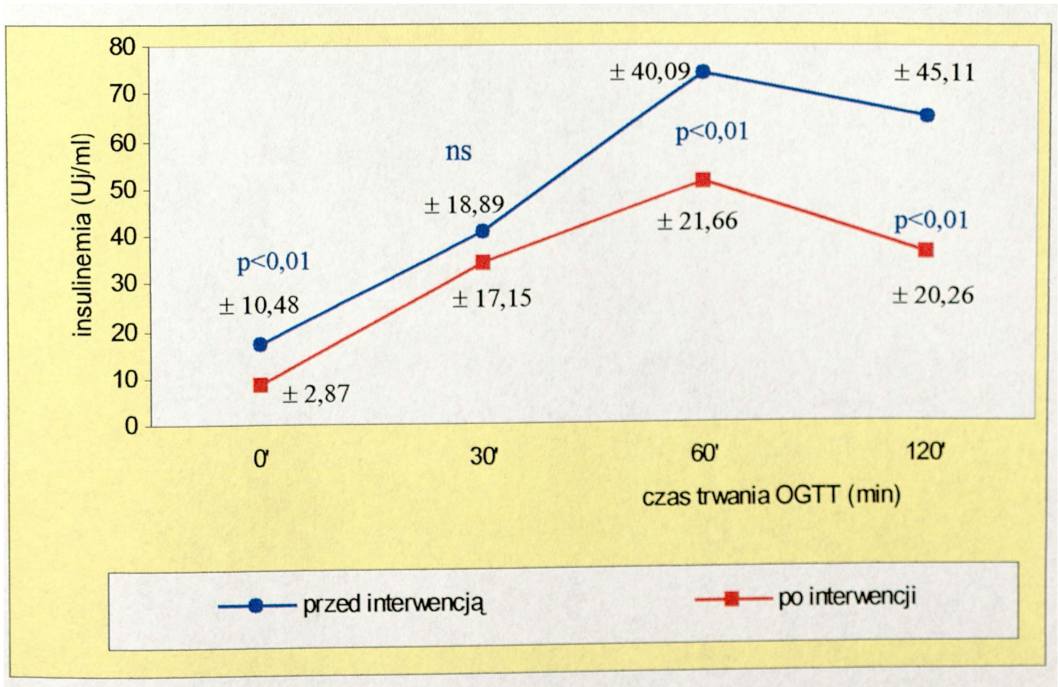
Ryc. 8.
Insulinemia w 0', 30', 60' i 120' minucie DTTG przed i po interwencji u kobiet (n=15).



Ryc. 9.
Glikemia w 0', 30', 60' i 120' minucie DTTG przed i po interwencji u mężczyzn (n=13).



Ryc. 10.
Insulinemia w 0', 30', 60' i 120' minucie DTTG przed i po interwencji u mężczyzn (n=13).



W grupie mężczyzn w porównaniu do grupy kobiet poza większą zmianą stężenia triglicerydów ($p<0.01$) nie stwierdzono innych statystycznie znamiennych zmian wskaźników biochemicznych pomiędzy obiema grupami.

Po zakończonej interwencji w grupie mężczyzn, w porównaniu do grupy kobiet stwierdzano, podobnie jak przed interwencją wyższe średnie wartości poziomu glikemii na czczo ($p<0.01$) i pola pod krzywą glikemii w DTTG ($p<0.05$). Natomiast w grupie kobiet, w porównaniu do grupy mężczyzn po interwencji nadal stwierdzano wyższe wartości pola pod krzywą insulinemii w DTTG ($p<0.01$).

Po ukończeniu interwencji u 13 (45%) pacjentów stwierdzano poziom glikemii powyżej 11.1 mmol/l w 60 lub 120 minucie DTTG. U 9 pacjentów (31%) w 60 lub 120 minucie DTTG stwierdzono glikemię pomiędzy 8.9 a 11.1 mmol/l. U 7 (24%) pacjentów po zakończeniu interwencji nie stwierdzono zaburzeń tolerancji węglowodanów.

Ze względu na niewielką liczebność grupy kobiet i mężczyzn ($n=16$ i $n=13$), oraz brak różnic pomiędzy obiema grupami w stopniu zmian wskaźników antropometrycznych i poza większą zmianą stężenia trójglicerydów ($p<0.01$) w grupie mężczyzn w porównaniu do grupy kobiet braku innych różnic w stopniu zmian badanych wskaźników biochemicznych, analizę korelacji przeprowadzono dla kobiet i mężczyzn razem ($n=29$).

5. Korelacje pomiędzy wskaźnikami biochemicznymi i antropometrycznymi.

W badanej grupie przed podjęciem interwencji stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy insulinemią na czczo a obwodem pasa ($p<0.01$). Zależność pomiędzy polem pod krzywą glikemii a wskaźnikiem WHR nie osiągnęła istotności statystycznej, ale obserwowano silny trend ($r=0.36$) ($p=0.07$). Insulinemia w 120 minucie DTTG oraz pole pod krzywą insulinemii w DTTG były dodatnio skorelowane z tłuszczową masą ciała ($r=0.49$) ($p<0.01$) i ($r=0.47$) ($p<0.05$) oraz ujemnie skorelowane z beztłuszczową masą ciała ($r=-0.49$) ($p<0.01$) i ($r=-0.47$) ($p<0.05$).

Poziom triglicerydów wykazywał istotną statystycznie dodatnią korelację ze wskaźnikiem WHR ($r=0.53$) ($p<0.01$), natomiast poziom cholesterolu HDL był ujemnie skorelowany z masą ciała ($r=-0.60$) ($p<0.01$).

Po zakończeniu interwencji stwierdzano dodatnią korelację pomiędzy polem pod krzywą glikemii w DTTG a wskaźnikiem WHR ($r=0.38$) ($p<0.05$). Po interwencji stwierdzono również dodatnią korelację między polem pod krzywą insulinemii w DTTG a tłuszczową masą ciała ($r=0.47$) ($p<0.01$) oraz ujemną korelację z beztłuszczową masą ciała ($r=-0.46$) ($p<0.05$).

Stężenie cholesterolu HDL po interwencji wykazywało ujemną korelację z masą ciała ($r=-0.53$) i ujemną korelację ze wskaźnikiem WHR ($r=-0.38$) ($p<0.05$).

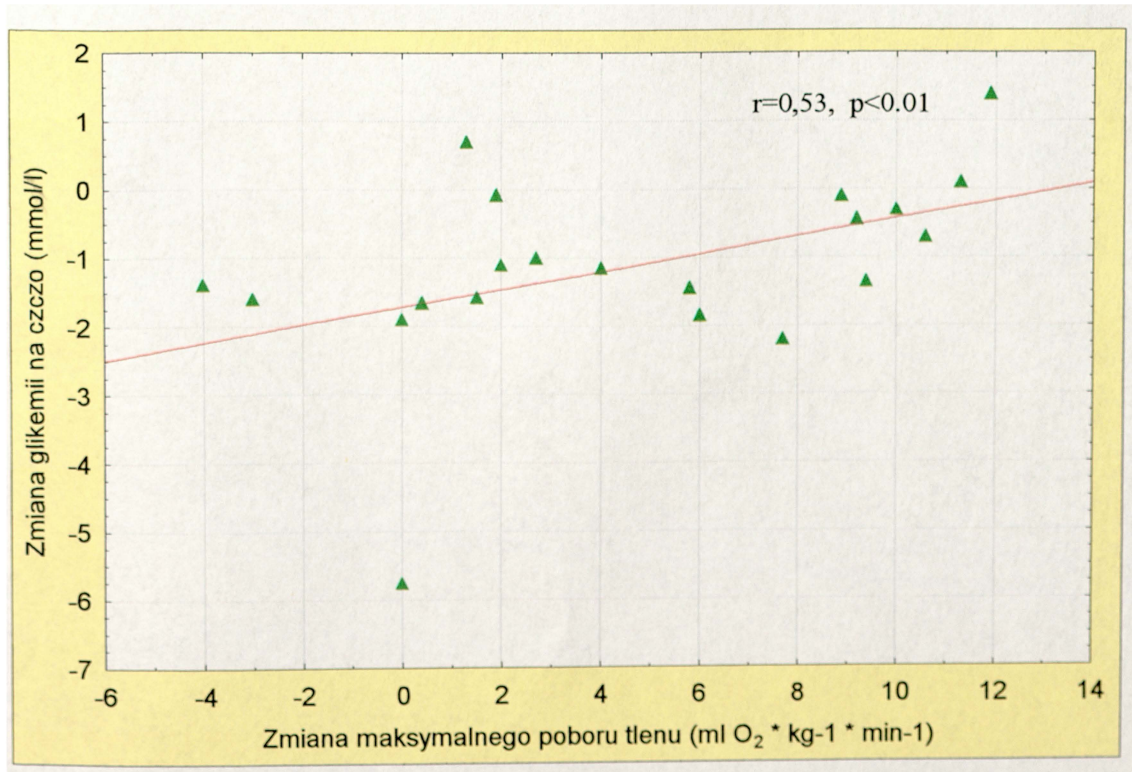
W badanych korelacjach pomiędzy stopniem zmiany wskaźników antropometrycznych a stopniem zmiany parametrów biochemicznych stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy zmniejszeniem się obwodu pasa a zmniejszeniem się insuliny na czczo ($r=0.38$) ($p<0.05$), oraz dodatnią korelację pomiędzy zmniejszeniem się wskaźnika WHR a obniżeniem się stężenia cholesterolu LDL ($r=0.40$) ($p<0.05$).

6. Korelacje pomiędzy współczynnikiem maksymalnego poboru tlenu ($VO_2 \text{ max}$) a wskaźnikami biochemicznymi.

W analizie korelacji pomiędzy współczynnikiem maksymalnego poboru tlenu a wskaźnikami biochemicznymi przed i po interwencji stwierdzono po ukończeniu interwencji ujemną zależność pomiędzy współczynnikiem maksymalnego poboru tlenu a poziomem insulinemii w 120 minucie DTTG ($r=-0.44$), (0.05). Analiza korelacji zmiany współczynnika maksymalnego poboru tlenu ze zmianami badanych wskaźników biochemicznych wykazała dodatnią korelację pomiędzy zmianą współczynnika maksymalnego poboru tlenu a zmianą glikemii na czczo ($r=0.53$), ($p<0.01$).

Ryc. 11.

Korelacja pomiędzy zmianą maksymalnego poboru tlenu a zmianą glikemii na czczo ($n = 22$).



7. Korelacje pomiędzy dystrybucją tkanki tłuszczowej brzusznej oceniana techniką NMR a wskaźnikami antropometrycznymi

W badanej grupie przed interwencją stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy objętością tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej a wskaźnikiem BMI ($r=0.56$) ($p<0.01$), obwodem pasa ($r=0.40$) ($p<0.05$), całkowitą ilością tłuszczowej masy ciała ($r=0.64$) oraz ujemną korelację z całkowitą ilością beztłuszczowej masy ciała ($r=-0.64$) ($p<0.01$). Po zakończeniu interwencji stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy objętością tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej a masą ciała ($r=0.41$) ($p<0.05$), wskaźnikiem BMI ($r=0.67$) ($p<0.01$), obwodem pasa ($r=0.42$) ($p<0.05$), całkowitą ilością tłuszczowej masy ciała ($r=0.57$), oraz ujemną korelację z całkowitą ilością beztłuszczowej masy ciała ($r=-0.56$) ($p<0.01$).

Objętość tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej przed i po interwencji była dodatnio skorelowana z masą ciała ($r=0.81$) i ($r=0.77$) ($p<0.01$), wskaźnikiem BMI ($r=0.44$) i ($r=0.49$) ($p<0.01$), obwodem pasa ($r=0.80$) i ($r=0.85$) ($p<0.01$) oraz ze wskaźnikiem WHR ($r=0.73$) i ($r=0.80$) ($p<0.01$).

Całkowita objętość tkanki tłuszczowej brzusznej przed i po interwencji dodatnio korelowała z masą ciała ($r=0.75$) i ($r=0.72$), ze wskaźnikiem BMI ($r=0.67$) i ($r=0.74$) i z obwodem pasa ($r=0.81$) i ($r=0.79$) ($p<0.01$). Po interwencji stwierdzano również dodatnią korelację pomiędzy całkowitą objętością tkanki tłuszczowej brzusznej a wskaźnikiem WHR ($r=0.42$) ($p<0.01$). Iloraz tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej przed i po interwencji był dodatnio skorelowany z masą ciała ($r=0.42$) i ($r=0.39$) ($p<0.05$), ze wskaźnikiem WHR ($r=0.76$) i ($r=0.65$) ($p<0.01$), natomiast po interwencji stwierdzano dodatnia korelację z obwodem pasa ($r=0.39$) ($p<0.05$).

Tabela IX przedstawia korelacje zmian dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej ze zmianami wskaźników antropometrycznych przed i po interwencji.

Tab. IX.
Korelacje zmian (Δ) objętości tkanki tłuszczowej podskórnej (OBJ POD), trzewnej (OBJ TRZ), objętości tkanki tłuszczowej brzusznej (OBJ SUM) oraz ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) ze zmianami (Δ) masy ciała (MASA), wskaźnika BMI (BMI), obwodu pasa (PAS), wskaźnika WHR (WHR), tłuszczowej masy ciała (TBF%) oraz beztłuszczowej masy ciała (LBM%) ($n=29$).

