

Jeanine B. Albu¹, Leonie K. Heilbronn², David E. Kelley³, Steven R. Smith⁴, Koichiro Azuma³, Evan S. Berk¹, F. Xavier Pi-Sunyer¹, Eric Ravussin⁴, the Look AHEAD Adipose Research Group

¹Department of Medicine, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, Columbia University, New York, New York, Stany Zjednoczone

²Garvan Institute, Sydney, Australia

³Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, Stany Zjednoczone

⁴Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana, Stany Zjednoczone

Zmiany metaboliczne w okresie roku po wprowadzeniu modyfikacji diety i aktywności fizycznej u chorych na cukrzycę typu 2

Metabolic changes following a 1-year diet and exercise intervention in patients with type 2 diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes* 2010; 59: 627–633

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy było określenie związku między długotrwałą poprawą wskaźników obwodowej wrażliwości na insulinę [wskaźnik zużycia glukozy (GDR, *glucose disposal rate*)], stężenia glukozy na czczo i wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*) a towarzyszącymi zmianami wagi, masy i dystrybucji tkanki tłuszczowej w wyniku wprowadzenia modyfikacji stylu życia u otyłych chorych na cukrzycę typu 2. **MATERIAŁ I METODY.** Zmierzono GDR, stężenie glukozy na czczo i FFA metodą klamry normoglikemicznej, a także masę i dystrybucję tkanki tłuszczowej, tłuszcz narządowy, rozmiar adipocytów za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego, tomografii komputerowej i biopsji tkanki tłuszczowej u 26 mężczyzn i 32 kobiet w próbie Look-AHEAD przed stosowaniem rocznej

diety i ćwiczeń fizycznych, ukierunkowanych na utratę masy ciała, oraz po ich stosowaniu.

WYNIKI. Masa ciała i stężenie glukozy na czczo znacznie się zmniejszyły ($p < 0,0001$), bardziej znacząco u mężczyzn niż u kobiet (odpowiednio: -12% do -8% i -16% do -7% ; $p < 0,05$), podczas gdy FFA zredukowano w czasie hiperinsulinemii, a GDR znacząco wzrósł ($p < 0,00001$) u osób obojga płci (odpowiednio: -53% do -41% i 63% do 43% ; $p = \text{NS}$). U mężczyzn stwierdzono korzystniejszą zmianę rozkładu tkanki tłuszczowej poprzez redukcję w większym stopniu górnych niż dolnych i głębszych niż płytszych magazynów tkanki tłuszczowej ($p < 0,01$). Spadki masy ciała i masy tkanki tłuszczowej poprzedzały poprawę GDR, ale nie stężenia glukozy na czczo lub FFA na czczo; jednak zmniejszenie FFA podczas hiperinsulinemii znacząco wpłynęło na polepszenie GDR. Tłuszcz wątrobowy był jedyną lokalizacją narządową, której zmiana wpływała niezależnie na zmianę wskaźników metabolicznych.

WNIOSKI. U chorych na cukrzycę typu 2 poddanych rocznej zmianie stylu życia stwierdzono znaczącą poprawę GDR, stężenia glukozy na czczo, FFA i dystrybucji tkanki tłuszczowej. Natomiast najważniejszy

Adres do korespondencji:

Jeanine B. Albu, e-mail: jba1@columbia.edu

Tłumaczenie: dr n. med. Marek Przeździak

Diabetologia Praktyczna 2010, tom 11, 4: 142–152

Copyright © 2010 Via Medica

mi determinantami poprawy metabolizmu były ogólne zmiany masy ciała (masy tkanki tłuszczowej) i tłuszczu wątrobowego. (Diabet. Prakt. 2011; 11, 4: 142–152)

ABSTRACT

OBJECTIVE. To characterize the relationships among long-term improvements in peripheral insulin sensitivity (glucose disposal rate, GDR), fasting glucose, and free fatty acids (FFA) and concomitant changes in weight and adipose tissue mass and distribution induced by lifestyle intervention in obese individuals with type 2 diabetes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. We measured GDR, fasting glucose, and FFAs during a euglycemic clamp and adipose tissue mass and distribution, organ fat, and adipocyte size by dual-energy X-ray absorptiometry, CT scan, and adipose tissue biopsy in 26 men and 32 women in the Look-AHEAD trial before and after 1 year of diet and exercise aimed at weight loss.

RESULTS. Weight and fasting glucose decreased significantly ($p < 0.0001$) and significantly more in men than in women (–12 vs. –8% and –16 vs. –7%, respectively; $p < 0.05$), while FFAs during hyperinsulinemia decreased and GDR increased significantly ($p < 0.00001$) and similarly in both sexes (–53 vs. –41% and 63 vs. 43%; $p = \text{NS}$). Men achieved a more favorable fat distribution by losing more from upper compared with lower and from deeper compared with superficial adipose tissue depots ($p < 0.01$). Decreases in weight and adipose tissue mass predicted improvements in GDR but not in fasting glucose or fasting FFAs; however, decreases in FFAs during hyperinsulinemia significantly determined GDR improvements. Hepatic fat was the only regional fat measure whose change contributed independently to changes in metabolic variables.

CONCLUSIONS. Patients with type 2 diabetes undergoing a 1-year lifestyle intervention had significant improvements in GDR, fasting glucose, FFAs and adipose tissue distribution. However, changes in overall weight (adipose tissue mass) and hepatic fat were the most important determinants of metabolic improvements. (Diabet. Prakt. 2011; 11, 4: 142–152)

U większości otyłych chorych na cukrzycę typu 2 występuje zła dystrybucja tkanki tłuszczowej w porównaniu z otyłymi osobami bez tego schorzenia [1, 2]. Wykazano, że ci chorzy mają proporcjonalnie mniej tkanki tłuszczowej korzystnej metabolicznie (pośladkowo-udowej) i więcej niekorzystnej dla metabolizmu, takiej jak brzuszna czy tłuszcz wątro-

bowy [2]. Opisany schemat koreluje z podwyższonym stężeniem glukozy na czczo i obniżoną wrażliwością na insulinę [3–5] w badaniach przekrojowych. Z perspektywy interwencji w cukrzycy typu 2 zauważono, że zarówno ograniczenie kaloryczne, jak i stosunkowo nieduża redukcja masy ciała poprawiają stężenie glukozy na czczo [6–10], a także wątrobową [7, 9, 11–13] i obwodową wrażliwość na insulinę [8–10, 12, 13]. Jednak nie we wszystkich badaniach wskazujących na znaczącą utratę masy ciała lub korzystną dystrybucję tkanki tłuszczowej zaobserwowano towarzyszącą poprawę obwodowej wrażliwości na insulinę [11, 14]. Co więcej, istnieje zaskakująco niewiele danych dotyczących związków między zmianami masy i miejscowej dystrybucji tkanki tłuszczowej pod wpływem długotrwałej interwencji polegającej na zmianie stylu życia z równoległymi efektami metabolicznymi.