	Δ OBJ PODSK	Δ OBJ TRZ	Δ SUM OBJ	Δ ILO OBJ
Δ MASA (kg)	0,20	0,48**	0,47**	0,13
Δ BMI (kg/m ²)	0,19	0,40*	0,40*	0,06
Δ PAS (cm)	0,39*	0,34	0,43*	-0,07
Δ WHR	0,46*	0,37*	0,48**	-0,17
Δ TBF%	0,27	0,32	0,32	-0,02
Δ LBM%	-0,17	-0,24	-0,23	0,04

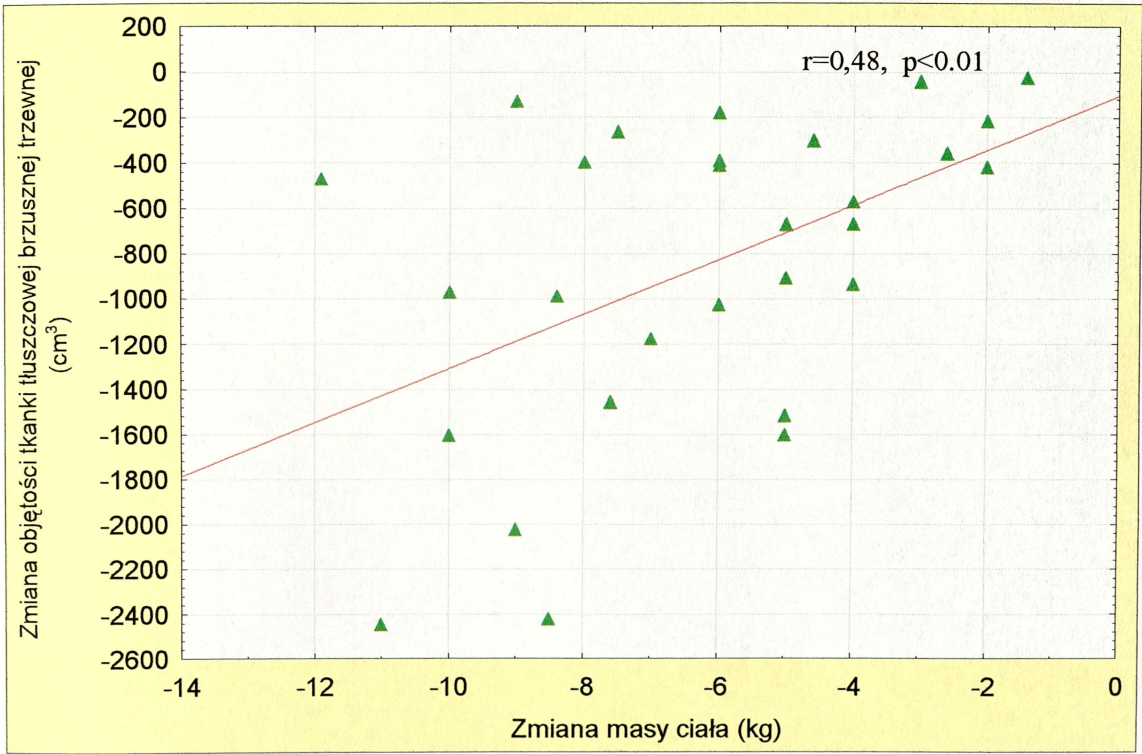
* $p<0.05$, ** $p<0.01$

W badanej grupie stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy zmianą masy ciała ($p<0.01$) i wskaźnika BMI ($p<0.05$) a zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i objętością tkanki tłuszczowej brzusznej.

Zmiana obwodu pasa była dodatnio skorelowane ze zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej i objętością tkanki tłuszczowej brzusznej ($p<0.05$). Zmiana wskaźnika WHR była dodatnio skorelowana ze zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej i trzewnej ($p<0.05$) oraz ze zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej ($p<0.01$).

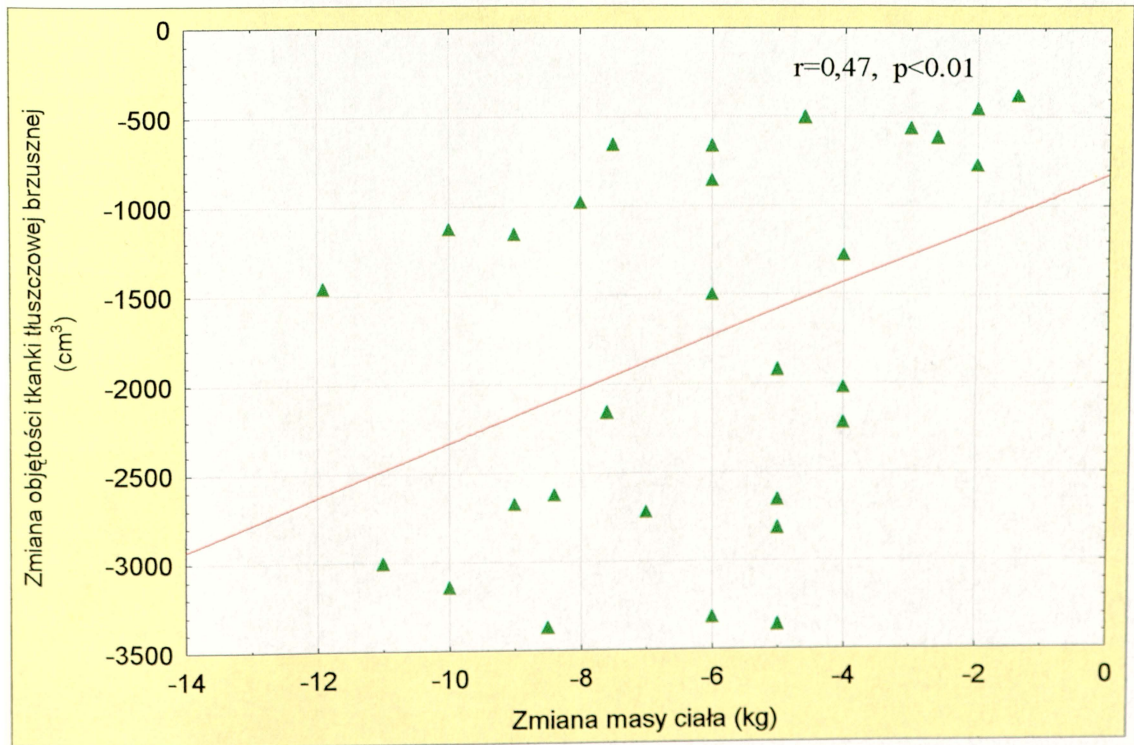
Ryc. 12.

Korelacja pomiędzy zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej a zmianą masy ciała.



Ryc. 13.

Korelacja pomiędzy zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej a zmianą masy ciała.



8. Korelacje pomiędzy dystrybucją tkanki tłuszczowej brzusznej ocenianą techniką NMR a współczynnikiem maksymalnego poboru tlenu ($\text{VO}_2 \text{ max}$).

W badanej grupie przed i po interwencji stwierdzono ujemną korelację pomiędzy objętością tkanki tłuszczowej brzusznej a współczynnikiem maksymalnego poboru tlenu ($r=-0.43$) i ($r=-0.44$) ($p<0.05$).

Analiza korelacji pomiędzy zmianami współczynnika maksymalnego poboru tlenu a zmianami dystrybucji tkanki tłuszczowej nie wykazała istotnych statystycznie związków.

9. Korelacje pomiędzy dystrybucją tkanki tłuszczowej brzusznej ocenianą techniką NMR a wybranymi wskaźnikami biochemicznymi

Korelacje pomiędzy wskaźnikami dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej a wybranymi wskaźnikami biochemicznymi przed i po interwencji przedstawia tabela X.

Tab. X.

Korelacje objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), trzewnej (OBJ TRZ), objętości tkanki tłuszczowej brzusznej (SUM OBJ) oraz ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) z glikemią (GLIK) i insulinemią (INS) w 0' i 120' minucie DTTG, poziomem trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (CHOL), cholesterolu frakcji HDL (CHOL HDL), cholesterolu frakcji LDL (CHOL LDL), hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} (HbA_{1c}%), polem pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) i polem pod krzywą insulinemii w DTTG (POLE INS) przed (1) i po (2) interwencji (n=29).

	OBJ POD (cm ³)		OBJ TRZ (cm ³)		SUM OBJ (cm ³)		ILO OBJ (cm ³)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
GLIK 0 (mmol/l)	-0,29	-0,20	0,26	0,23	-0,03	0,00	0,39*	0,37*
GLI 120 (mmol/l)	-0,20	-0,23	0,00	0,22	-0,21	0,04	0,13	0,36
INS 0 (uU/ml) (n=28)	0,43*	0,19	0,18	0,23	0,42*	0,24	-0,10	-0,04
INS 120 (uU/ml) (n=28)	0,19	0,13	-0,25	0,07	0,06	0,16	-0,37	-0,05
TG (mmol/l)	-0,21	0,29	0,36†	0,31	0,09	0,31	0,42*	-0,03
CHOL (mmol/l)	-0,17	0,05	-0,03	-0,28	-0,18	-0,16	0,01	-0,14
CHOL HDL (mmol/l)	0,04	-0,02	-0,42*	-0,47**	-0,31	-0,27	-0,34	-0,31
CHOL LDL (mmol/l)	-0,04	-0,02	-0,16	-0,30	-0,16	-0,20	-0,20	-0,36
HbA_{1c}%	-0,13	-0,04	0,15	-0,09	-0,02	-0,07	0,29	0,10
POLE GLI (mmol/l x min)	-0,09	-0,30	0,13	0,19	-0,02	-0,06	0,24	0,40*
POLE INS (uU/ml x min) (n=28)	0,35***	0,32	-0,08	-0,01	0,23	0,21	-0,31	-0,36

*p<0.05, ** p<0.01, † p=0.06

W badanej grupie przed interwencją stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy objętością tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej a insulinemią na czczo (p<0.05). Dodatnia korelacja pomiędzy objętością tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej a polem pod krzywą insulinemii w DTTG nie osiągnęła istotności statystycznej, ale obserwowano silny trend (p=0.06). Stwierdzono również dodatnią korelację pomiędzy objętością tkanki tłuszczowej brzusznej a insulinemią na czczo (p<0.05).

Zarówno przed jak i po interwencji stwierdzano dodatnią korelację pomiędzy ilorazem objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej a glikemią na czczo ($p < 0.05$). Po interwencji iloraz objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej był dodatnio skorelowany z polem pod krzywą glikemii w DTTG ($p < 0.05$). Przed interwencją iloraz objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej wykazywał dodatnią korelację z poziomem trójglicerydów ($p < 0.05$). Dodatnia korelacja pomiędzy objętością tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej a poziomem trójglicerydów nie osiągnęła istotności statystycznej, ale obserwowano silny trend ($p = 0.06$).

Zarówno przed jak i po interwencji objętość tkanki tłuszczowej trzewnej była ujemnie skorelowana ze stężeniem cholesterolu HDL ($p < 0.05$), ($p < 0.01$).

Korelacje pomiędzy zmianami dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej a wybranymi wskaźnikami biochemicznymi przed i po interwencji przedstawia tabela XI.

Tab. XI.

Korelacje zmian (Δ) objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), trzewnej (OBJ TRZ), objętości tkanki tłuszczowej brzusznej (OBJ SUM) oraz ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) ze zmianami (Δ) glikemii (GLIK) i insulinemii (INS) w 0' i 120' minucie DTTG, zmianami (Δ) poziomu trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (CHOL), cholesterolu frakcji HDL (CHOL HDL), cholesterolu frakcji LDL (CHOL LDL), hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} (HbA_{1c}%), pola pod krzywą glikemii W DTTG (POLE GLI) oraz pola pod krzywą insulinemii w DTTG (POLE INS) przed (1) i po (2) interwencji (n=29).

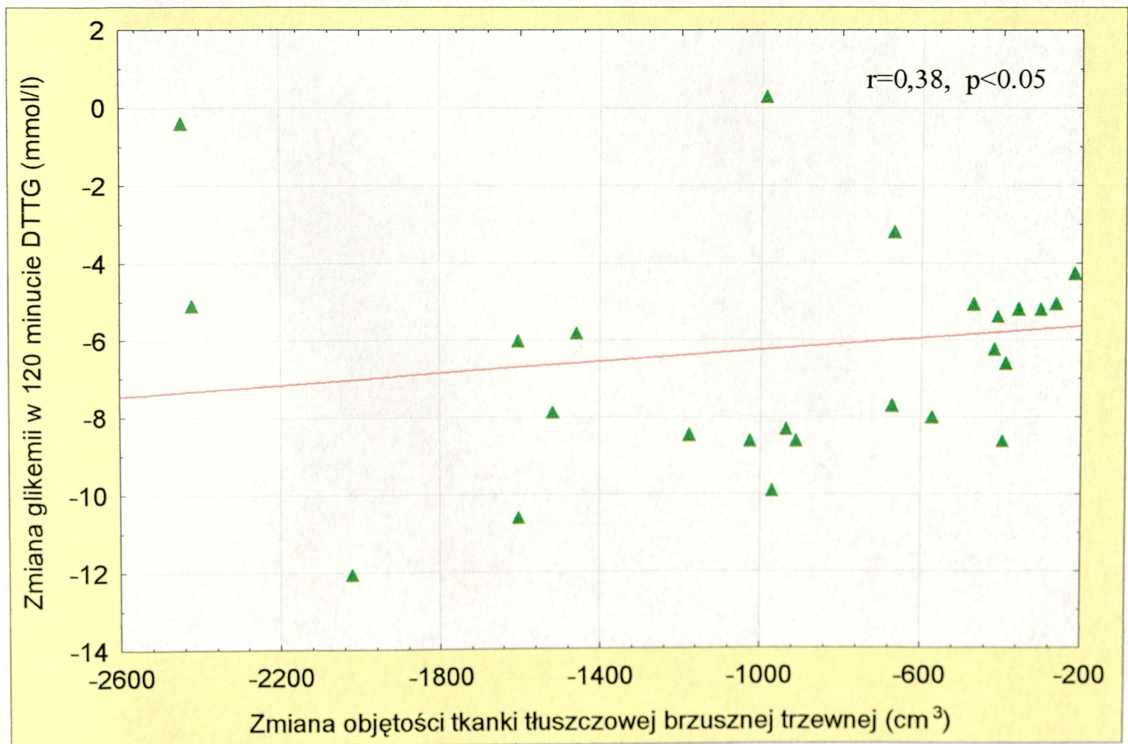
Zmienne	Δ OBJ POD	Δ OBJ TRZ	Δ SUM OBJ	Δ ILO OBJ
Δ GLIK 0 (mmol/l)	-0,02	0,02	0,05	-0,11
Δ GLI 120 (mmol/l)	0,29	0,38*	0,35†	0,47**
Δ INS 0 (uU/ml) (n=28)	0,27	0,33†††	0,31	0,02
Δ INS 120 (uU/ml) (n=28)	-0,02	-0,04	-0,08	-0,06
Δ TG (mmol/l)	-0,25	0,00	-0,09	-0,09
Δ CHOL (mmol/l)	-0,13	-0,09	-0,13	-0,25
Δ CHOL HDL (mmol/l)	-0,12	0,07	-0,06	0,03
Δ CHOL LDL (mmol/l)	0,05	-0,09	-0,05	-0,27
HbA _{1c} %	-0,15	0,24	0,11	0,15
Δ POLE GLI (mmol/l x min)	0,19	0,39*	0,34††	0,38*
Δ POLE INS (uU/ml x min) (n=28)	0,02	0,03	-0,05	0,02

*p<0.05, ** p<0.01, † p=0.06, †† p=0.07, ††† p=0.08

W badanej grupie stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej a poziomem glikemii w 120 minucie DTTG oraz z polem pod krzywą glikemii w DTTG (p<0.05). Dodatnia korelacja pomiędzy zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej a zmianą insulinemii na czczo, nie osiągnęła istotności statystycznej, zaobserwowano jednak silny trend (p=0.08). Stwierdzono również dodatnią