W kilku badaniach dotyczących utraty masy ciała, prowadzonych przez okres do 6 miesięcy, zmiany w dystrybucji tłuszczu i tłuszczu narządowym u chorych na cukrzycę typu 2 nie korelowały z poprawą obwodowej wrażliwości na insulinę, niezależną od zmian masy ciała [11–14]. W jeszcze mniejszej liczbie badań wykazano długotrwały (do 1 roku) wpływ utraty masy na dystrybucję tłuszczu i zmiennych metabolicznych w cukrzycy typu 2 [10, 15, 16]. W jednym z badań, o ile obserwowano po roku równoczesną poprawę dystrybucji tłuszczu [określanej poprzez stosunek talii do bioder (WHR, *waist-to-hip ratio*)], glukozy i insuliny na czczo [15], o tyle poprawa metabolizmu wynikała bardziej z ogólnej utraty masy ciała niż zmiany WHR [15]. Można to interpretować tak, że utrata tkanki tłuszczowej, niezależnie od jej lokalizacji, jest dominującym czynnikiem wpływającym na poprawę metabolizmu u otyłych chorych na cukrzycę typu 2, co podważa dotychczasowe poglądy, pochodzące głównie z badań przekrojowych, że dystrybucja tkanki tłuszczowej jest kluczowym i interaktywnym determinan-tem poprawy. Z powyższych badań nie wynika jasno, czy zmienna utrata masy, czasem mała liczba badanych czy niepełne pomiary dystrybucji tkanki tłuszczowej pozwoliły na rzeczywistą ocenę roli konkretnych magazynów tłuszczu dla kontroli metabolizmu. Co więcej, zmian pozostałych cech tkanki tłuszczowej, takich jak rozmiar komórek tłuszczowych lub krążące wolne kwasy tłuszczowe (FFA, *free fatty acids*), nie uwzględniono w poprzednich badaniach. Większe, podskórne komórki tłuszczowe w okolicy brzucha odpowiadają za insulinooporność i rozwój cukrzycy typu 2 [17–19], podczas gdy krążące FFA odgrywają istotną rolę w etiologii insuli-

nooporności i hiperglikemii w cukrzycy typu 2 [12, 20, 21]. Jak dotąd nie stwierdzono, czy regionalna utrata tłuszczu wpływa na poprawę FFA podczas redukcji masy ciała w cukrzycy typu 2.

Celem przedstawionego badania było więc sprawdzenie znaczenia zmian w dystrybucji tkanki tłuszczowej i innych, blisko związanych cech jako determinantów poprawy metabolizmu w odpowiedzi na utratę masy w cukrzycy typu 2. Przyjęto hipotezę, że proste wykładniki utraty masy, a nie różne względne zmiany i permutacje dystrybucji tkanki tłuszczowej, są najistotniejszym determinantem poprawy metabolizmu po rocznej interwencji w styl życia u chorych na cukrzycę typu 2. Oceniono różne aspekty masy tkanki tłuszczowej i jej dystrybucji, w tym masę tkanki tłuszczowej górnej i dolnej części ciała [z użyciem absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DEXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*)], podgrupy tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha i kończyn dolnych [z użyciem tomografii komputerowej (TK)] i szacunkową zawartość tłuszczu w wątrobie i mięśniach (z zastosowaniem TK). Wykonano ponadto biopsję tkanki tłuszczowej w celu zmierzenia średniego rozmiaru podskórnych komórek tłuszczowych w okolicy brzucha zarówno w okresie przed terapią, jak i po roku.

Materiał i metody

Było to badanie uzupełniające dla próby *Action For Health In Diabetes* (Look-AHEAD), prowadzone w 3 spośród 16 ośrodków biorących w nim udział (*Pennington Biomedical Research Center*, Baton Rouge, LA; *University of Pittsburgh*, Pittsburgh, PA; *St. Luke's-Roosevelt Hospital Center*, Nowy Jork). Głównym celem badania Look-AHEAD było przeanalizowanie efektów interwencji w styl życia, utraty wagi i aktywności fizycznej [intensywna interwencja w styl życia (ILI, *intensive lifestyle intervention*)] w porównaniu ze standardową pomocą diabetologiczną i edukacją na temat zapadalności i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [22, 23]. Roczne wyniki próby Look-AHEAD i inne rezultaty tego pomocniczego badania opublikowano już wcześniej [24–28].

Ochotnicy do badania

Kryteria włączenia i wyłączenia z badania Look-AHEAD, które obejmują również potwierdzone rozpoznanie cukrzycy typu 2, opisano wcześniej [22, 23]. To pomocnicze badanie dotyczyło tylko uczestników randomizowanych do ramienia ILI [24, 25]. W celu uproszczenia potencjalnego wpływu zmian leków hipoglikemizujących podczas interwencji oso-

by ze stężeniem glukozy w surowicy wynoszącym ≥ 180 mg/dl i chorzy leczeni insuliną lub tiazolidinedionami zostali wyłączeni z dodatkowej grupy badanej. Pięćdziesięciu ośmiu ochotników chorych na cukrzycę typu 2 (43 białych pochodzenia niełatynoskiego, 12 Afroamerykanów i 3 Latynosów) badano w okresie początkowym (preinterwencja) i po roku ILI. Dwudziestu sześciu mężczyzn (średnia \pm SD wieku $61,6 \pm 1,5$ roku) i 32 kobiety ($58,9 \pm 1,3$ roku) ukończyło badania wyjściowe i badania po roku. Podział ochotników według płci w 3 ośrodkach był następujący: 12 kobiet i 13 mężczyzn w Pittsburgu, 13 kobiet i 5 mężczyzn w St Luke's-Roosevelt, 7 kobiet i 8 mężczyzn w Pennington. W okresie początkowym 6 kobiet było w okresie okołomenopauzalnym, a 26 po okresie menopauzy (8 stosowało hormonalną terapię zastępczą). Wszyscy uczestnicy podpisali świadomą zgodę i projekt był zaakceptowany przez odpowiednią komisję w każdej z instytucji, także przez Komisję Nadzorującą Look-AHEAD.

Interwencja w styl życia i protokół badania

Jak opisano wcześniej [22–25], konstrukcja ILI zakładała uzyskanie utraty masy poprzez zmniejszoną podaż kalorii (ok. 500 kcal dziennie) i zwiększoną aktywność fizyczną (≥ 175 min tygodniowo), z oczekiwanym efektem po roku wynoszącym 7% wagi początkowej. Na początku i po 1. roku ILI uczestnicy zostali przyjęci do ośrodków klinicznych w dniu poprzedzającym badania metaboliczne w celu wykonania DEXA i TK. Po standaryzowanym obiedzie (50% węglowodanów, 30% tłuszczu, 20% białek) uczestnicy spędzili noc na czczo. Następnego dnia rano sprawdzono wagę metaboliczną i wykonano przezskórną biopsję tkanki tłuszczowej; godzinę później rozpoczynano badanie metodą kłamy hiperinsulinemiczno-normoglikemicznej.

Notowano wprowadzenie lub wyłączenie leków hipoglikemizujących podczas rocznej obserwacji. Dodanymi lekami były tiazolidinedion i metformina (każdy lek dla 1 mężczyzny). Odstawionymi lekami były inhibitory glukozydazy (1 kobieta), meglitynid i repaglinid (2 mężczyzn i 2 kobiety) i pochodne sulfonylomocznika (11 mężczyzn i 3 kobiety). Metforminę wprowadzono ponownie w tygodniu poprzedzającym roczny okres badania, w tej samej dawce co przed badaniem, jeżeli pacjenci przyjmowali ją wcześniej i zaprzestali podczas interwencji (6 mężczyzn i 2 kobiety).