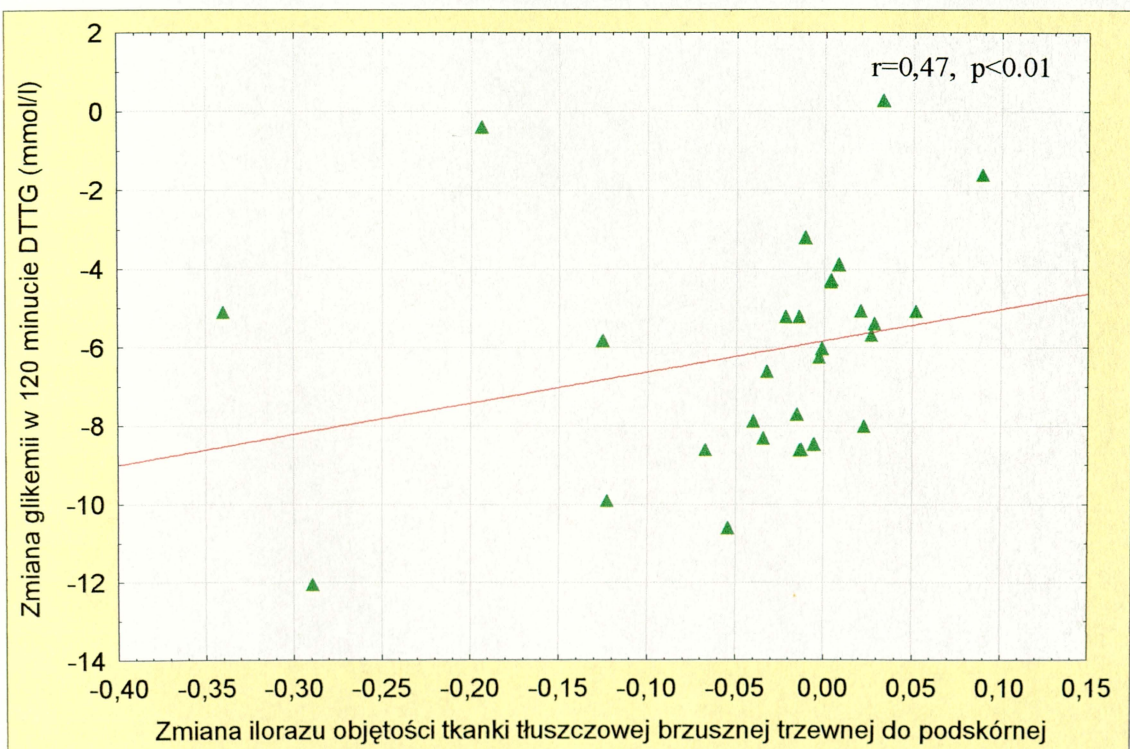
korelację pomiędzy zmianą ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej a zmianą glikemii w 120 minucie DTTG ($p=0.01$) i ze zmianą pola pod krzywą glikemii w DTTG ($p<0.05$). Dodatnia korelacja pomiędzy objętością tkanki tłuszczowej brzusznej a glikemią w 120 minucie DTTG i polem pod krzywą glikemii w DTTG nie osiągnęła istotności statystycznej, ale obserwowano silny trend ($p=0.06$) i ($p=0.07$) (tabela XI, ryciny 14, 15, 16, 17).

Ryc. 14.
Korelacja pomiędzy zmianą glikemii w 120 minucie DTTG a zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej.



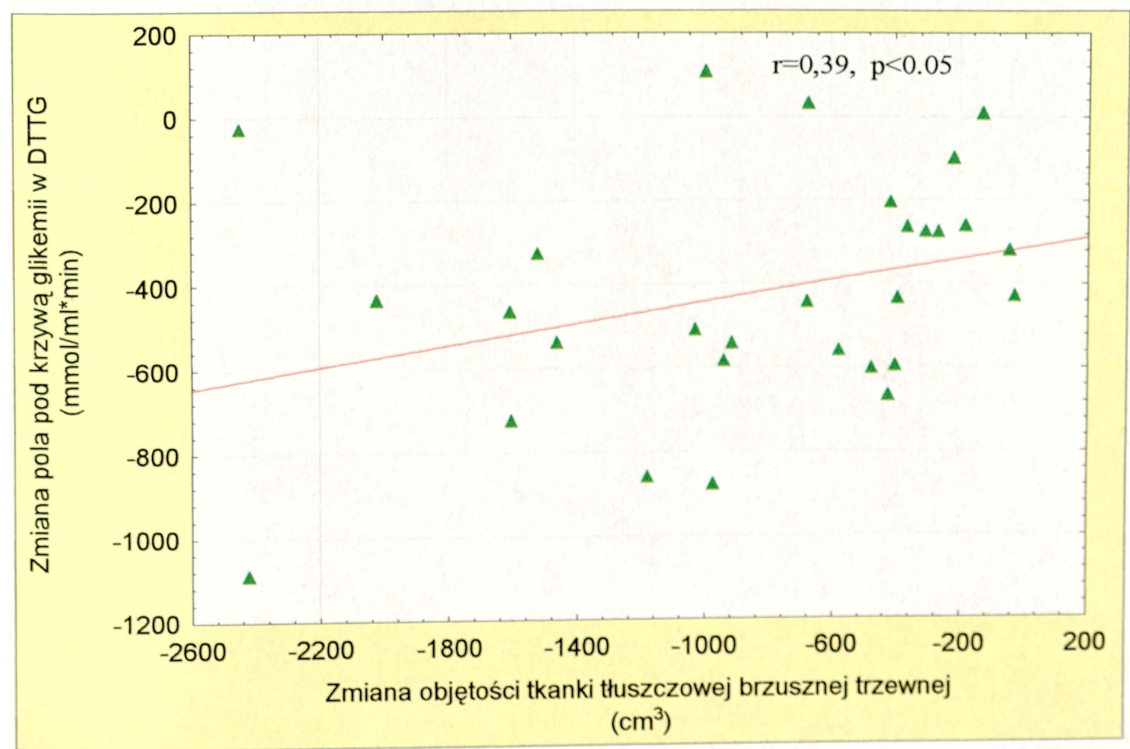
Ryc. 15.

Korelacja pomiędzy zmianą glikemii w 120 minucie DTTG a zmianą ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej.

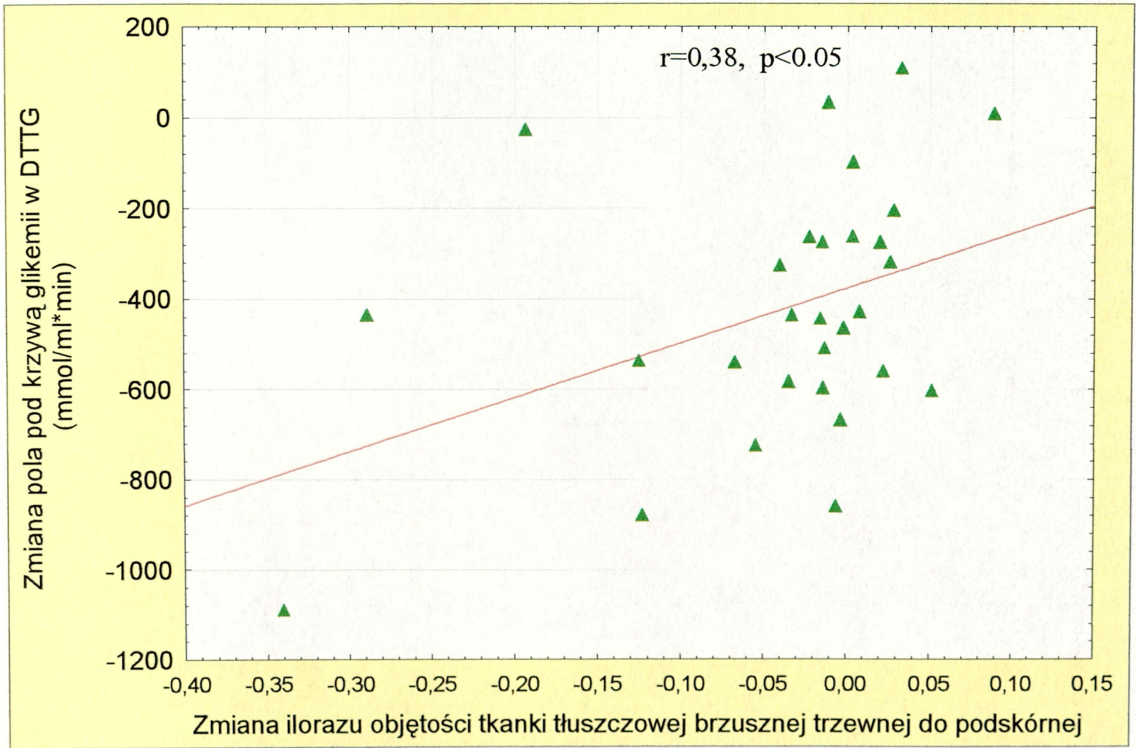


Ryc. 16.

Korelacja pomiędzy zmianą pola pod krzywą glikemii w DTTG a zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej.



Ryc. 17.
Korelacja pomiędzy zmianą pola pod krzywą glikemii w DTTG a zmianą ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej.



10. Modele analizy regresji związku pomiędzy zmianą pola glikemii w DTTG ze zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i zmianą ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej.

W celu sprawdzenia, czy wykazane wcześniej związki zmian pola pod krzywą glikemii w DTTG ze :

- 1. zmianami ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej,
 - 2. zmianami objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej
- były niezależne od wpływu zmiany masy ciała, zmiany tłuszczowej masy ciała oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej obliczono współczynniki korelacji cząstkowej, które zamieszczono w tabeli XII.

Tab. XII.

Współczynniki korelacji prostej zmian (Δ) pola pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) ze zmianami objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej (OBJ TRZ) oraz zmianami ilorazu objętości tkanki tłuszczowej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) oraz korelacje cząstkowe uwzględniające wpływ zmian (Δ) masy ciała (MASA), zmian tłuszczowej masy ciała (TBF%) oraz zmian objętości tkanki tłuszczowej podskórnej (OBJ POD) ($n=28$).

	Δ OBJ TRZ (cm ³)	Δ ILO OBJ
Korelacja prosta z Δ POLE GLI (mmol/l x min)	0,50 **	0,54 **
Korelacja cząstkowa z Δ POLE GLI (mmol/l x min) po uwzględnieniu zmian:		
Δ MASA (kg)	0,46**	0,51 **
Δ TBF%	0,49 **	0,53**
Δ OBJ POD (cm ³)	0,50**	0,56 **

** $p<0.01$

Korelacje cząstkowe zmian pola pod krzywą glikemii w DTTG ze zmianami objętości tkanki tłuszczowej trzewnej oraz ze zmianami ilorazu tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej pozostały znamienne statystycznie po wykluczeniu wpływu zmian masy ciała, zmian tłuszczowej masy ciała oraz zmian objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej. Ich wartości były bardzo bliskie wartościom zwykłych korelacji, co pozwala twierdzić, że

związki zmian pola pod krzywą glikemii w DTTG ze zmianami objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej oraz ze zmianami ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej były niezależne od zmian masy ciała, zmian tłuszczowej masy ciała oraz zmian objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej ($p<0.01$).

Następnie oceniono łączny wpływ płci, wieku, zmiany masy ciała, zmiany tłuszczowej masy ciała oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej na zmiany pola pod krzywą glikemii w DTTG w oparciu o modele uwzględniające wszystkie te zmienne. Ponadto w pierwszym podejściu do modelu włączano zmiany ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (Tabele XIII i XIV), a w drugim zmiany objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej (Tabele XV i XVI).

W tabeli XIII zaprezentowano wyniki analizy pełnego modelu, czyli uwzględniającego wszystkie zmienne. Ponieważ wartość p dla modelu nie była istotna statystycznie ($p=0,09$), usunięto z niego wiek jako zmienną wnoszącą najmniej dodatkowych informacji. Wyniki powtórnej analizy zamieszczono w tabeli XIV. Model uwzględniający wszystkie wymienione w niej zmienne był istotny ($p<0,05$). Ponieważ jedynie współczynnik regresji dla zmiany ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej do podskórnej jest istotny ($p=0,00$), to upoważnia to do stwierdzenia, że spośród rozważanych zmiennych właśnie zmianę ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej do podskórnej, związaną z przeprowadzoną interwencją można uznać za najsilniejszy predyktor zmian pola pod krzywą glikemii w DTTG.

Tab. XIII.

Związek zmian (Δ) pola pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) ze zmianami ilorazu objętości tkanki tłuszczowej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) z uwzględnieniem płci (PŁEĆ), wieku (WIEK), zmiany masy ciała (MASA), zmiany tłuszczowej masy ciała (TBF%) oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD) ($n=28$).

Zmienna zależna	Zmienne niezależne	Współczynnik regresji	Błąd standardowy	Wartość p (prawdopodobieństwo testowe p)
Δ POLE GLI (mmo/l x min)				
	Δ ILO OBJ	2041,42	611,37	($p<0,01$)
	PŁEĆ (M/K)	-88,71	102,19	(ns)
	WIEK	-4,83	8,88	(ns)
	Δ MASA (kg)	21,94	23,11	(ns)
	Δ TBF%	-27,74	21,93	(ns)
	Δ OBJ POD	0,08	0,09	(ns)
	Wyraz wolny	86,66	478,27	(ns)

Współczynnik determinacji $R^2=0,38$ $p=0,09$



Tab. XIV

Związek zmian (Δ) pola pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) ze zmianami ilorazu objętości tkanki tłuszczowej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) z uwzględnieniem płci (PŁEĆ), zmiany masy ciała (MASA), zmiany tłuszczowej masy ciała (TBF%) oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD) (n=28).