Skład ciała

Masę tłuszczu i masę beztłuszczową (FFM, *fat-free mass*; włączając całość tkanek beztłuszczowych,

jest to masa mięśniowa i zawartość mineralna kości) zmierzono za pomocą DEXA (Hologic QDR 4500A), zgodnie z Opisanem Procedur badania Look-AHEAD. Wszystkie zdjęcia DEXA zostały przeanalizowane za pomocą QDR dla Windows, wersja 11.1. Masa tłuszczu i FFM, tłuszcz pośladowko-udowy i tłuszcz tułowia i ramion (tłuszcz górnych partii ciała) zmierzono za pomocą standardowej analizy, w której komercyjny, komputerowy algorytm oddziela masę tłuszczu pośladowko-udowego i tłuszczu górnych partii ciała dwoma skośnymi liniami, przechodzącymi przez szyjkę kości udowej [2]. Współczynniki zmienności (CV, *coefficients of variation*) dla powtarzanych pomiarów ($n = 38$; dane niepublikowane) FFM, masy tłuszczu i zawartości procentowej tłuszczu ciała wynosiły odpowiednio 0,6%, 1,1% i 1,1%. Trzy przekrojowe zdjęcia z TK, o szerokości 1 cm, wyśrodkowane odpowiednio na przestrzeń dysku T12–L1 i L4–L5 oraz środek uda, miały ocenić tłuszcz wątrobowy, a także skład tkanki tłuszczowej na udach i brzuchu. Wszystkie zdjęcia TK zostały przeanalizowane na Uniwersytecie w Pittsburgu z użyciem oprogramowania do analizy obrazów (SliceOmatic; Tomovision, Montreal, Kanada). Aby ocenić tłuszcz wątrobowy, określono zmianę gęstości wątroby i śledziony w TK (jednostki Hounsfielda), natomiast w celu określenia składu tkanki tłuszczowej badano okolice brzucha i ud pod względem kości, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych, jak opisano wcześniej [29]. Aby ocenić tkankę tłuszczową trzewną (VAT, *visceral adipose tissue*) i brzuszną podskórną tkankę tłuszczową (SAT, *subcutaneous adipose tissue*), narysowano odrębnie linię podziału na zdjęciu TK brzucha wzdłuż ściany mięśni i powięzi mięśni przykręgosłupowych. Tkanka SAT brzucha została dalej podzielona na powierzchnną i głęboką, poprzez ręczne zaznaczenie okrężnej, powierzchniowej powięzi, jak opisano wcześniej [30]. Na obrazach z tomografii komputerowej uda powięź szeroka została wykorzystana do podziału tkanki tłuszczowej środka uda na SAT i podpowięziową tkankę tłuszczową [3].

Biopsja brzusznej podskórnej tkanki tłuszczowej w celu określenia rozmiaru komórek tłuszczowych

Przezskórną biopsję powierzchniowej SAT brzucha (500 mg) wykonywano igłą Bergstroma ze ssaniem, 10 centymetrów obok pępka. Rozmiar i liczbę adipocytów oceniono w *Pennington Biomedical Research Center* za pomocą licznika Coultera (Multisizer-3; Beckman Coulter, Fullerton, CA), jak opisano wcześniej [26, 28]. Rozmiar komórek został przedstawiony jako średnia geometryczna.

Klamra hiperinsulinemiczno-normoglikemiczna

Odpowiednio przygotowany roztwór insuliny podawano w ciągłym wlewie (80 mJ/m² na minutę) przez przynajmniej 3 godziny, z zastrzeżeniem, że wlew insuliny miał się rozpocząć przynajmniej godzinę po osiągnięciu stężenia glukozy w osoczu 100 mg/dl, jak opisano wcześniej [27]. Średnią szybkość wlewu egzogennej glukozy podczas stałej infuzji insuliny (ostatnie 30 minut) oraz wskaźnik zużycia glukozy (GDR, *glucose disposal rate*) wykorzystano do oceny obwodowej wrażliwości na insulinę [31]. Zużycie tlenu i produkcję dwutlenku węgla mierzono za pomocą zestawów metabolicznych (Sensor Medics Corporation, Anaheim CA) w ciągu 40 minut przed i 40 minut tuż po infuzji insuliny; utlenianie źródeł energii (węglowodany i tłuszcze) obliczano dla ostatnich 30 minut każdego okresu [32]. Zasoby glukozy wyliczano z różnicy między całym GDR i utlenieniem glukozy. Wskaźniki utylizacji glukozy przeliczono na kilogram FFM.

Analizy krwi

Próbki krwi po pobraniu zostały natychmiast odwirowane, rozdzielone i zamrożone w temperaturze -70°C . Stężenie glukozy w osoczu określano za pomocą elektrody tlenowo-glukozowej (Synchron CX7 Delta Systems; Beckman, Brea, CA). Stężenie insuliny w osoczu mierzono za pomocą metody immunochemiluminescencji w analizatorze Immulite 2000 (Diagnostic Product, Los Angeles, CA). Badania kontrolne dla stężenia insuliny w osoczu (dla 50 $\mu\text{U/ml}$) wyniosły odpowiednio 1,75% i 3,6%. Stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu mierzono analizatorem Beckman Synchron CX5 za pomocą zestawu WAKO NEFA C (Denver, CO). Wszystkie próbki przeanalizowano w Laboratorium Chemii Klinicznej w *Pennington Biomedical Research Center*.

Analizy statystyczne

Dane zostały wyrażone jako średnie \pm błąd standardowy średniej (SEM, *standard error of the mean*), chyba że wskazano inaczej. Dla każdej zmiennej dane zaprezentowano jako kompletne, ważne pomiary, zarówno w okresie wyjściowym, jak i po roku. Brakowało danych o mężczyznach (spośród 26) o zmianach gęstości wątroby, śledziony i mięśni (każde dotyczyło jednego mężczyzny) i rozmiaru komórek tłuszczowych (dwóch mężczyzn) oraz, w przypadku kobiet (spośród 32), na temat pomiarów tkanki tłuszczowej brzucha (jedna kobieta), tkanki tłuszczowej ud, zmian gęstości wątroby, śledziony i mięśni (każde dotyczyło 3 kobiet) i rozmiaru komórek

tluszczowych (jedna kobieta). Zmienne ze znamienym odchyleniem od rozkładu normalnego były transformowane logarytmicznie przed analizą (insulina, FFA i ich zmiany). Do oceny istotnych zmian w ciągu roku trwania interwencji zastosowano analizę ANOVA z powtarzanymi pomiarami; interakcje według płci sprawdzano pod kątem znamienności. Konstruowano ogólne modele liniowe zgodnie z przyjętymi hipotezami. W szczególności sprawdzano następujące elementy: 1) czy zmiany w którymkolwiek z regionalnych pomiarów tłuszczu pozwalały przewidzieć zmiany wskaźników metabolicznych po 1 roku, niezależnie od zmian ogólnej wagi lub masy tłuszczu? 2) czy zmiana w pomiarach kłamrowych FFA pozwalała przewidzieć zmiany szybkości zużycia glukozy (GDR) lub stężenia glukozy na czczo, niezależnie od zmian wagi, masy tłuszczu lub któregoś z pomiarów lokalnych masy tkanki tłuszczowej? 3) czy zmiana GDR pozwalała przewidzieć zmiany w stężeniu glukozy na czczo, niezależnie od zmian wagi, masy tłuszczu lub któregoś z pomiarów lokalnych masy tkanki tłuszczowej? Za znamienne uznano $p < 0,05$. Do analizy użyto programu Statistica, wersja 6.0 (Statsoft, Tulsa, OK).

Wyniki

Zmiany masy ciała po roku

Masa ciała zmniejszyła się znacząco ($p < 0,00001$), zarówno u kobiet, jak i mężczyzn (tab. 1), ale zakres zmiany masy był szeroki (między $-26,5$ kg a $3,5$ kg u mężczyzn i $-27,3$ kg a $0,9$ kg u kobiet). Mężczyźni stracili większy odsetek swojej początkowej masy niż kobiety ($-12,1 \pm 1,2\%$ do $8,1 \pm 1,1\%$; $p < 0,05$). Większą utratę masy po roku zapowiadała większa masa w okresie przed badaniem u obu płci ($\beta = -0,41$; $p < 0,01$), ale nie było związku z początkową masą tkanki tłuszczowej, jej dystrybucją, rozmiarem komórek tłuszczowych czy zmiennymi metabolicznymi.

Zmiany w masie tkanki tłuszczowej i jej dystrybucji po roku, naciek tłuszczowy narządów i średni rozmiar podskórnych komórek tłuszczowych brzucha

Masa tłuszczu i masa beztłuszczowa zmniejszyły się znacząco, odpowiednio o $27,7 \pm 2,6\%$ i $5,5 \pm 0,8\%$ i o $14 \pm 2,1\%$ i $3,8 \pm 0,7\%$ u kobiet i mężczyzn (tab. 1). Zakres zmiany masy tłuszczu wynosił odpowiednio od $-20,4$ kg do $0,2$ kg i od $-19,5$ kg do $0,8$ kg, podczas gdy zakres zmiany FFM wynosił odpowiednio od $-9,9$ kg do $3,3$ kg i od $-7,8$ kg do $2,8$ kg u kobiet i mężczyzn, co spowodowało

znamienne zmniejszenie procentowej zawartości tłuszczu ciała (tab. 1). Wystąpiło wiele istotnych zmian w regionalnych magazynach tkanki tłuszczowej (tab. 1). Tłuszcz górnych partii ciała, VAT i głęboka brzuszna SAT zmniejszyły się znamienne (tab. 1) i to wyraźniej u mężczyzn niż u kobiet, niezależnie od wartości sprzed badania ($p < 0,01$). Znamienne zmniejszyły się również brzuszne powierzchowne SAT, tłuszcz pośladkowo-udowy i niższych partii uda, mierzone na przekrojach dla podpowięziowych i powierzchownych magazynów tkanki tłuszczowej, ale bez wpływu płci (tab. 1).

Ze względu na większą utratę tłuszczu z górnych niż z dolnych partii ciała, dystrybucja tłuszczu mierzona według DEXA zmieniła się znamienne (ryc. 1A) u obu płci. U mężczyzn VAT zmniejszył się bardziej niż powierzchowny SAT brzucha; skutkuje to istotną zmianą w dystrybucji tkanki tłuszczowej brzucha (ryc. 1B). Podobną tendencję dało się zauważyć w przypadku kobiet, ale w mniejszym stopniu niż u mężczyzn (ryc. 1B). W dolnych partiach ciała schemat był podobny: u mężczyzn podpowięziowa tkanka tłuszczowa ud zmniejszyła się bardziej niż powierzchniowa SAT ud, co dało znaczną zmianę dystrybucji tkanki tłuszczowej ud (ryc. 1C); podobną tendencję zaobserwowano u kobiet (ryc. 1C).

Współczynnik wątrobowo-śledzionowy wzrósł, wskazując na znaczące zmniejszenie tłuszczu wątrobowego ($p < 0,00001$) (tab. 1) zarówno u mężczyzn ($-18 \pm 5\%$), jak i u kobiet ($-18 \pm 4\%$). Gęstość mięśni ud, wskaźnik zawartości tłuszczu wewnątrzmięśniowego, nie zmieniła się szczególnie ($p = 0,36$) (tab. 1). Okolica mięśni ud zmniejszyła się średnio o $4,6\%$; ta zmiana było podobna do średniego zmniejszenia FFM ($4,6\%$).

Średni rozmiar podskórnych komórek tłuszczowych brzucha zmniejszył się zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (tab. 1). Zawartość lipidów na jednostkę tkanki tłuszczowej razem ze średnim rozmiarem komórek tłuszczowych zastosowano do oszacowania liczby komórek tłuszczowych w jednostce tkanki tłuszczowej (patrz: Materiał i metody). Obliczona liczba komórek tłuszczowych w jednostce SAT brzucha wzrosła u obu płci (tab. 1), mimo średniego zmniejszenia ogólnego rozmiaru magazynu o 17% .

Roczne zmiany w stężeniu glukozy na czczo, FFA i GDR

Stężenie glukozy na czczo zmniejszyło się znacząco zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (tab. 2) i w znamienne większym stopniu u mężczyzn niż u kobiet ($-16,2 \pm 2,8\%$ v. $-6,8 \pm 3,5\%$; $p < 0,05$). Stężenie glukozy w trakcie klamry metabolicznej nie

Tabela 1. Waga, masa i dystrybucja tkanki tłuszczowej, tłuszcz narządowy oraz wielkość komórek tłuszczowych w tkance podskórnej przed 1. rokiem i po 1. roku modyfikacji stylu życia