Zmienna zależna	Zmienne niezależne	Współczynnik regresji	Błąd standardowy	Wartość p (prawdopodobieństwo testowe p)
Δ POLE GLI (mmo/l x min)				
	Δ ILO OBJ	1955,91	581,22	(p<0,01)
	PŁEĆ (M/K)	-91,90	100,37	(ns)
	ΔMASA (kg)	20,77	22,64	(ns)
	Δ TBF%	-23,46	20,14	(ns)
	Δ OBJ POD cm³)	0,07	0,08	(ns)
	Wyraz wolny	-150,93	190,52	(ns)

Współczynnik determinacji $R^2=0,37$ p<0,05

Podobnie jak w modelu uwzględniającym zmiany ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej tak i w modelu rozważającym zmiany objętości tkanki tłuszczowej trzewnej z kompletem pozostałych zmiennych wartość p nie była znamienna statystycznie (p=0,16) (tabela XV). Dopiero poprawiony model, nie uwzględniający wieku badanych, zmian masy ciała i zmian tłuszczowej masy ciała jako zmiennych nie wnoszących wiele do pełnego modelu (usuwając je tłumaczymy jedynie o 3 punkty procentowe mniej zmienności pola glikemii), okazał się istotny (p<0,03), (tabela XVI).
Prezentowane w tabeli XVI wyniki wskazują na zmianę objętości tkanki tłuszczowej trzewnej jako zmienną najsilniej związaną ze zmianą pola glikemii (p<0,01).

Tab. XV.

Związek zmian (Δ) pola pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) ze zmianami objętości tkanki tłuszczowej trzewnej (OBJ TRZ) z uwzględnieniem płci (PŁEĆ), wieku (WIEK), zmiany masy ciała (MASA), zmiany tłuszczowej masy ciała (TBF%) oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD) (n=28).

Zmienna zależna	Zmienne niezależne	Współczynnik regresji	Błąd standardowy	Wartość p (prawdopodobieństwo testowe p)
Δ POLE GLI (mmo/l x min)				
	Δ ILO OBJ	0,33	0,11	(p<0,01)
	PŁEĆ (M/K)	-157,18	115,57	ns
	WIEK	-4,31	9,25	ns
	Δ MASA (kg)	9,78	24,23	ns
	Δ TBF%	-21,62	22,33	ns
	Δ OBJ POD (cm ³)	-0,10	0,10	ns
	Wyraz wolny	151,45	510,02	ns

Współczynnik determinacji $R^2=0,33$ p=0,16

Tab. XVI.

Związek zmian pola glikemii ze zmianami objętości tkanki tłuszczowej trzewnej z uwzględnieniem płci, zmiany TBF% oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej podskórnej (n=28).

Zmienna zależna	Zmienne niezależne	Współczynnik regresji	Błąd standardowy	Wartość p (prawdopodobieństwo testowe p)
Δ POLE GLI (mmo/l x min)				
	Δ OBJ TRZ (cm ³)	0,28	0,09	(p<0,01)
	PŁEĆ (M/K)	-130,10	106,01	ns
	Δ OBJ POD (cm ³)	-0,09	0,09	ns
	Wyraz wolny	-88,45	187,59	ns

Współczynnik determinacji $R^2=0,30$ p<0,03

V. OMÓWIENIE WYNIKÓW

Cukrzyca typu 2 staje się jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych współczesnej cywilizacji. Ponad 80% pacjentów z cukrzycą typu drugiego jest otyłych.

Ze względu na skalę zjawiska oraz ryzyko powikłań cukrzycy, konieczne jest wczesne rozpoznawanie choroby, umiejętne jej leczenie oraz zapobieganie u osób ze zwiększonym ryzykiem zachorowania (128).

Podstawową metodą leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej skojarzonej z otyłością jest redukcja masy ciała. Zwraca się szczególną uwagę na znaczenie synergistycznego działania diety i wysiłku fizycznego w leczeniu cukrzycy (129, 41, 103, 116).

Liczne badania podkreślają udział brzusznej dystrybucji tkanki tłuszczowej, w tym szczególnie tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej w rozwoju zaburzeń metabolicznych prowadzących w konsekwencji do cukrzycy (35, 18).

Niewiele jednak wiadomo, jak w nowo rozpoznanej cukrzycy redukcja masy ciała indukowana dietą i wysiłkiem fizycznym wpływa na zmianę dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i podskórnej, oraz w jaki sposób zmiany te wywierają wpływ na parametry metaboliczne.

W przedstawionej pracy u 29 pacjentów (16 kobiet i 13 mężczyzn) z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 zbadano wpływ 12 tygodniowej interwencji opartej na leczeniu dietetycznym i zwiększonej aktywności fizycznej na zmianę dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej i wybrane wskaźniki gospodarki węglowodanowej i lipidowej.

W wyniku przeprowadzonej interwencji uzyskano 7% redukcję masy ciała oraz wzrost maksymalnego poboru tlenu o 22,3%. Stopień redukcji masy ciała był taki sam u mężczyzn jak i u kobiet, co nie potwierdziło wcześniejszych doniesień Despres o preferencyjnej redukcji masy ciała u mężczyzn w porównaniu do kobiet (33), natomiast obserwacja ta była zgodna z wynikami Leenena i Goodpastera (78, 50).

Redukcji masy ciała towarzyszyło zmniejszenie się tłuszczowej masy ciała o 14% u kobiet i o 17% u mężczyzn i wzrost beztłuszczowej masy ciała o 8% u kobiet i 4% mężczyzn. Podobnie, zmniejszenie tłuszczowej masy ciała bez redukcji beztłuszczowej masy ciała wykazał Rice (103) w grupie pacjentów leczonych dietą i wysiłkiem fizycznym, natomiast w grupie leczonej samą dietą obserwował on podobnie jak Goodpaster niekorzystne zmniejszenie się beztłuszczowej masy ciała (103, 50). Znaczenie wysiłku fizycznego w zachowaniu stałej beztłuszczowej masy ciała potwierdziły również badania redukcji masy

ciała uzyskiwanej poprzez zwiększenie aktywności fizycznej prowadzone u otyłych osób z i bez zaburzeń tolerancji węglowodanów (36, 33, 116, 80).

W przedstawianym opracowaniu redukcji masy ciała towarzyszyło zmniejszenie objętości tkanki tłuszczowej brzusznej o 12,4%. Objętość tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej uległa zmniejszeniu o 13,6% u kobiet i o 15,5% u mężczyzn, podskórnej o 11% u kobiet i o 10% u mężczyzn. Stopień redukcji tkanki tłuszczowej brzusznej, i tkanki tłuszczowej trzewnej wykazywał dodatnią korelację z całkowitą redukcją masy ciała. Mężczyźni, przed i po badaniu mieli większą objętość tkanki trzewnej, u mężczyzn też stwierdzono preferencyjną redukcję tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej w porównaniu do podskórnej. Związek pomiędzy stopniem redukcji tkanki tłuszczowej trzewnej a zmianą masy ciała obserwowali w swych badaniach Fujioka, Despres i Stallone (47, 36, 118). W większości znanych prac badających zmianę dystrybucji tkanki tłuszczowej uzyskiwano znacznie większą redukcję masy ciała, często za pomocą diet o bardzo niskiej wartości energetycznej i proporcjonalnie większą procentową redukcję tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i podskórnej (50, 136, 137, 138). Należy podkreślić, że założeniem przedstawionego opracowania była zmiana stylu życia pacjentów poprzez zmianę nawyków żywieniowych i zwiększenie aktywności fizycznej oraz niewielka redukcja masy ciała, możliwa do osiągnięcia w warunkach ambulatoryjnych. Co interesujące Markovic w podobnej pod względem antropometrycznym grupie pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 uzyskała taką samą redukcję tkanki tłuszczowej brzusznej (12%), przy podobnej redukcji masy ciała 6.3 kg (SD = 0.4) (89). U mężczyzn w badaniach oceniających dystrybucję tkanki tłuszczowej brzusznej towarzyszącą redukcji masy ciała stwierdzano preferencyjną redukcję tkanki tłuszczowej trzewnej (78, 50, 137), podczas gdy u kobiet obserwowano zarówno większą redukcję tkanki tłuszczowej trzewnej (137), taką samą redukcję tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej (118), jak i redukcję jedynie tkanki tłuszczowej podskórnej (36). Preferencyjna redukcja tkanki tłuszczowej trzewnej tłumaczona jest większą aktywnością lipolityczną tej tkanki w porównaniu do tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej. Mechanizm, który prowadzi do większej redukcji tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej w porównaniu do tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej nie jest do końca wyjaśniony, jakkolwiek badania *in vitro* adipocytów tkanki tłuszczowej brzusznej wskazują, że indukowana katecholaminą poprzez stymulację beta-1, beta-2 i beta-3 receptorów adrenergicznych lipoliza adipocytów tkanki tłuszczowej trzewnej jest znacznie większa w porównaniu do adipocytów tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (58, 8, 76), natomiast w mniejszym stopniu adipocyty trzewne odpowiadają na działanie antylipolityczne agonistów receptora adrenergicznego alfa-2 (13). Antylipolityczne działanie insuliny jest z

kolei wyższe w adipocytach tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej w porównaniu do trzewnej (139). Różnice w stopniu redukcji tkanki brzusznej trzewnej i podskórnej u mężczyzn i kobiet może tłumaczyć większa przed rozpoczęciem interwencji objętość tkanki tłuszczowej trzewnej u mężczyzn w porównaniu do kobiet (47, 78). Fujioka stwierdził większą redukcję tkanki tłuszczowej trzewnej u otyłych kobiet z wyższym wskaźnikiem trzewnej do podskórnej tkanki tłuszczowej brzusznej w porównaniu do pacjentek o niskim wskaźniku (47).

U osób z cukrzycą typu 2 interesujące wyniki wpływu leczenia wysiłkiem fizycznym nie skojarzonym z dietą redukcyjną na zmianę dystrybucji tkanki tłuszczowej przedstawiła Mourier. U pacjentów poddanych 8 tygodniowemu intensywnemu wysiłkowi fizycznemu, ze wzrostem maksymalnego poboru tlenu o 41%, stwierdzono redukcję tkanki tłuszczowej trzewnej o 48% i podskórnej o 18% bez znaczącej redukcji masy ciała, potwierdzając szczególną wrażliwość adipocytów trzewnych na działanie lipolityczne (94). Wyniki tego badania sugerują, że stopień redukcji tkanki tłuszczowej trzewnej zależny jest od intensywności wysiłku fizycznego, co potwierdzają badania Galbo, w których wyrzut katecholamin zależny był od intensywności wysiłku fizycznego (48). Wpływ wysiłku fizycznego bez diety redukcyjnej na redukcję tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i podskórnej potwierdziły również badania Bouchardata prowadzone na siedmiu parach identycznych bliźniaków. Zmiany dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej i zmiany masy ciała były podobne u bliźniąt, co sugeruje dziedziczne uwarunkowanie zarówno stopnia redukcji masy ciała jak i zmian dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej (15).

W przedstawionym opracowaniu stwierdzono ujemną korelację pomiędzy maksymalnym poborem tlenu przed i po interwencji a objętością tkanki tłuszczowej brzusznej, co podkreśla znaczenie wysiłku fizycznego w zapobieganiu otyłości brzusznej (106, 94, 80). Lehmann u pacjentów z cukrzycą typu 2 pod wpływem trzymiesięcznego wysiłku wytrzymałościowego bez towarzyszącej redukcji masy ciała obserwował zmniejszenie się wskaźnika WHR (80).

Należy jednak podkreślić, że w przedstawianym opracowaniu, podobnie jak w opracowaniu van der Kooy zmiana wskaźnika WHR była bardziej związana ze zmianą tkanki tłuszczowej podskórnej, niż ze zmianą objętości tkanki tłuszczowej trzewnej. Wskaźnikiem antropometrycznym, który najlepiej odzwierciedlał objętość tkanki tłuszczowej trzewnej zarówno przed jak i po interwencji był obwód pasa, co jest zgodne z obserwacjami Pouliot (136, 100).

Wyniki badania potwierdzają wcześniejsze obserwacje, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 niewielka redukcja masy ciała może powodować znaczącą poprawę parametrów gospodarki węglowodanowej, poprawę wydzielania insuliny, zwiększenie insulino-wrażliwości oraz korzystne zmiany gospodarki lipidowej (89, 60, 16, 41).

Znaczenie tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej w generowaniu zaburzeń tolerancji węglowodanowej potwierdza stwierdzana dodatnia korelacja pomiędzy ilorazem objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej a glikemią na czczo (zarówno przed jak i po interwencji), oraz dodatnia korelacja z polem pod krzywą glikemii w DTTG (stwierdzana po interwencji). Znaczenie wpływu redukcji tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej na zmniejszenie się glikemii w trakcie DTTG (glikemia w 120 minucie DTTG i pole pod krzywą glikemii w DTTG) potwierdziła stwierdzona dodatnia korelacja pomiędzy zmniejszeniem się objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej oraz zmniejszeniem się ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej a zmniejszeniem się glikemii w 120 minucie DTTG i polem pod krzywą glikemii w DTTG.

Analiza regresji wykazała, że zależność pomiędzy zmianą objętości tkanki tłuszczowej trzewnej i ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej a zmniejszeniem pola pod krzywą glikemii w DTTG były niezależne od redukcji masy ciała, zmniejszenia się całkowitej ilości tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia się objętości tkanki tłuszczowej podskórnej. Analiza modeli regresji wielokrotnej wykazała, że zmiana ilorazu tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej jest najsilniejszym predyktorem zmniejszenia się pola pod krzywą glikemii w DTTG niezależnym od wpływu płci, redukcji masy ciała, oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej podskórnej.

Podobną poprawę glikemii (z 7.3 (SD = 0.7) do 5.3 (SD = 0.4) mmol/l i insulinemii na czczo (z 82 (SD = 7.0) do 43 (SD = 6.0) pmol/l towarzyszące takiej samej redukcji masy ciała (6.3 kg (SD = 0.4)) i tkanki tłuszczowej brzusznej (12%) uzyskala u pacjentów z nowo rozpoznana cukrzycą Markovic. Stwierdziła ona silną korelację pomiędzy zmianą tkanki tłuszczowej brzusznej a poprawą glikemii na czczo ($r = 0.85$) ($p < 0.01$). Zależność pomiędzy zmianą tkanki tłuszczowej trzewnej a poprawą glikemii na czczo ($r = 0.74$) i zmniejszeniem się hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} ($r = 0.78$) ($p < 0.01$) stwierdził również Takami u stosunkowo szczupłych (BMI = 24.5, (SD = 3.5) kg/m²) pacjentów z nowo rozpoznana cukrzycą i trzewnym gromadzeniem tkanki tłuszczowej (iloraz tkanki tłuszczowej trzewnej do podskórnej wynosił 1.12). U chorych tych niewielkiej redukcji masy ciała (2-3 kg) towarzyszyła znacząca redukcja tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej (25.8%) i podskórnej (17.2%). Podobnie u otyłych pacjentów bez zaburzeń tolerancji węglowodanów stwierdzano

silną zależność pomiędzy zmniejszeniem się tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej a poprawą glikemii w DTTG (36, 47, 106, 103). Despres u otyłych kobiet, które przez 14 miesięcy poddane były programowi zwiększonej aktywności fizycznej stwierdził zależność pomiędzy stopniem redukcji tkanki tłuszczowej trzewnej a poprawą tolerancji węglowodanów (36). W badaniu Fujioka, podobnie jak w przedstawionym opracowaniu najsilniejszym predyktorem zmniejszenia się pola pod krzywą glikemii w DTTG, niezależnym od zmiany tłuszczowej masy ciała była zmiana wskaźnika tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (47). Szczególnie interesujące są wyniki badań Rice'a, w których porównywano wpływ diety bez lub z towarzyszącym wysiłkiem fizycznym na dystrybucję tkanki tłuszczowej brzusznej i wskaźniki metaboliczne. Redukcji masy ciała o 12% towarzyszyło 38% zmniejszenie się objętości tkanki tłuszczowej trzewnej i 24.3% zmniejszenie się objętości tkanki tłuszczowej podskórnej niezależnie od sposobu leczenia. W grupie poddanej diecie i wysiłkowi tlenowemu uzyskano 16% zwiększenie się maksymalnego poboru tlenu i zmniejszenie się pola pod krzywą glikemii w DTTG o 12.7%. W badaniu tym wykazano związek pomiędzy zmianą objętości tkanki tłuszczowej trzewnej a zmniejszeniem się glikemii na czczo i pola pod krzywą glikemii w DTTG niezależnie od redukcji masy ciała. W przedstawianym badaniu stwierdzono dodatnią zależność pomiędzy zwiększeniem się maksymalnego poboru tlenu a zmniejszeniem się poziomu glikemii na czczo, co potwierdza znaczenie wpływu wysiłku fizycznego na poprawę metabolizmu węglowodanów (103, 116, 53).