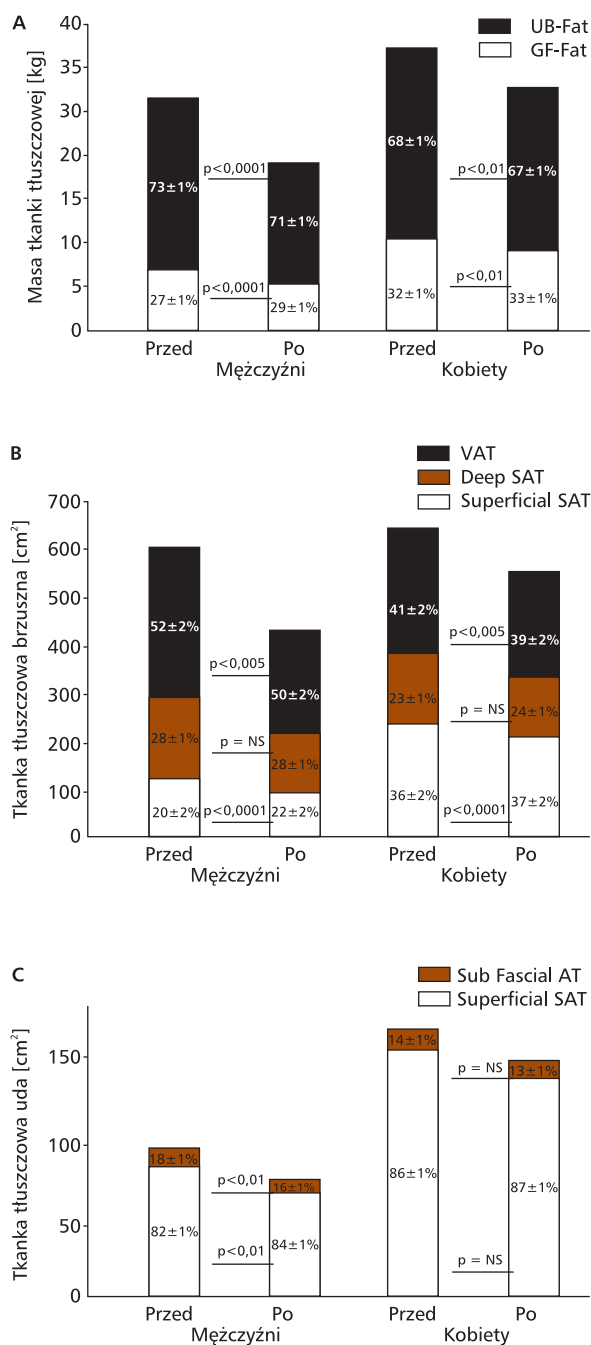
	Mężczyźni (n = 26)*		Kobiety (n = 32)†	
	Wyjściowo	Po 1. roku	Wyjściowo	Po 1. roku
Masa ciała [kg]‡	101,2 ± 1,9	88,8 ± 1,8	91,4 ± 1,7	83,9 ± 1,7
BMI [kg/m ²]‡	32,4 ± 0,5	28,4 ± 0,5	34,8 ± 0,6	32,0 ± 0,6
Masa beztłuszczowa [kg]‡	70,9 ± 1,1	66,9 ± 1,0	54,2 ± 1,0	52,1 ± 0,9
Masa tkanki tłuszczowej [kg]‡	30,3 ± 1,2	22,0 ± 1,2	37,1 ± 1,1	31,8 ± 1,1
Odsetek masy tłuszczowej (wagi całkowitej)‡	29,8 ± 0,8	24,5 ± 0,9	40,4 ± 0,7	37,5 ± 0,8
Tłuszcz w górnej części ciała [kg]‡	21,4 ± 0,9	15,1 ± 0,9	24,4 ± 0,9	20,7 ± 0,8
Tłuszcz pośladowko-udowy [kg]§	8,2 ± 0,3	6,2 ± 0,3	12,1 ± 0,6	10,6 ± 0,5
Tkanka tłuszczowa trzewna [cm ²]‡	311,7 ± 18,3	216,5 ± 18,3	259,5 ± 16,8	213,3 ± 16,7
Tkanka tłuszczowa podskórna brzuszna głęboka [cm ²]‡	170,9 ± 11,6	120,4 ± 10,2	148,2 ± 10,6	130,6 ± 9,3
Tkanka tłuszczowa podskórna brzuszna powierzchowna [cm ²]§	120,9 ± 11,5	92,0 ± 10,6	237,1 ± 10,6	206,8 ± 9,7
Tkanka tłuszczowa podpowięziowa uda [cm ²] (jedna noga)§	18,1 ± 1,5	12,9 ± 1,1	22,7 ± 1,5	18,1 ± 1,1
Tkanka tłuszczowa podskórna powierzchowna uda [cm ²]§	84,7 ± 7,9	66,8 ± 7,5	156,5 ± 7,5	138,4 ± 7,1
Zmiany gęstości wątroby wTK [jH]§	51,2 ± 2,1	59,7 ± 1,8	46,5 ± 1,9	54,6 ± 1,7
Zmiany gęstości śledziony w TK [jH]§	50,4 ± 0,8	51,3 ± 0,8	47,6 ± 0,8	48,8 ± 0,7
Współczynnik gęstości wątroba/śledziona§	1,01 ± 0,04	1,17 ± 0,04	0,99 ± 0,04	1,13 ± 0,04
Powierzchnia mięśni [cm ²] (obie nogi)‡	311,5 ± 6,8	292,7 ± 6,9	223,4 ± 6,3	215,2 ± 6,4
Zmiana gęstości mięśni w TK [jH]	46,8 ± 0,9	47,4 ± 0,8	45,0 ± 0,8	45,1 ± 0,7
Wielkość komórek tłuszczowych§	0,73 ± 0,05	0,50 ± 0,04	0,96 ± 0,04	0,76 ± 0,03
Liczba komórek tłuszczowych§	3756 ± 271	4897 ± 370	2982 ± 239	3345 ± 325

Dane są nieskorygowanymi średnimi ± SE. Masę beztłuszczową, masę tkanki tłuszczowej, tłuszcz górnej części ciała, tłuszcz pośladowko-udowy mierzono za pomocą DEXA; tkankę tłuszczową brzucha i podskórna, podskórna tkankę tłuszczową w przedziałach brzucha i uda oraz zmiany gęstości narządów (wątroba, śledziona, mięśnie) mierzono za pomocą tomografii komputerowej. *Brakujące dane u mężczyzn (spośród 26) dla pomiarów gęstości narządów (1 mężczyzna dla każdego pomiaru) i dla pomiaru wielkości komórki tłuszczowej (2 mężczyźni). †Brakujące dane u kobiet (spośród 32) dla pomiarów brzusznej tkanki tłuszczowej (1 kobieta), tkanki tłuszczowej uda i zmian gęstości narządów (3 kobiety dla każdego pomiaru), pomiaru wielkości komórki tłuszczowej (1 kobieta). ‡Znamienna zmiana zarówno dla mężczyzn, jak i kobiet (zakres $p < 0,05$ do $0,00001$), ze znamionym wpływem płci. §Znamienna zmiana zarówno dla mężczyzn, jak i kobiet (zakres $p < 0,05$ do $0,00001$) bez istotnego wpływu płci.

zmieniło się po interwencji (tab. 2). Stężenie insuliny na czczo zmniejszyło się znamienne u obu płci (tab. 2), ale w okresie stałej szybkości wlewu podczas klamry było niższe po interwencji tylko u kobiet (warunek interakcji $p = 0,05$). Wolne kwasy tłuszczowe na czczo zmniejszyły się znamienne (tab. 2) i były hamowane przez insulinę w dużo większym stopniu ($p < 0,00001$) po utracie masy ciała (o $98 \pm 0,5\%$ u mężczyzn i $97 \pm 0,5\%$ u kobiet) niż przed nią (odpowiednio o $95 \pm 1\%$ i $94 \pm 1\%$). W ten sposób stężenie FFA w okresie stałego wlewu podczas klamry metabolicznej zmniejszyło się znamienne po utracie masy ciała (tab. 2) podobnie u mężczyzn i u kobiet ($54,9 \pm 8,5\%$ do $41,4 \pm 15,7\%$). Wskaźnik zużycia glukozy zwiększył się wyraźnie (tab. 2), zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet ($63,3 \pm 8,1\%$ v. $43,1 \pm 8,6\%$), z towarzyszącą poprawą zarówno utleniania, jak i magazynowania glukozy (tab. 2).

Determinanty rocznych zmian zmiennych metabolicznych (GDR, glukoza na czczo i FFA w kłamrze metabolicznej)

Roczna poprawa wrażliwości na insulinę (Δ GDR lub jako odsetek wartości wyjściowych [% Δ GDR]) nie wykazywała związku z żadną ze zmiennych wyjściowych, ale była istotnie związana ze zmniejszeniem masy ciała [% Δ masy ciała; $r = -0,65$; $p = 0,000002$ (ryc. 2A)] i masy tłuszczu [% Δ masy tłuszczu; $r = -0,71$; $p = 0,00004$]. Była również w sposób istotny związana ze zmniejszeniem wszystkich miejscowych magazynów tłuszczu (zakres $r = -0,65$ do $-0,50$; $p < 0,01$ dla wszystkich) oraz średniego rozmiaru komórek tłuszczowych brzucha ($r = -0,27$; $p < 0,05$), a także ze zwiększeniem relatywnej proporcji powierzchownego SAT brzucha ($r = 0,34$; $p < 0,01$). Jednak żaden z tych związków nie był niezależny od zmian w masie ciała lub masie tłuszczu. W anali-



Rycina 1. Absolutna ilość w kg (A) lub cm² (B–C) na osi Y i względny rozkład jako odsetek całkowitego tłuszczu (A) lub odsetek całkowitej powierzchni (B–C) przedstawione jako średnie ± SEM dla tłuszczu górnej części ciała (UB-Fat) i tłuszczu dolnej części ciała [tłuszcz pośladowo-udowy (GF-fat)] wg DEXA (A); powierzchnia tkanki tłuszczowej trzewnej (VAT), głębokiej (deep SAT) i powierzchniowej (superficial SAT) podskórnej tkanki tłuszczowej brzusznej zmierzona na poziomie L4–5 przy pomocy tomografii komputerowej (B); powierzchnie podpowięziodowej i powierzchniowej podskórnej tkanki tłuszczowej mierzone w połowie uda (jedna noga) przy pomocy tomografii komputerowej (C) przed i po 1 roku modyfikacji trybu życia; wartości p przedstawiono dla różnic względnego rozkładu.

zach wielokrotnej regresji najlepszy model predykcyjny dla Δ GDR tworzyły $\% \Delta$ masy tłuszczu i $\% \Delta$ FFA w kłamrze metabolicznej (całkowite $R^2 = 0,48$; $p = 0,000049$), a dla $\% \Delta$ GDR obejmował niezależny udział $\% \Delta$ masy ciała, $\% \Delta$ współczynnika L/S (stosunek zmiany gęstości wątroby do śledziony w TK) i $\% \Delta$ FFA w kłamrze metabolicznej (całkowite $R^2 = -0,52$; $p = 0,000027$).

Podobne analizy przeprowadzono dla rocznej poprawy glukozy na czczo i spadku FFA w kłamrze metabolicznej. Żadne z powyższych nie było związane ze zmianami masy ciała lub masy tłuszczu. Spośród regionalnych pomiarów tłuszczu Δ glukozy na czczo była jedynie powiązana w znamienny sposób z Δ współczynnika L/S ($r = -0,37$; $p = 0,006$) i $\% \Delta$ glukozy na czczo do $\% \Delta$ VAT ($r = -0,31$; $p = 0,03$). Podczas gdy Δ glukozy na czczo była również związana ze spadkiem FFA w kłamrze metabolicznej ($p < 0,05$), w analizach wielokrotnej regresji najlepszy model predykcyjny dla Δ glukozy na czczo tworzyły niezależny udział Δ współczynnika L/S i Δ GDR (całkowite $R^2 = 0,32$; $p = 0,009$), a dla $\% \Delta$ glukozy na czczo obejmował niezależny udział $\% \Delta$ GDR ($R^2 = 0,31$; $p = 0,005$) (ryc. 2B). Roczny spadek FFA w kłamrze metabolicznej był związany tylko z Δ współczynnika L/S lub $\% \Delta$ współczynnika L/S (odpowiednio $r = -0,33$, $p = 0,014$, lub $r = -0,39$, $p = 0,01$) (ryc. 2C), niezależnie od zmian masy ciała lub masy tłuszczu.

Dyskusja

Po roku intensywnej modyfikacji stylu życia Look-AHEAD [22] u uczestników chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono zdecydowaną poprawę obwodowej wrażliwości na insulinę, stężenia glukozy na czczo i FFA, równocześnie z wyraźną utratą masy ciała i tłuszczu, poprawą dystrybucji tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem tłuszczu wątrobowego. Za zmiany w obwodowej wrażliwości na insulinę w największym stopniu odpowiadały ogólne zmiany masy ciała i masy tłuszczu; jedynym parametrem regionalnym niezależnie prowadzącym do poprawy metabolicznej było zmniejszenie tłuszczu wątrobowego.

Wpływ utraty masy ciała na dystrybucję tkanki tłuszczowej i tłuszczowe nacieki narządowe w cukrzycy typu 2 sprawdzono dotychczas w kilku badaniach [11–14, 33]. Badania te różniły się długością, od kilku tygodni do 6 miesięcy, i zanotowano w nich różne zmiany w dystrybucji tkanki tłuszczowej i tłuszczu narządowego w zależności od rodzaju pomiarów i natury interwencji prowadzącej do utraty masy ciała. Wyjątkowość niniejszej analizy wynika z faktu, że zbadano uczestników po rocznej interwencji, zmierzono wszystkie aspekty dystrybucji tkanki tłuszczowej

Tabela 2. Parametry metaboliczne w czasie klamry euglikemiczno-hiperinsulinowej na początku badania i po 1. roku modyfikacji stylu życia

	Mężczyźni (n = 26)		Kobiety (n = 32)	
	Wyjściowo	Po 1. roku	Wyjściowo	Po 1. roku
Stan poabsorbcyjny				
Glukoza [$\mu\text{mol/l}$]*	8,2 ± 0,4	6,7 ± 0,3	7,8 ± 0,3	7,3 ± 0,3
Insulina [$\mu\text{mol/l}$]*	71,1 ± 7,2	52,5 ± 8,9	91,5 ± 6,5	80,0 ± 8,0
FFA [$\mu\text{mol/l}$]*	0,56 ± 0,02	0,45 ± 0,03	0,79 ± 0,03	0,63 ± 0,02
Stan równowagi w czasie klamry				
Glukoza [$\mu\text{mol/l}$]	5,7 ± 0,1	5,7 ± 0,1	5,8 ± 0,1	5,8 ± 0,1
Insulina [$\mu\text{mol/l}$] [†]	834,3 ± 49,1	820,1 ± 39,2	982,9 ± 44,2	859,5 ± 35,3
FFA [$\mu\text{mol/l}$]*	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,00	0,05 ± 0,06	0,02 ± 0,003
GDR [$\text{mg} \times \text{kg FFM}^{-1} \times \text{min}^{-1}$]*	5,7 ± 0,4	8,9 ± 0,5	6,2 ± 0,4	8,4 ± 0,5
Utlenie glukozy [$\text{mg} \times \text{kg FFM}^{-1} \times \text{min}^{-1}$]* [‡]	2,7 ± 0,1	3,4 ± 0,2	3,1 ± 0,2	3,8 ± 0,2
Gromadzenie glukozy [$\text{mg} \times \text{kg FFM}^{-1} \times \text{min}^{-1}$]* [‡]	3,0 ± 0,3	5,5 ± 0,4	2,9 ± 0,4	4,4 ± 0,5

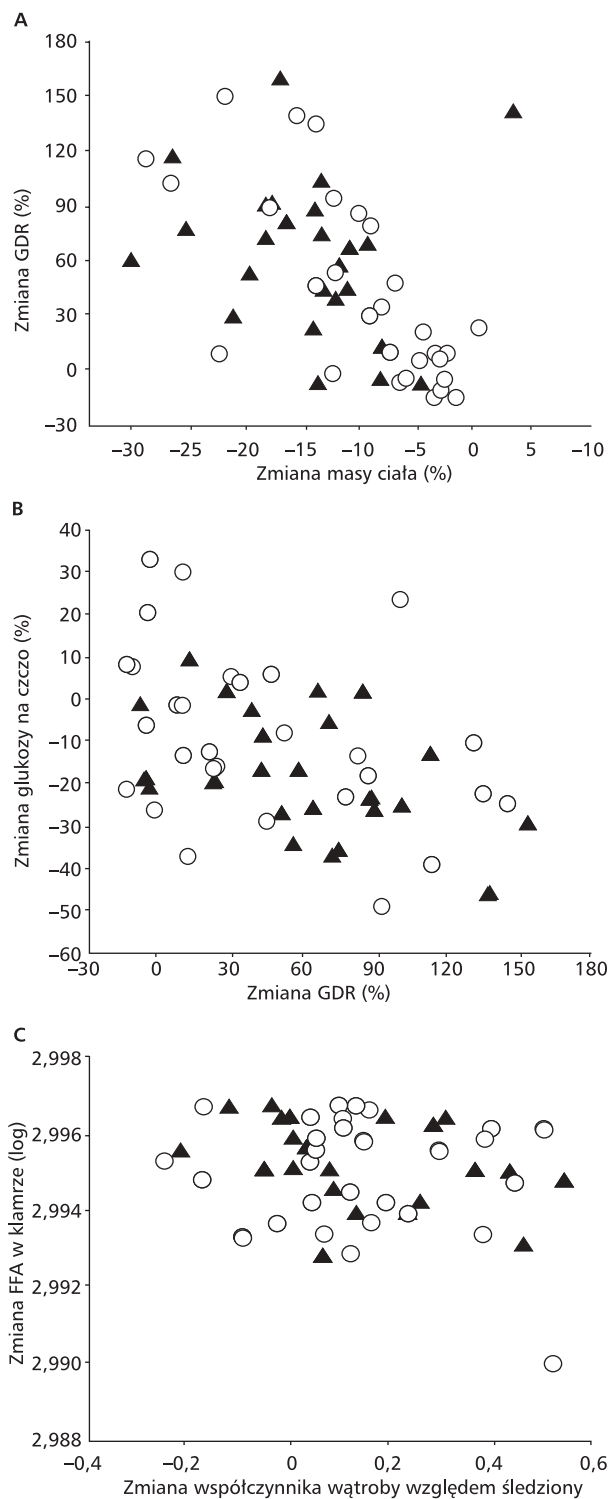
Wartości są nieskorygowanymi średnimi ± SE. *Znamienne zmiany zarówno u mężczyzn, jak i kobiet (zakres p < 0,05 do 0,00001), bez znamiennej interakcji z płcią. †Znamienne zmiany tylko u kobiet (p < 0,05). ‡Mężczyźni n = 26, kobiety n = 30