U pacjentów z cukrzycą typu 2 regularnie wykonywane ćwiczenia fizyczne powodują obniżenie się średnich wartości glikemii oraz zmniejszenie się stężenia hemoglobiny glikowanej (53, 94). De Fronzo u osób z cukrzycą typu 2 badaniem metodą klamry metabolicznej wykazał około 30% wzrost tkankowego zużycia glukozy po wysiłku fizycznym (28, 53).

Dokładne mechanizmy wyjaśniające wpływ redukcji tkanki tłuszczowej trzewnej niezależnie od redukcji masy ciała i całkowitej ilości tkanki tłuszczowej na poprawę parametrów biochemicznych nie jest do końca wyjaśniony. Uważa się, że redukcja tkanki tłuszczowej trzewnej powoduje zmniejszenie napływu poprzez żyłę wrotną wolnych kwasów tłuszczowych do wątroby, co z kolei powoduje obniżenie glukoneogenezy, i zmniejszenie insulinooporności. W badaniach metodą euglikemicznej klamry metabolicznej wykazano, że zwiększenie supresyjnego działania insuliny na podstawową wątrobową produkcję glukozy, towarzyszące redukcji masy ciała wpływa na obniżenie glikemii na czczo (60, 23), zaś poprawa obwodowego zużycia glukozy związana ze zmniejszoną opornością tkanek obwodowych na działanie insuliny (poprawa działania przed i poreceptorowego) skutkuje w

postprandialnym obniżeniu glikemii (60). Niezależny od redukcji masy ciała wpływ redukcji tkanki tłuszczowej trzewnej na poprawę insulinowrażliwości stwierdzono u pacjentów bez i z zaburzeniami tolerancji węglowodanów (50, 94). Goodpaster stwierdził, że poprawa insulinowrażliwości nie jest liniowo związana ze stopniem redukcji masy ciała i że jedynym badanym wskaźnikiem, którego zmiana silnie wiąże się z poprawą insulinowrażliwości jest zmniejszenie się tkanki tłuszczowej trzewnej (50). Mourier u pacjentów z cukrzycą poddanych intensywnemu wysiłkowi fizycznemu uzyskała 46% poprawę insulinowrażliwości, silnie korelującą ze zmniejszeniem się tkanki tłuszczowej trzewnej ($r = 0.84$), ($p < 0.01$) (94). Ross w grupie otyłych pacjentów poddanych wysiłkowi fizycznemu i diecie redukcyjnej z 8% redukcją masy ciała obserwował 60% wzrost insulinowrażliwości, natomiast w grupie poddanej wysiłkowi fizycznemu bez redukcji masy ciała 25% wzrost insulinowrażliwości (106). W badaniu tym zmniejszenie objętości tkanki tłuszczowej trzewnej było dodatnio skorelowane ze zmniejszeniem pola pod krzywą glikemii w DTTG oraz ujemnie skorelowane z tkankowym zużyciem glukozy (106).

Standardową metodą oceny insulinooporności jest metoda klamry metabolicznej. Laakso wykazał silną korelację pomiędzy insulinemią na czczo a insulinowrażliwością ocenianą metodą klamry metabolicznej u osób z prawidłową tolerancją glikemii oraz nieco słabszą korelację u osób z nietolerancją glukozy i cukrzycą typu 2 (75). W jego pracy insulinemia po obciążeniu glukozą dodatnio korelowała z insulinowrażliwością jedynie w grupie osób bez zaburzeń tolerancji węglowodanów (75). Wyniki przedstawionego opracowania, dotyczące znacznego obniżenia się insulinemii na czczo i po obciążeniu glukozą towarzyszące redukcji masy ciała pozostają w zgodzie z obserwacjami innych badaczy (126, 89, 103, 124, 125).

Szybiński u otyłych pacjentów z zaburzeniami tolerancji węglowodanowej również obserwował po redukcji masy ciała zmniejszenie się insulinemii w DTTG przy jednoczesnym zwiększeniu się insulinemii w teście glukozowo-kortyzonowym co sugeruje poprawę możliwości sekrecyjnych komórki B po obniżeniu masy ciała (125).

Rice wykazał, że zmniejszenie się pola pod krzywą insulinemii w DTTG było ponad dwukrotnie wyższe w grupie leczonej dietą i wysiłkiem tlenowym (51.8%) w porównaniu do grupy leczonej jedynie dietą (20.2%) (103). Podobnie Dengel u starszych mężczyzn obserwował około 45% redukcję pola pod krzywą insulinemii w DTTG u pacjentów poddanych diecie i wysiłkowi fizycznemu i około 20% redukcję u pacjentów leczonych tylko dietą (32). Smutok u pacjentów z zaburzeniami tolerancji węglowodanów leczonych tylko wysiłkiem fizycznym uzyskał 22% zmniejszenie się pola pod krzywą insulinemii w DTTG (32). Badania te potwierdzają, że skojarzenie diety i wysiłku fizycznego powoduje

dwukrotnie większy spadek insulinemii w DTTG niż pod wpływem leczenia samą dietą. Badania metodą hiperinsulinemiczno-euglikemicznej klamry metabolicznej wykazały wpływ wysiłku fizycznego na zwiększenie zależnego od insuliny tkankowego zużycia glukozy (53). Mechanizm wpływu pracy mięśniowej na poprawę insulinowrażliwości nie jest jeszcze do końca poznany, pod uwagę bierze się zwiększenie gęstości kapilar i poprawę zdolności oksydacyjnych w mięśniach szkieletowych, jak również zwiększenie się ilości białkowych transporterów glukozy (GLUT4) (przemieszczenie się GLUT4 z przestrzeni wewnątrzkomórkowej na powierzchnię komórki) i GLUT 4 mRNA oraz wzrost aktywności syntazy glikogenowej (56, 30, 40).

Obecnie brak jest jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, która ze składowych tkanki tłuszczowej brzusznej trzewna czy też podskórna mają większy związek z insulinopornością. Podczas gdy wielu badaczy stwierdzało niezależną korelację pomiędzy tkanką tłuszczową trzewną a insulinopornością (36, 94), inni sugerują silniejszą zależność insulinoporności z tkanką tłuszczową brzuszną podskórną (2, 3, 51).

W przedstawianym badaniu obserwowano zależność insulinemii na czczo i pola pod krzywą insulinemii w DTTG (korelacja nie osiągnęła istotności statystycznej, ale obserwowano silny trend ($p = 0.09$)) z objętością tkanki tłuszczowej podskórnej. Poziom insuliny na czczo był również dodatnio skorelowany z objętością tkanki tłuszczowej brzusznej. Natomiast zależność pomiędzy zmianą objętości tkanki tłuszczowej trzewnej a zmniejszeniem się insulinemii na czczo (zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej, ale obserwowano silny trend $p = 0.08$)) podkreśla postulowane przez Goodpastera i Mourier znaczenie redukcji tej tkanki w mechanizmach poprawy działania insuliny (50, 94).

W przedstawionym opracowaniu jedynym wskaźnikiem antropometrycznym otyłości brzusznej, który dodatnio korelował z poziomem insulinemii na czczo był obwód pasa. Zmniejszenie się obwodu pasa było również dodatnio skorelowane ze zmianą poziomu insuliny na czczo. Wyniki te potwierdzają opublikowane w 1994 roku spostrzeżenia Pouliot, że spośród łatwych i prostych do zmierzenia wskaźników antropometrycznych właśnie obwód pasa wykazuje największy związek z tkanką tłuszczową brzuszną trzewną i biochemicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca (100, 34).

W wyniku interwencji u mężczyzn stwierdzono zmniejszenie stężenia triglicerydów i cholesterolu całkowitego. U kobiet stężenie lipidów nie uległo istotnym statystycznie zmianom. Jakkolwiek nie stwierdzono zależności pomiędzy zmianą tkanki tłuszczowej trzewnej a zmianą którejkolwiek z badanych frakcji lipidów, to jej znaczenie w generowaniu

zaburzeń lipidowych potwierdza stwierdzona ujemna zależność między poziomem cholesterolu HDL a objętością tej tkanki przed i po interwencji oraz dodatnia zależność pomiędzy poziomem triglicerydów a objętością tkanki tłuszczowej trzewnej (zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej, ale obserwowano silny trend ($p = 0.06$) i z ilorazem objętości tkanki tłuszczowej trzewnej do podskórnej. Hipertriglicydemia towarzysząca otyłości trzewnej tłumaczona jest upośledzoną wrażliwością wątroby na działanie insuliny i brakiem supresji przez insulinę nadprodukcji bogatych w trójglicerydy VLDL (88). Dokładne mechanizmy tłumaczące zależność pomiędzy otyłością trzewną a obniżonym poziomem HDL nie są do końca poznane, sugeruje się że niskie stężenie HDL (szczególnie HDL2) wiąże się z wysoką aktywnością wątrobowej lipazy lipoproteinowej towarzyszącej otyłości z brzuszny gromadzeniem tkanki tłuszczowej (34). Despres u kobiet poddanych wysiłkowi fizycznemu z towarzyszącą redukcją masy ciała stwierdził zmniejszenie się frakcji HDL-3 cholesterolu i zwiększenie się frakcji HDL-2 cholesterolu. Często obserwowany w badaniach interwencyjnych brak zmian cholesterolu HDL może być, podobnie jak w pracy Despres tłumaczony przeciwnymi zmianami subfrakcji HDL-2 i HDL-3 cholesterolu (36). Zmiany HDL-2 i HDL-3 cholesterolu w badaniu tym nie były powiązane z zmianą dystrybucji tkanki tłuszczowej, natomiast stwierdzono że zwiększenie HDL-2 wiązało się ze spadkiem aktywności wątrobowej lipazy lipoproteinowej.

Lehmann u pacjentów z cukrzycą typu 2 poddanych wysiłkowi fizycznemu stwierdził zwiększenie aktywności lipazy wątrobowej, lipazy lipoproteinowej i acylo-transferazy lecytyno-cholesterolowej (LCAT) (80).

Dotychczas opublikowano niewielką liczbę doniesień dotyczących zależności pomiędzy zmianą dystrybucji tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej a zmianą parametrów lipidowych (47, 78, 34, 88, 99). Fujioka stwierdził niezależną od redukcji tłuszczowej masy ciała zależność pomiędzy zmianą objętości tkanki tłuszczowej trzewnej i ilorazu tkanki tłuszczowej trzewnej do podskórnej a zmniejszeniem się poziomu trójglicerydów (47). Leenen podobnie jak w przedstawianym opracowaniu, przy takiej samej redukcji masy ciała u mężczyzn i kobiet i towarzyszącej znacząco większej redukcji tkanki tłuszczowej trzewnej u mężczyzn obserwował większe obniżenie się poziomu całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL i trójglicerydów w grupie mężczyzn. W badaniu tym nie stwierdzono jednak zależności pomiędzy zmianą tkanki tłuszczowej trzewnej a zmianą parametrów lipidowych u mężczyzn, u kobiet zaś stwierdzono zależność pomiędzy redukcją tkanki tłuszczowej trzewnej a zwiększeniem się stężenia cholesterolu HDL (78). Markovic, która oceniała objętość tkanki tłuszczowej brzusznej metodą DEXA stwierdziła dodatnią korelację pomiędzy zmianą

objętości tkanki tłuszczowej brzusznej a obniżeniem się cholesterolu LDL i apolipoproteiny B (88).

Przedstawione wyniki badania potwierdzają obserwacje, że już niewielka redukcja masy ciała może przyczyniać się do znaczącej poprawy metabolicznej u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 oraz, że wysiłek fizyczny wiąże się z poprawą parametrów gospodarki węglowodanowej i powinien być ważnym elementem leczenia pacjentów z zaburzeniami tolerancji węglowodanów.

Wyniki badania podkreślają znaczenie tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i podskórnej w generowaniu zaburzeń tolerancji węglowodanów, insulinooporności i zaburzeń lipidowych.

Wyniki przedstawianego opracowania dowodzą, że poprawa wyrównania gospodarki węglowodanowej towarzysząca niewielkiej redukcji masy ciała może być mediowana przez zmniejszenie się objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej niezależnie od: redukcji masy ciała, zmniejszenia się całkowitej ilości tkanki tłuszczowej i zmniejszenia się objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej.

VI. WNIOSKI:

- 1. Niewielka redukcja masy ciała może przyczyniać się do znaczącej poprawy metabolicznej u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2.**
- 2. Wysiłek fizyczny wiąże się z poprawą gospodarki węglowodanowej i powinien być ważnym elementem leczenia u pacjentów z zaburzeniami tolerancji węglowodanów.**
- 3. Tkanka tłuszczowa brzuszna trzewna jak i podskórna mają udział w generowaniu zaburzeń tolerancji węglowodanów, insulinooporności i zaburzeń lipidowych.**
- 4. Poprawa wyrównania gospodarki węglowodanowej towarzysząca niewielkiej redukcji masy ciała może być mediowana przez zmniejszenie się objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej niezależnie od: redukcji masy ciała, zmniejszenia się całkowitej ilości tkanki tłuszczowej i zmniejszenia się objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej.**

VII. STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 2 staje się jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych współczesnej cywilizacji. Podstawową metodą leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej skojarzonych z otyłością jest redukcja masy ciała. Podkreśla się szczególne znaczenie synergistycznego działania diety i wysiłku fizycznego w leczeniu cukrzycy (129, 41, 16).