wej i nacieku narządów, a także włączono dostateczną liczbę pacjentów pozwalającą na przedstawienie wyników osobno dla obu płci. Ogólnie zanotowano znamienne utratę tłuszczu trzewnego i wątrobowego, podczas gdy zmniejszenie tłuszczu mięśni nie było tak jednoznaczne [11–14, 33]. W niniejszym badaniu nacieki tłuszczowe mięśni nie zmieniły się; mogło to być spowodowane technicznymi aspektami TK, która jest mniej czuła niż pomiar lipidów wewnątrzkomórkowych w mięśniach za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznym (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*), a także długością i naturą interwencji. Wcześniejsze badania sugerowały, że ćwiczenia fizyczne mogą zmniejszać utratę lipidów w komórkach mięśniowych podczas redukcji masy ciała w wyniku ograniczenia kalorycznego [13, 34]. Zatem część interwencji związana z ćwiczeniami fizycznymi mogła mieć podobny wpływ w okresie jednego roku.

Stwierdzono również, że u mężczyzn w niniejszym badaniu (a także kobiet, ale w mniejszym stopniu) wystąpiły korzystne zmiany w dystrybucji tkanki tłuszczowej z górnych do dolnych i z głębszych do płytszych magazynów. Nie zauważono wcześniej tego typu zmian podczas utraty masy ciała pod wpływem diety w cukrzycy typu 2; mogło to wynikać z ćwiczeń fizycznych, składnika ILI [35, 36]. Zmiany w dystrybucji tkanki tłuszczowej mogły towarzyszyć istotnej poprawie parametrów zespołu metabolicznego u osób chorych na cukrzycę typu 2 [35, 36]; jednak nie stwierdzono, aby szczególnie związki między poprawą dystrybucji tkanki tłuszczowej i poprawą obwodowej wrażliwości na insulinę pozo-

stały niezależne od ogólnych zmian masy ciała i masy tkanki tłuszczowej. Tym samym potwierdzono pierwotną hipotezę, że z wyjątkiem zmniejszenia tłuszczu wątrobowego, utrata masy ciała i całkowita redukcja masy tkanki tłuszczowej pozwalały lepiej przewidzieć poprawę obwodowej wrażliwości na insulinę niż poprawa dystrybucji tkanki tłuszczowej. To stwierdzenie pokrywa się z poprzednimi badaniami, prowadzonymi w krótszym czasie, z mniejszą liczbą uczestników i bardziej homogeniczną utratą masy ciała [12, 13].

Zależne od insuliny zmniejszenie stężenia FFA i zmniejszenie tłuszczu wątrobowego były również niezależnymi determinantami poprawy obwodowej wrażliwości na insulinę. To ostatnie odkrycie jest nowością w cukrzycy typu 2, według wiedzy autorów, chociaż niezależne, przekrojowe związki między tłuszczem wątrobowym i wrażliwością na insulinę opisano już wcześniej [2, 37]. W niniejszym badaniu nie można było określić potencjalnych przyczyn i patofizjologii leżącej u podłoża tego związku. Zmiany w stężeniach insuliny, glukozy i FFA mogły stanowić mediatory. Związek między zależnym od insuliny spadkiem FFA i poprawą obwodowej wrażliwości na insulinę opisano już wcześniej [12] i rolę FFA w etiologii insulinooporności w cukrzycy typu 2 podkreślono zarówno w badaniach przekrojowych [4], jak i w badaniach nad utratą masy ciała [12]. Krążące FFA [21, 38] wpływają zarówno na fosforylację glukozy, jak i jej transport w mięśniach szkieletowych, co z kolei poprawia się wraz z utratą masy ciała w cukrzycy typu 2 [39]. Stwierdzono również, że zmiany w obwodowej wrażliwo-



Rycina 2. (A) Związek między zmianą masy ciała i zmianą GDR ($\text{mg} \times \text{kg FFM}^{-1}$), wyrażone jako odsetek wartości wyjściowych. ($r = -0,50$; $p = 0,0006$). (B) zmiana GDR ($\text{mg} \times \text{kg FFM}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) i zmiana glukozy na czczo, wyrażone jako odsetek wartości wyjściowych ($r = -0,37$; $p = 0,005$). (C) Zmiana współczynnika gęstości wątroby względem śledziony określany na podstawie TK i zmiana FFA w osoczu w okresie równowagi w czasie trwania klamry metabolicznej [FFA w klamrze (wartości przekształcone logarytmicznie)] ($r = -0,33$; $p = 0,014$); współczynniki korelacji i wartości p pochodzą z modeli, gdzie płeć i miejsce zostały dodane jako czynnik; \blacktriangle — mężczyźni, \circ — kobiety

ści na insulinę wiążą się z poprawą powierzchniowej dystrybucji tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem średniego rozmiaru komórek tłuszczowych w tym magazynie. Te związki nie były niezależne od zmian masy ciała, ale są istotne ze względu na fakt, że wskazują na znaczenie charakterystyki podskórnego tłuszczu w etiologii insulinooporności przy cukrzycy typu 2 [18, 19].

Wyniki dotyczące glukozy na czczo są podobne do wcześniej opublikowanych [12]: poprawa wrażliwości na insulinę (GDR) najlepiej przewidywała poprawę glukozy na czczo. Zmiany VAT i tłuszczu wątrobowego wiążano z poprawą glukozy na czczo, niezależnie od zmian w ogólnej masie tkanki tłuszczowej, ale tylko zmiana ilości tłuszczu wątrobowego była związana ze zmianą glukozy na czczo, niezależną od GDR. Po raz pierwszy zauważono, że zmiany w hamowanych przez insulinę FFA wiązały się ze zmianą tłuszczu wątrobowego. Istotą tłuszczu wątrobowego jako determinantu parametrów metabolicznych w cukrzycy typu 2 określano w związku z wątrobową insulinoopornością [12] oraz zapotrzebowaniem na insulinę podczas terapii insuliną w cukrzycy typu 2, niezależnie od skuteczności działania insuliny i stężenia FFA [40]. W opisywanym badaniu zmniejszenie tłuszczu wątrobowego było związane z poprawą każdej z kluczowych zmiennych metabolicznych. Nie jest znany dokładny mechanizm; być może poprawa klirensu insuliny w wyniku utraty masy ciała [8], wraz z poprawą funkcji komórek beta, może powodować bardziej fizjologiczny sposób działania insuliny i obniżyć w osoczu zarówno stężenie glukozy, jak i FFA [7, 41]. Wniosek jest więc następujący: zmiany tłuszczu wątrobowego odgrywają kluczową rolę w poprawie parametrów metabolicznych z utratą masy ciała w cukrzycy typu 2.