Liczne badania podkreślają udział brzusznej dystrybucji tkanki tłuszczowej, w tym szczególnie tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej w rozwoju zaburzeń metabolicznych prowadzących w konsekwencji do cukrzycy (35, 18).

Niewiele jednak wiadomo, jak w nowo rozpoznanej cukrzycy redukcja masy ciała indukowana dietą i wysiłkiem fizycznym wpływa na zmianę dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i podskórnej, oraz w jaki sposób zmiany te wpływają na parametry metaboliczne.

W przedstawionej pracy u 29 pacjentów (16 kobiet i 13 mężczyzn) z nowo rozpoznaną na podstawie DTTG cukrzycą typu 2 zbadano wpływ 12 tygodniowej interwencji opartej na leczeniu dietetycznym i zwiększonej aktywności fizycznej na zmianę dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej i wskaźniki gospodarki węglowodanowej i lipidowej.

W wyniku przeprowadzonej interwencji uzyskano 7% redukcję masy ciała oraz wzrost VO_{2max} o 22,3 %. Badaniem NMR stwierdzono redukcję objętości tkanki tłuszczowej brzusznej o 12,4%. Objętość tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej uległa zmniejszeniu o 13,6% u kobiet i o 15,5% u mężczyzn natomiast objętość tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej o 11 % u kobiet i o 10% u mężczyzn. Stopień redukcji tkanki tłuszczowej brzusznej, i tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej wykazywał korelację z całkowitą redukcją masy ciała. U mężczyzn przed i po badaniu stwierdzano większą objętość tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej. W grupie mężczyzn obserwowano też preferencyjną redukcję tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej w porównaniu do podskórnej. W przedstawionym badaniu przed i po interwencji stwierdzono ujemną korelację pomiędzy objętością tkanki tłuszczowej brzusznej a wskaźnikiem maksymalnego poboru tlenu.

U kobiet i mężczyzn stwierdzono zmniejszenie się poziomu glikemii na czczo, w 120 minucie DTTG oraz pola pod krzywą glikemii w DTTG. Obniżeniu się glikemii towarzyszyło zmniejszenie się poziomu hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} o 10.8 % u kobiet i o 13.5% u mężczyzn. Glikemia na czczo, zarówno przed, jak i po interwencji oraz pole pod krzywą glikemii w DTTG po interwencji były dodatnio skorelowane z ilorazem objętości tkanki

tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej. Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy zmianą dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej oraz zmianą ilorazu objętości tkanki tłuszczowej trzewnej brzusznej do podskórnej a zmianą glikemii w 120 minucie DTTG i zmianą pola pod krzywą glikemii w DTTG.

Analiza regresji wykazała, że zależność pomiędzy zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej a zmniejszeniem pola pod krzywą glikemii w DTTG były niezależne od redukcji masy ciała, zmiany tłuszczowej masy ciała oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej podskórnej. Analiza modeli regresji wielokrotnej wykazała, że zmiana ilorazu tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej jest najsilniejszym predyktorem zmniejszenia się pola pod krzywą glikemii w DTTG niezależnie od wpływu płci, redukcji masy ciała, oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej podskórnej.

Ponadto stwierdzono dodatnią zależność pomiędzy zwiększeniem się maksymalnego poboru tlenu a obniżeniem się poziomu glikemii na czczo, co potwierdza znaczenie wpływu wysiłku fizycznego na poprawę metabolizmu węglowodanów (53, 94, 116).

Poprawie wyrównania gospodarki węglowodanowej towarzyszył znaczący spadek insulinemii na czczo, w 120 minucie testu DTTG oraz pola pod krzywą insulinemii w DTTG, co pozostaje w zgodzie z obserwacjami innych badaczy (126, 89, 103, 124, 125).

W przedstawianym opracowaniu obserwowawano zależność insulinemii na czczo i pola pod krzywą insulinemii w DTTG (korelacja nie osiągnęła istotności statystycznej, ale obserwowano silny trend ($p=0.09$)) z objętością tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej, co podobnie jak w pracy Abate i Goodpastera podkreśla znaczenie tej tkanki w generowaniu insulinoporności (2, 3, 51). Natomiast zależność pomiędzy zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej a zmniejszeniem się insulinemii na czczo (zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej, ale obserwowano silny trend, ($p=0.08$)) podkreśla postulowany przez innych badaczy wpływ redukcji tej tkanki na mechanizmy poprawy działania insuliny (50, 94).

W wyniku interwencji u mężczyzn stwierdzono zmniejszenie stężenia triglicerydów i cholesterolu całkowitego. Jakkolwiek nie stwierdzono zależności pomiędzy zmianą dystrybucji tkanki tłuszczowej brzusznej a zmianą którejkolwiek z badanych frakcji lipidów, to jej znaczenie w generowaniu zaburzeń lipidowych potwierdza stwierdzona ujemna korelacja pomiędzy objętością tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej a poziomem cholesterolu frakcji HDL, a także dodatnia korelacja pomiędzy poziomem triglicerydów a objętością tej tkanki (zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej, ale obserwowano

silny trend ($p=0.06$) i z ilorazem objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (99).

Przedstawione wyniki badania potwierdzają obserwacje, że już niewielka redukcja masy ciała może przyczyniać się do znaczącej poprawy metabolicznej u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, zaś wysiłek fizyczny wiąże się z poprawą parametrów gospodarki węglowodanowej i powinien być ważnym elementem leczenia pacjentów z zaburzeniami tolerancji węglowodanów (88, 89, 60, 16, 41, 94, 53).

Wyniki badania podkreślają znaczenie tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej i podskórnej w generowaniu zaburzeń tolerancji węglowodanów, insulinooporności jak również zaburzeń lipidowych. Obserwacje te sugerują, że poprawa wyrównania parametrów gospodarki węglowodanowej towarzysząca niewielkiej redukcji masy ciała może być mediowana przez zmniejszenie się objętości tkanki tłuszczowej trzewnej niezależnie od redukcji: masy ciała, tłuszczowej masy ciała oraz zmniejszenia się objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej.

VIII. PIŚMIENNICTWO:

1. Abate N., Burns D., Peshock R.M., Garg A., Grundy S.M., Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers, *J Lipid Res*, 1994, 35, 1490-1496
2. Abate N., Garg A., Peshock R.M., Stray-Gundersen J., Adams-Huet B., Grundy S., Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM, *Diabetes*, 1996, 45, 1684-1693
3. Abate N., Garg A., Peshock R.M., Stray-Gundersen J., Grundy S., Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men, *J Clin Invest*, 1995, 96, 88-98
4. Ajani U.A., Gaziano J.M., Lotufo P.A., Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status, *Circulation*, 2000, 102, 500-505
5. Allison D.B., The use of areas under curves in diabetes research, *Diabetes Care*, 1995, 18, 245-50
6. American Diabetes Association: Management of Dyslipidaemia in adult with diabetes, *Diabetes Care*, 2000, 23, Suppl.1, 57-60
7. Anderson A., P. J., Chan J, Chan Y. L., Tomlison B., Young R. P., Lee Z., Lee K., Metreweli C., Cocram C., Critchely J., Visceral fat and cardiovascular risk factors in Chinese NIDDM patients, *Diabetes Care*, 1997, 20, 1854-1858
8. Arner P., Not all fat is alike, *Lancet*, 1998, 351, 1301-1305
9. Astrand P.O., Rodhal K., Textbook of work physiology, New York, 1991
10. Barnett A.H., Eff C., Leslie R. D., Pyke D. A., Diabetes in identical Twins: A study of 200 pairs, *Diabetologia*, 1981, 20, 87-93
11. Barzilai N., She L., Liu B-Q., Vuguin P., Cohen P., Wang L., Rossetti L., Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance, *Diabetes*, 1999, 48, 94-99
12. Bjorntorp P., Regional fat distribution- implications for type 2 diabetes, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1992, 16, Suppl 4, 19-27
13. Bolinder J., Kager L., Ostman J., Arner P., Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis, *Diabetes*, 1983, 32, 117-123
14. Bouchard C., Despres J.P., Mauriege P., Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution, *Endocr Rev*, 1993 34, 72-93

15. Bouchard C., Rice T., Lemieux S., Despres J-P., Perusse L., Rao D.C., Major gene for abdominal visceral fat area in the Quebec Family Study, *Int J Obes*, 1996, 20, 420-427,
16. Bosello O., Armellini F., Zamboni M., Fitchet M., The benefits of modest weight loss in type II diabetes, *Int J Obes*, 1997, 21, Suppl.1, 10-13
17. Bourn D.M., Mann J.I., McSlimming B.J., Waldron M.A., Wishart J.D., Impaired glucose tolerance and NIDDM: does a lifestyle intervention program have an effect?, *Diabetes Care*, 1994, 17, 1311-1319
18. Boyko E.J., Fujimota W.Y., Leonetti D.L., Nowell-Morris L., Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2000, 23, 465-472
19. Bray G.A., Obesity increases risk for diabetes, *Int J Obes*, 1992, 16, Suppl. 4, 13-17
20. Campbell P.J., Carlson M.G., Impact of obesity on insulin action in NIDDM, *Diabetes*, 1993, 42, 405-410
21. Campbell P.J., Gerich J.E., Impact of obesity in insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity, *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70, 1114-1118
22. Cassano P.A., Rosner B., Vokonas P., Weiss S., Obesity and body fat distribution in relation to the incidence of non-insulin-dependent Diabetes Mellitus, *Am J Epidemiology*, 1992, 136, 1474-1487
23. Christiansen M.P., Linfoot P.A., Neese R.A., Hellerstein M.K., Effect of dietary energy restriction on glucose production and substrate utilization in type 2 diabetes, *Diabetes*, 2000, 49, 1691-1700
24. Colditz G.A., Willet W.C., Rotnitzky A., Manson J.E., Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in woman, *Ann Intern Med*, 1995, 122, 481-486
25. Colditz G.A., Willet W.C., Stamfer M., Manson J.E., Hennekens C.H., Arky R.A., Speizer F.E., Weight as a risk factor for clinical diabetes in women, *Am J Epidemiol*, 1990, 132, 501-513
26. Comuzzie A., Allison D., The search for human obesity genes, *Science*, 1998, 280, 1374-1377, 1998
27. Czyżyk A., *Patofizjologia i Klinka Cukrzycy*, PWN, Warszawa 1997
28. De Fronzo R.A., Ferraninini E., Koivisto V., New concepts in the pathogenesis and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Am J Med*, 1983, 74, 52-81
29. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Report of a World Health

- Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999, (WHO/NCD/NCS/99.2)
30. Dela F., Ploug T., Handberg A., Petersen L.N., Larsen J.J. Mikines K.J., Galbo H., Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDMM, Diabetes, 1994, 43, 862-865
 31. Dembińska-Kieć A., Naskalski J.W., Diagnostyka Laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej, Wrocław 2002
 32. Dengel D.R., Pratley R.E., Hagberg J.M. Rogus E.M., Goldberg A.P., Distinct effects of aerobic exercise training and weight loss on glucose homeostasis in obese sedentary men, J Appl Physiol, 1996, 81, 318-325
 33. Despres J.P., Bouchard R. Savard A., Tremblay M., Marcotte M., Thierault G., The effect of 20 –week endurance training program on adipose tissue morphology and lipolysis in men and women, Metab Clin Exp, 1984, 33, 235-239
 34. Despres J.P., Ferland M., Moorjani S., Nadeau A., Tremblay A., Lupien P.J., Theriault G., Bouchard C., Role of hepatic-triglyceride lipase activity in the association between intra-abdominal fat and plasma HDL cholesterol in obese women, Arteriosclerosis, 1989, 9, 485-492
 35. Despres J.P., Lemieux S., Lamarche B., Prud'homme D., Moorjani S., Brun L.D., Gagne C., Lupien P.J., The insuline resistance- dyslipidemic syndrome: contribution of visceral obesity and therapeutic implications, Int J Obes, 1995, 19, Suppl. 1, 76-86
 36. Despres J.P., Pouliot M-K., Moorjani S., Nadeau A., Tremblay A., Lupien P.J., Theriault G., Bouchard C., Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women, Am J Physiol, 1991, 261, 159-167
 37. Diabetes Mellitus, Report of a WHO Study Group, World Health Organization, Geneva 1985
 38. Diabetes Prevention Program Research Group, The diabetes Prevention Program, reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin, N Engl J Med, 2002, 346, 393-403
 39. Donnelly J.E., Jacobsen D.J., Jakicic J.M., Whatley J., Gunderson S., Gillespie W.J., Blackburn G.L., Tran Z.V., Estimation of peak oxygen consumption from a sub-maximal half mile walk in obese females, Int J Obes Relat Metab Disord, 1992, 16, 585-589
 40. Ebeling P., Bourey R., Kornayi L., Touminen J.A., Groop L.C., Henriksson J., Mueckler M., Sovijarvi A., Koivisto V.A., Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes:

- increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT4) concentration, and glycogen synthase activity, *J Clin Invest*, 1993, 92, 1623-1631
41. Eriksson K.F., Lindgrade F., Prevention of type 2 (non-insulin- dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise, *Diabetologia*, 1991, 34, 891
 42. Everhat J., Pettitt D., Bennett P., Knowler W., Duration of obesity increases incidence of NIDDM, *Diabetes*, 1992, 41, 235-240
 43. Facchini F., Chen Y.D., Reaven G.M., Light to moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity, *Diabetes Care*, 1994, 17, 115-119
 44. Facchini F.S., Hollenbeck C.B., Jeppsen J., Chen Y.D., Reaven G.M., Insulin resistance and cigarette smoking, *Lancet*, 1992, 339, 1128-1130
 45. Fletcher G.F., Blair S.N., Blumenthal J., Caspersen C., Chaitman B., Epstein S., Falls H., Froelicher E.S., Froelicher V.F., Pina I.L., Positional statement: statement on exercise: benefits and recommendation for physical activity programs for all Americans, *Circulation*, 1992, 86, 340-344
 46. Fried S.K., Russell C.D., Grauso N.L., Brolin R.E., Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men, *J Clin Invest*, 1993, 92, 2191-2198
 47. Fujioka S., Matsuzawa Y., Tokunaga K., Kawamoto T., Kobatake T., Keno Y., Kotani K., Yoshida S., Tauri S., Improvement of glucose and lipid metabolism associated with selective reduction of intra-abdominal visceral fat in premenopausal women with visceral fat obesity, *Int J Obes* 1991, 15, 853-859
 48. Galbo H., Holst J.J., Christensen N.J., Glucagon and plasma catecholamine responses to graded and prolonged exercise in man, *J Appl Physiol*, 1975, 38, 70-76
 49. Gillum R.F., The association of body fat distribution with hypertension, hypertensive heart disease, coronary heart disease, diabetes and cardiovascular risk factors in men and women aged 18-79 years, *J Chronic Dis*, 1987, 40, 421-428,
 50. Goodpaster B. Kelly D., Wing R., Meier A., Thaete L.F., Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity, *Diabetes*, 1999, 48, 839-847
 51. Goodpaster B., Thaete L.F., Simoneau J-A. Kelly D., Subcutaneous Abdominal Fat and Thigh Muscle Composition Predict Insulin Sensitivity Independently of Visceral Fat, *Diabetes*, 1997, 46, 1579-1585
 52. Gray D.S., Fujioka K, Colletti P.M., Kim H., Devine W., Cuyegkeng T., Pappas T., Magnetic-resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes, *Am J Clin Nutr*, 54, 623-627

53. Hamdy O., Goodyear L.J., Horton E.S., Diet and exercise in type 2 diabetes mellitus, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2001, 30, 883-907
54. Hamman R.F., Genetic and environmental determinants of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), *Diabetes Metab Rev*, 1992, 8, 287-338
55. Hartz A., J, Rupley R.K., Kalkhoff A.A., Rimm A.A., Relationship of obesity to diabetes: influence of obesity level and body fat distribution, *Prev Med*, 1983, 12, 351-357
56. Hayashi T., Wojtaszewski J.F., Goodyear L.J., Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle, *Am J Physiol*, 1997, 273, 1039-1051
57. Helmrich S.P., Ragland D.R., Leung R.W., Paffenbarger R.S., Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 1991, 18, 147-152
58. Hellmer J., Marcus C., Sonnenfeld T., Arner P., Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous anti omental fat cells, *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75, 15-20
59. Hennes M.M.I., Shrago E., Kissebah A.H., Receptor and post-receptor effects of free fatty acids (FFA) on hepatocyte insulin dynamics, *Int J Obes*, 1990, 14, 831-841
60. Henry R.R., Wallace P., Olefsky J.M., Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes*, 1986, 35, 990-998
61. Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G., Liu S., Solomon C.G., Willett W.C., Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women, *N Engl J Med*, 2001, 345, 790-797
62. Hu F.B., Sigal R.J., Rich-Edwards J.W., Colditz G.A., Solomon C.G., Willett W.C., Speizer F.E., Manson J.E., Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes mellitus in women: a prospective study, *JAMA*, 1999, 282, 1433-1439
63. Hu F.B., Stampfer M.J., Solomon C., Liu S., Colditz G.A., Speitzer F.E., Willet W.C., Manson J.E., Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women, *Ann Intern Med*, 2001, 16, 96-105
64. Jarvi A.E., Karlstrom B.E., Granfeldt Y.E., Bjorck I.E., Asp N.G., Vessby BOH, Improved glycaemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low-glycaemic index diet in type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 1999, 22, 10-18
65. Jenkins D.J., Wolever T.M., Taylor R.H., Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange, *Am J Clin Nutr*, 1981, 34, 362-366,

66. Karnafel W., Adypocyt-gruczołem dokrewnym ?, *Pol Arch Med. Wewn*, 1998, 100, 173-179
67. King H., Aubert R.E., Herman W.H., Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections, *Diabetes Care*, 1998, 21, 1414
68. Kissebah A.H., Krakower G.R., Regional adiposity and morbidity, *Physiol Rev*, 1994, 74, 761-811
69. Kissebah A.H., Vydelingum N., Murray M., Evans D.J., Hartz A.J., Kalkhoff R.K., Adams P.W., Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity, *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, 54, 254-260
70. Krotkiewski M., Bjorntorp P., Sjostrom L., Smith U., Impact of obesity on metabolism in men and women: importance of regional adipose tissue distribution, *J Clin Invest*, 1983, 72, 1150-1162
71. Krotkiewski M., Mandroukas K., Sjostrom L., Sullivan L., Wetterqvist H., Bjorntorp P., Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity, *Metabolism*, 1979, 28, 650-658
72. Krotkiewski M., Lonnroth P., Mandroukas K., Wróblewski Z., Rebuffe-Scrive M., Holm G., Smith U., Bjorntorp P., The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on oral glucose metabolism in obesity and type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, *Diabetologia*, 1985, 881-890
73. Kubica R., *Podstawy fizjologii pracy i wydolności fizycznej*, Wydanie Skryptowe, AWF Kraków, 1995.
74. Kushner R.F., Kunigk A., Alspaugh M., Andronis P.T., Leitch C.A., Schoeller D.A., Validation of bioelectrical-impedance analysis as a measurement of change in body composition in obesity, *Am J Clin Nutr*, 1990, 52, 219-223
75. Laakso M., How good a marker is insulin level for insulin resistance?, *American Journal of Epidemiology*, 1993, 137, 959-965
76. Lafontan M., Dang-Tran L., Berlan M., Alpha-adrenergic antilipolytic effect of adrenaline in human fat cells of the thigh: comparison with adrenaline responsiveness of different fat deposits, *Europ J Clin Invest*, 1979, 9, 261-266
77. Laukkanen R., Oja P., Pasanen M., Vuori I., Validity of a two kilometer walking test for estimating maximal aerobic power in overweight adults, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1992, 16, 263-268
78. Leenen R., van der Kooy K., Droop A., Seidell J.C., Deurenberg P., Weststrate J.A., Hautvast J.G., Visceral fat loss measured by magnetic resonance imaging in relation to

- changes in serum lipid levels of obese men and women, *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1993, 13, 487-494
79. Lefebvre A.M., Laville M., Vega N., Riou J.P., van Gaal L., Auwerx J., Vidal H., Depot specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects, *Diabetes*, 1998, 47, 98-103
 80. Lehman R., Vokac A., Niedermann K., Agosti K., Spinaz G.A., Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM, *Diabetologia*, 1995, 38, 1313-1319
 81. Liu S., Manson J.E., Stampfer M.J., Rexrode K.M., Hu F.B., Rimm E.B., Willett W.C., Whole grain consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in US women, *Am J Public Health*, 2000, 90, 1409-1415
 82. Lotufo P.A., Ganziano J.M., Chae C.U., Ajani U.A., Moreno-John G., Buring J.E., Manson J.E., Diabetes and all- cause and coronary heart disease mortality among US male physicians, *Arch Intern Med*, 2001, 161, 242-247
 83. Lukaski H., Bolonchuk W.W., Hall C.B., Siders W.A., Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition, *J Appl Physiol*, 1986, 60, 1327-1332
 84. Lynch J., Helmrach S.P., Lakka T.A., Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Arch Intern Med* 1996, 156, 1307-1314
 85. Manson J.E., Ajani U.A., Liu S, Nathan D.M., Hennekens C.A., A prospective study of cigaret smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians, *Am J Med*, 2000, 109, 538-542
 86. Manson J.E., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Krolewski A.S., Rosner B., Arky R.A., Speizer F.E., Hennekens C.H., A prospective study of maturity onset of diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women, *Arch Intern Med*, 1991, 151, 1141-1147
 87. Manson J.E., Nathan D.M. Krolewski A.S., Stampfer M.J., Willet W.C., Hennekens C.H., A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians, 1992, 268, 63-67
 88. Markovic T., Capmpbell L.V, Balasurbramanian S., Jenkins A.B, Fleury A., Simons L., Chisholm D.J., Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individuals with or without type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 1998, 21, 695-700

89. Markovic T., Furler S. M., Kraegen E.W., Chisholm D.J., The determinants of glycaemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM, *Diabetes Care*, 1998, 21, 687-694
90. McCarthy M.I., Froguel P., Hitman G.A., The genetics of non-insulin dependent diabetes mellitus: Tools and aims, *Diabetologia*, 1994, 37, 959-968
91. Modan M., Karasik A., Fuchs Z. i wsp.: Effect of past and concurrent body mass index on prevalence of glucose intolerance and type 2 (non-insulin dependent) diabetes and insulin response. *Diabetologia*, 1986, 29, 82
92. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., Nelson D.E., Engelgau M.m., Vinicor F., Marks J.S., Diabetes trends in the U.S., 1990-1998, *Diabetes Care*, 2000, 23, 1278-1283
93. Montague C, Prins J, Sanders L, Zhang J, Sewter C, Digby J, Byrne C, O'Rahilly S., Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes, *Diabetes*, 47; 1384-1391, 1998
94. Mourier A., Gautier J.F., De Kerviler E., Bigard A.X., Villete J-M., Garnier J-P., Duvallet A., Guezennec C.Y., Cathelineau G., Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin Sensitivity in response to physical training in NIDDM, *Diabetes Care*, 1997, 20, 385-391
95. National Centre for Health Statistics, Centre for Disease Control, Prevalence of overweight and obesity among adults: United States. Hyattsville, 1999
96. Ohlson L., Larsson B., Svardsudd K., Welin L., Eriksson H., Wilhelmsen L., Bjorntorp P., Tibblin G., The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus, *Diabetes*, 1985, 34, 1055-1058
97. Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H., Wang J.X., Yang W.Y., Ann Z.X., Hu Z.X., Lin J., Xiao J.Z., Cao H.B., Liu P.A., Jiang X.G., Jiang Y.Y., Wang J.P., Zheng H., Bennet P.H., Howard B.V., Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study, *Diabetes Care*, 1997, 20, 537-544
98. Pate R.R., Pratt M., Blair S.N., Haskell W.L., Macera C.A., Bouchard C., Buchner D., Ettinger W., Heath G.W., King A.C., Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine, *JAMA*, 1995, 273, 402-407
99. Pouliot M.C., Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels, *Diabetes*, 1992, 41, 826 -834

100. Pouliot M-Ch., Despres J.P., Lemieux S., Moorjani S., Bouchardat C., Tremblay A., Nadeau A., Lupien P.J., Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple antropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women, *Am J Cardiol*, 1994, 73, 460-468
101. Randle P.J. Garland P.B, Hales C.N., Newshome E.A., The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus, *Lancet*, 1963, 21, 785-789
102. Reaven G.M., Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes*, 1988, 37, 1595-1607
103. Rice B., Jansen I., Hudson R., Ross R., Effects of aerobic or resistance exercise and/or diet on glucose tolerance and plasma insulin levels in obese men, *Diabetes Care*, 1999, 22, 684-700
104. Rimm E.B., Chan J., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willet W.C., Prospective study of cigaret smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men, *BMJ*, 1995, 310, 555-559
105. Roden M., Price T.B., Perseghin G., petrsen K.F., Rothman D.L., Cline G.W., Shulman G.I., Mechanism of Free Fatty Acid-induced Insulin Resistance in Humans, *J Clin Invest*, 1996, 97, 2859-2865
106. Ross R, Dagnone D., Jones P.J., Smith H., Paddags A., Hudson R., Janssen I., Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet –induced weight loss or exercise-induced weight loss in men, *Ann Intern Med*, 2000, 133, 92-103
107. Rossetti L., Massillon D., Barzilai N., Vuguin P., Chen W., Hawkins M., Wu J., Wang J., Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action, *J Biol Chem*, 1997, 272, 27758-27763
108. Rywik S., Wagrowska H., Piotrowski W., Broda G., Epidemiologia otyłości jako czynnik ryzyka chorób układu krążenia, *Pol Tyg Lek*, 1995, Supl 1, 63-68
109. Salmeron J., Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Rimm E.B., Willett W.C., Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women, *Am J Clin Nutr*, 2001, 73, 1019-1026
110. Salmeron J., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Wing A.L., Willet W.C., Dietary fibre, glycaemic load, and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus in women, *JAMA*, 1997, 277, 472-477
111. Seidell J.C., Time trends in obesity: an epidemiological perspective, *Horm Metab Res*, 1997, 29, 155-158

112. Seidell J.C., Cigolini M., Deslypere J.P., Charzewska J., Ellsinger B.M., Cruz A., Body fat distribution in relation to physical activity and smoking habits in 38-year-old European men. European Fat Distribution Study, *Am J Epidemiol*, 1991, 133, 257-265
113. Shimomura I., Funahashi T., Takahashi M., Maeda K., Kotani K., Nakamura T., Yamashita S., Miura M., Fukuda Y., Takemura K., Tokunaga K., Matsuzawa Y., Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity *Nat Med*, 1996, 2, 800-803
114. Sivitz W., Walsh S., Morgan D., Thomas M., Haynes W., Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats, *Endocrinology*, 1997, 138, 3395-3401
115. Smith U., Hammersten J., Bjorntorp P., Kral J.G., Regional differences and effect of weight reduction on human fat cell metabolism, *European Journal of Clinical Investigation*, 1979, 9, 332-327
116. Smutok M.A., Reece C., Kokkinos P.F., Farmer C.M., Dawson P.K., DeVane J., Patterson J., Goldberg A.P., Hurley B.F., Effects of Exercise Training Modality on Glucose Tolerance in Men with Abnormal Glucose Regulation, *Int J Sports Med*, 1994, 15, 283-289
117. Sobol W., Rossner S., Hinson B., Hiltbrandt E., Karstaedt N., Santago P., Wolfman N., Hagaman A., Crouse J.R., Evaluation of a new magnetic resonance imaging method for quantitating adipose tissue areas, *Int J of Obes*, 1991, 15, 589-599
118. Stallone D.D., Stunkard A.J., Wadden T.A., Foster G., Boorstein J., Arger P., Weight loss and body fat distribution: a feasibility study using computed tomography, *Int J Obes*, 1991, 15, 775-780
119. Stampfer M.J., Colditz G.A., Willet W.C., A prospective study of moderate alcohol drinking and risk of diabetes in women, *Am J Epidemiol*, 1988, 128, 549-558
120. Steppan C.M, Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ashima S.S., Lazar M., The hormone resistin links obesity to diabetes, *Nature*, 2001, 409, 307-312
121. Szurkowska M., Szybiński Z., Nazim A., Szafraniec K., Jędrychowski W., Chorobowość z powodu cukrzycy typu 2 w populacji Krakowa, *Pol Arch Med Wew*, 2001, 3, 771-779
122. Szybiński K., Jasiński A., A New MRI Method of Internal Structures Volume Determination, 15th Annual Meeting ESMRMB '98, Book of Abstracts, 354
123. Szybiński Z., Czyżyk A., Wąsik R., Działkowiak H., Szurkowska M., Pach D., Nazim A., Ciba-Szopińska L., Stanuch H., Żukowski W., Rita R., Sieradzki J., Cizler M.,

- Turska-Karbowska I. Epidemiology of insulin dependent and non-insulin dependent diabetes mellitus in Poland, *Diab. Nutr. Metab.*, 1993, 6, 339-341
124. Szybiński Z., Sieradzki J., Mruk K., Kucharski K., Poskuta W., Korzeniowska D., Jastrzębska E., Wpływ diety redukcyjnej na tolerancję węglowodanową i postępowanie lecznicze cukrzycy skojarzonej z otyłością, *Pol Arch Med. Wewn*, 1978, 5, 423-431
 125. Szybiński Z. Swolkień B., Sieradzki J., Mruk K., Bobrowski A., Wpływ redukcji wagi ciała w otyłości na sekrecję insuliny, *Przegląd Lek*, 1975, 32, 336-342
 126. Takami K., Takeda N., Nakashima K., Takami R., Hayashi M., Ozeki S., Yamada A., Kokubo Y., Sato M., Kawachi S., Sasaki A., Yasuda K., Effects of dietary treatment alone or diet with Voglibose or Glyburide on abdominal adipose tissue and metabolic abnormalities in patients with newly diagnosed type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2002, 25, 658-662
 127. Tatoń J. Czech A., *Diabetologia*, PZWL, Warszawa 2001
 128. Thomson W.G., Early recognition and treatment of glucose abnormalities to prevent type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease, *Mayo Clin Proc*, 2001, 76, 1137-1143
 129. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Uusitupa M., Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance, *N Engl J Med*, 2001, 344, 1343-1350
 130. Ukkola O., Santaniemi M., Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities?, *J Mol Med*, 2002, 80, 696-702
 131. Walder K., Fillipps A. Clark S, Zimmet P., Collier G.R., Leptin inhibits insulin binding in isolated rat adipocytes, *J Endocrinol*, 1997, 155, 5-7
 132. Williamson D.F., Thompson T.J., Thun M., Flanders D., Pamuk E., Byers T., Intentional Weight Loss and mortality among overweight individuals with diabetes, *Diabetes Care*, 2000, 23, 1499-1504
 133. Wing R.R., Blair E.H, Bononi P., Marcus M., Watanabe R., Bergman R., Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycaemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients, *Diabetes Care*, 1994, 17, 30-36
 134. World Health Organisation (WHO), Prevention of Diabetes Mellitus, Geneva, Technical Report Series, no 884, 1994
 135. Vague J., The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease, *Am J Clin Nutr*, 1956, 4, 20-34

136. Van der Kooy K, Leenen R., Seidell J.C., Deurenberg P., Droop A., Bakker C.J.G.,
Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat, *Am J Clin Nutr*, 1993, 57,
327-333
137. Van der Kooy K., Leenen R., Deurenberg P., Seidell J.C., Westerterp K.R., Hautvast
J.G., Changes in fat-free mass in obese subjects after weight loss: a comparison of body
composition measures, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1992, 16, 675-683.
138. Zamboni M, Armellini F, Turcato E, de Pergola G, Todesco T, Bissoli L, Bergamo
Andreis IA, Bosello O., Relationship between visceral fat, steroid hormones and insulin
sensitivity in premenopausal obese women, *Am J Clin Nutr*, 1994, 60, 682-687
139. Zierath J., Livingston J., Thorne A., Bolinder J., Reynisdottir S., Lonnqvist F., Arner P.,
Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human
adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling
through the insulin receptor substrate-1 pathway, *Diabetologia*, 1998, 41, 1343-1354
140. Zimmet P., The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: Genes, autoimmunity
and demography, *Diabetes Care*, 1995, 18, 1050-1064
141. Zimmet P.Z, McCarty D.J, de Courten M.P., The global epidemiology of non-insulin
dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome, *J Diab Comp*, 1997, 11, 60 -

IX. WYKAZ SKRÓTÓW

1. apo B100-apoproteina B100
2. BMI- wskaźnik masy ciała
3. CHNS-choroba niedokrwienna serca
4. CHOL-cholesterol całkowity
5. CHOL HDL- cholesterol frakcji HDL
6. CHOL LDL-cholesterol frakcji LDL
7. CPS-1-Cancer Prevention Study
8. DPP-Diabetes Prevention Study
9. DTTG-doustny test tolerancji węglowodanów
10. GLIK- glikemia
11. GLUT-4- dkomorkowy transporter glukozy
12. HbA_{1c}%-hemoglobina glikowana
13. HDL-2-podfrakcja lipoprotein o wysokiej gęstości
14. HDL-3- podfrakcja lipoprotein o wysokiej gęstości
15. ILO OBJ- ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej
16. INS-insulinenemia
17. IRS-1-substrat receptora insuliny
18. L2/L3- kręgosłup lędźwiowy na poziomie kręgu L2/L3
19. LBM-beztłuszczowa masa ciała
20. LCAT-acylotransferaza lecytyna:cholesterol
21. LDL-lipoproteiny o niskiej gęstości
22. LPL-lipaza lipoproteinowa
23. MASA- masa ciała
24. MODY-cukrzyca typu 2 u młodych
25. n-liczba
26. NMR- rezonans magnetyczny
27. OBJ POD-objętość tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej
28. OBJ TRZ- objętość tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej
29. p-istotność statystyczna
30. PAI-1-inhibitor tkankowego aktywatora plasminogenu
31. PAS-obwód pasa

- 32. POLE GLI- pole pod krzywą glikemii w DTTG
- 33. POLE INS-pole pod krzywą insulinemii w DTTG
- 34. PPAR- γ -proliferator peroksysomów gamma
- 35. r-korelacja
- 36. R^2 –współczynnik determinacji
- 37. SD-odchylenie standardowe
- 38. SUM OBJ-objętość tkanki tłuszczowej brzusznej
- 39. TBF-masa tłuszczowa ciała
- 40. TG-triglicerydy osocza
- 41. TNF-alfa-czynnik martwicy nowotworów
- 42. VLDL-lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości
- 43. VO_2 max- współczynnik maksymalnego poboru tlenu
- 44. WHO- Światowa Organizacja Zdrowia
- 45. WHR- współczynnik talia/biodra
- 46. WKT-wolne kwasy tłuszczowe

X. WYKAZ TABEL I RYCIN

TABELE:

Lp.	Tabela	str.
1.	Średnia wieku uczestników badania	19
2.	Masa ciała (MASA), wskaźnik BMI (BMI), obwód pasa (PAS), wskaźnik WHR (WHR), tłuszczowa masa ciała (TBF%), beztłuszczowa masa ciała (LBM%) przed (1) i po (2) interwencji u kobiet, (n=16).	26
3.	Masa ciała (MASA), wskaźnik BMI (BMI), obwód pasa (PAS), wskaźnik WHR (WHR), tłuszczowa masa ciała (TBF%), beztłuszczowa masa ciała (LBM%) przed (1) i po (2) interwencji u mężczyzn, (n=13).	27
4.	Średnie wartości maksymalnego poboru tlenu (VO ₂ max) u kobiet (n=12) i mężczyzn (n=9), przed (1) i po (2) interwencji.	28
5.	Objętość tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), trzewnej (OBJ TRZ), objętość tkanki tłuszczowej brzusznej (SUM OBJ) oraz ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) przed (1) i po (2) interwencji u kobiet, (n=16).	29
6.	Objętość tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJPOD), trzewnej (OBJTRZ), sumy objętości tkanki tłuszczowej brzusznej (SUMOBJ) oraz ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (ILOOBJ) przed (1) i po (2) interwencji u mężczyzn, (n=13).	31
7.	Glikemia (GLIK) i insulinemia (INS) w 0' i 120' minucie DTTG, poziom trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (CHOL), cholesterolu frakcji HDL (CHOL HDL), cholesterolu frakcji LDL (CHOL LDL), hemoglobina glikowana HbA _{1c} (HbA _{1c} %), pole pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) i pole pod krzywą insulinemii w DTTG (POLE INS) przed (1) i po (2) interwencji u kobiet, (n=16).	37
8.	Glikemia (GLIK) i insulinemia (INS) w 0' i 120' minucie DTTG, poziom trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (CHOL), cholesterolu frakcji HDL (CHOL HDL), cholesterolu frakcji LDL (CHOL LDL), hemoglobina glikowana HbA _{1c} (HbA _{1c} %), pole pod krzywą glikemii W DTTG (POLE GLI) i pole pod krzywą insulinemii w DTTG (POLE INS) przed (1) i po (2) interwencji u mężczyzn, (n=13).	38
9.	Korelacje zmian (Δ) objętości tkanki tłuszczowej podskórnej (OBJ POD), trzewnej (OBJ TRZ), objętości tkanki tłuszczowej brzusznej (OBJ SUM) oraz ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) ze zmianami (Δ) masy ciała (MASA), wskaźnika BMI (BMI), obwodu pasa (PAS), wskaźnika WHR (WHR) tłuszczowej masy ciała (TBF%) oraz beztłuszczowej masy ciała (LBM%), (n=29).	45
10.	Korelacje objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), trzewnej (OBJ TRZ), objętości tkanki tłuszczowej brzusznej (SUM OBJ) oraz ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) z glikemią (GLIK) i insulinemią (INS) w 0' i 120' minucie DTTG, poziomem trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (CHOL), cholesterolu frakcji HDL (CHOL HDL), cholesterolu frakcji LDL (CHOL LDL), hemoglobiny glikowanej HbA _{1c} (HbA _{1c} %), polem pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) i polem pod krzywą insulinemii w DTTG (POLE INS) przed (1) i po (2) interwencji, (n=29).	48
11.	Korelacje zmian (Δ) objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), trzewnej (OBJ TRZ), objętości tkanki tłuszczowej brzusznej (OBJ SUM) oraz ilorazu	50

- objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) ze zmianami (Δ) glikemii (GLIK) i insulinemii (INS) w 0' i 120' minucie DTTG, zmianami (Δ) poziomu trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (CHOL), cholesterolu frakcji HDL (CHOL HDL), cholesterolu frakcji LDL (CHOL LDL), hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} ($HbA_{1c}\%$), pola pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) oraz pola pod krzywą insulinemii w DTTG (POLE INS) przed (1) i po (2) interwencji, ($n=29$).
12. Współczynniki korelacji prostej zmian (Δ) pola pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) ze zmianami objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej (OBJ TRZ) oraz zmianami ilorazu objętości tkanki tłuszczowej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) oraz korelacje cząstkowe uwzględniające wpływ zmian (Δ) masy ciała (MASA), zmian tłuszczowej masy ciała (TBF%) oraz zmian objętości tkanki tłuszczowej podskórnej (OBJ POD), ($n=28$). 54
13. Związek zmian (Δ) pola pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) ze zmianami ilorazu objętości tkanki tłuszczowej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) z uwzględnieniem płci (PŁEĆ), wieku (WIEK), zmiany masy ciała (MASA), zmiany tłuszczowej masy ciała (TBF%) oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), ($n=28$). 55
14. Związek zmian (Δ) pola pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) ze zmianami ilorazu objętości tkanki tłuszczowej trzewnej do podskórnej (ILO OBJ) z uwzględnieniem płci (PŁEĆ), zmiany masy ciała (MASA), zmiany tłuszczowej masy ciała (TBF%) oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), ($n=28$). 56
15. Związek zmian (Δ) pola pod krzywą glikemii w DTTG (POLE GLI) ze zmianami objętości tkanki tłuszczowej trzewnej (OBJ TRZ) z uwzględnieniem płci (PŁEĆ), wieku (WIEK), zmiany masy ciała (MASA), zmiany tłuszczowej masy ciała (TBF%) oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), ($n=28$). 57
16. Związek zmian pola glikemii ze zmianami objętości tkanki tłuszczowej trzewnej z uwzględnieniem płci, zmiany TBF% oraz zmiany objętości tkanki tłuszczowej podskórnej ($n=28$). 57

RYCINY:

Lp.	Rycina	str.
1.	<i>Średnia masa ciała u kobiet (n=16) i mężczyzn (n=13) przed i po interwencji.</i>	25
2.	<i>Objętość tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), trzewnej (OBJ TRZ) oraz objętość tkanki tłuszczowej brzusznej (SUM OBJ) przed i po interwencji u kobiet, (n=16).</i>	30
3.	<i>Objętość tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej (OBJ POD), trzewnej (OBJ TRZ) oraz objętość tkanki tłuszczowej brzusznej (SUM OBJ) przed i po interwencji u mężczyzn, (n=13).</i>	31
4.	<i>Obraz NMR przekrojów poprzecznych na poziomie L2/L3 (a) i przekrojów aksjalnych (b) u pacjenta BB przed (1) i po interwencji (2).</i>	33
5.	<i>Obraz NMR przekrojów poprzecznych na poziomie L2/L3 (a) i przekrojów aksjalnych (b) u pacjenta JW przed (1) i po interwencji (2).</i>	34
6.	<i>Obraz NMR przekrojów poprzecznych na poziomie L2/L3 (a) i przekrojów aksjalnych (b) u pacjentki JM przed (1) i po interwencji (2).</i>	35
7.	<i>Glikemia w 0', 30', 60' i 120' minucie DTTG przed i po interwencji u kobiet, (n=16).</i>	40
8.	<i>Insulinemia w 0', 30', 60' i 120' minucie DTTG przed i po interwencji u kobiet, (n=15).</i>	40
9.	<i>Glikemia w 0', 30', 60' i 120' minucie DTTG przed i po interwencji u mężczyzn, (n=13).</i>	41
10.	<i>Insulinemia w 0', 30', 60' i 120' minucie DTTG przed i po interwencji u mężczyzn, (n=13).</i>	42
11.	<i>Korelacja pomiędzy zmianą maksymalnego poboru tlenu a zmianą glikemii na czczo, (n=22).</i>	43
12.	<i>Korelacja pomiędzy zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej a zmianą masy ciała.</i>	46
13.	<i>Korelacja pomiędzy zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej a zmianą masy ciała.</i>	46
14.	<i>Korelacja pomiędzy zmianą glikemii w 120 minucie DTTG a zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej.</i>	51
15.	<i>Korelacja pomiędzy zmianą glikemii w 120 minucie DTTG a zmianą ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej.</i>	52
16.	<i>Korelacja pomiędzy zmianą pola pod krzywą glikemii w DTTG a zmianą objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej.</i>	52
17.	<i>Korelacja pomiędzy zmianą pola pod krzywą glikemii w DTTG a zmianą ilorazu objętości tkanki tłuszczowej brzusznej trzewnej do podskórnej.</i>	53