Zmiany w doustnych lekach hipoglikemicznych na przestrzeni roku interwencji stanowią potencjalne ograniczenie w tym badaniu. Przeprowadzono odrębne analizy, z wyłączeniem dwóch badanych, biorących leki poprawiające wrażliwość na insulinę podczas trwania badania, ale nie przed jego rozpoczęciem, i dodając przerwanie przyjmowania jakiegokolwiek z leków doustnych po roku w porównaniu z początkiem badania jako czynnik (tak lub nie). Wyniki były w zasadzie niezmiennione z jednym wyjątkiem: różnice płci przy całkowitej utracie masy ciała lub masy tłuszczu (tab. 1) nie były już znamienne, gdy wzięto pod uwagę przerwanie przyjmowania leków doustnych. Nie stwierdzono wpływu na zmiany w obwodowej wrażliwości na insulinę (tab. 2) i dystrybucji tkanki tłuszczowej, przedstawione

na rycinie 1. Można więc spekulować, czy fakt, że więcej mężczyzn niż kobiet przerwało przyjmowanie leków doustnych, mógł wpłynąć na różnice wynikające z płci przy ogólnej redukcji masy ciała i masy tłuszczu. Status menopauzy u kobiet na początku badania i jego zmiana w czasie trwania obserwacji również mogły wpłynąć na wyniki. Cztery kobiety zmieniły status menopauzy w okresie trwania badania; żadna nie zmieniła terapii hormonalnej. Mimo że nie znaleziono interakcji ze statusem menopauzy w niniejszych analizach (wyniki nieprzedstawione), liczba kobiet w różnych kategoriach była za mała, żeby wykluczyć potencjalny wpływ menopauzy przez rok trwania badania na dystrybucję tkanki tłuszczowej.

Wreszcie, uczestnicy próby Look-AHEAD przeszli badania wydolności fizycznej przed badaniem i potem co roku trwania ILI, jak wcześniej opisano [24, 25]. W badanej grupie pacjentów wydolność fizyczna poprawiła się odpowiednio o $40 \pm 8\%$ i $31 \pm 7\%$ u mężczyzn i kobiet ($p < 0,0001$). Różnica w poprawie wydolności w porównaniu z całością ILI (odpowiednio 25% i 18% u mężczyzn i kobiet) [25] może wynikać ze specjalnych kryteriów doboru do niniejszego badania. Tylko dla całej grupy ILI [25] w niniejszym badaniu poprawa wydolności fizycznej była istotnie związana ze stopniem utraty wagi; co więcej, była też istotnie związana ze zmianami w masie tłuszczu, procentowej zawartości tłuszczu w organizmie i GDR, ale nie ze zmianami glukozy na czczo lub FFA. Jednak poprawa wydolności fizycznej nie była czynnikiem predykcyjnym zmian GDR, niezależnie od ogólnej utraty masy ciała lub masy tłuszczu, co odpowiada wnioskowi z innych badań [42].

Podsumowując, u chorych na cukrzycę typu 2 poddanych rocznej interwencji polegającej na zmianie stylu życia, diety i aktywności fizycznej zdecydowanej poprawie ulegają dystrybucja tkanki tłuszczowej, wrażliwość na insulinę, glukoza na czczo i krążące FFA. Zmiany całkowitej masy ciała, masy tkanki tłuszczowej i tłuszczu wątrobowego były najważniejszymi elementami poprawy metabolicznej.

Podziękowania

Badanie zostało przeprowadzone dzięki grantowi naukowemu DK60412 (dla E.R.) i U01 DK056990 (dla D.E.K.) oraz przekazaniu dodatkowych funduszy przez następujące instytucje: *The University of Pittsburgh Obesity & Nutrition Research Center* (P30 DK46204), *the University of Pittsburgh General Clinical Research Center* (MO1 RR000056), *Pennington Biomedical Research Center Clinical Nutrition Research Unit* (P30 DK072476), *the Columbia University Diabetes and Endocrinolo-*

gy Research Center (P30 DK63608), *the New York Obesity Research Center* (P30 DK26687), and *Columbia University Clinical Translational Service Award* (UL1 RR024156).

Nie zgłaszano żadnych potencjalnych konfliktów interesów w związku z powyższym artykułem.

Dodatek

Autorzy artykułu, Jeanine Albu, Leonie K. Heilbronn, David E. Kelley, Steven R. Smith, Evan Berk, Koichiro Azuma, F. Xavier Pi-Sunyer i Eric Ravussin, pragną podziękować pozostałym członkom zespołu badawczego Look-AHEAD ds. metabolizmu tkanki tłuszczowej, którzy nie uczestniczyli w tworzeniu artykułu. Jesteśmy wdzięczni uczestnikom podstawowego badania Look-AHEAD za entuzjastyczną zgodę na udział w dodatkowych analizach oraz pielęgniarkom ze wszystkich ośrodków klinicznych.

Ośrodki kliniczne. **Pennington Biomedical Research Center.** George A. Bray, MD; Donna H. Ryan, MD; Donald Williamson, PhD; Frank L. Greenway, MD; Allison Strate, RN; Elizabeth Tucker; Kristi Rau; Brandi Armand, LPN; Mandy Shipp, RD; Kim Landry i Jennifer Perault. **The Pennington Biomedical Research Center is also the Coordinating Center. St. Luke's-Roosevelt Hospital Center.** Jennifer Patricio, MS; Jennifer Mayer, MS; Stanley Heshka, PhD; Carmen Pal, MD; Mary Anne Holowaty, MS, CN; Diane Hirsch, RNC, MS, CDE; Linda Haselman, RN, MS, CDE i Julia Johnson, PhD. **University of Pittsburgh.** Carol A. Kelley, RN; Jacqueline Wesche-Thobaben, RN, BSN, CDE; Rebecca Danchenko, BS i Jowand Green, BS.

PIŚMIENICTWO

- Mokdad A., Bowman B., Ford E., Vinicor F., Marks J., Koplan J. The continuing epidemic of obesity and diabetes in the United States. *J. Am. Med. Assoc.* 2001; 286: 1195–1200.
- Azuma K., Heilbronn L.K., Albu J.B., Smith S.R., Ravussin E., Kelley D.E., the Look-AHEAD Adipose Research Group. Adipose tissue distribution in relation to insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 293: 435–442.
- Goodpaster B.H., Thaete F.L., Kelley D.E. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 885–892.
- Kelley D.E., Williams K.V., Price J.C., McKolanis T.M., Goodpaster B.H., Thaete F.L. Plasma fatty acids, adiposity, and variance of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5412–5419.
- Kelley D.E., McKolanis T.M., Hegazi R.A., Kuller L.H., Kalhan S.C. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 285: E906–E916.
- Hughes T.A., Gwynne J.T., Switzer B.R., Herbst C., White G. Effects of caloric restriction and weight loss on glycemic control, insulin release and resistance, and atherosclerotic risk in obese patients with type II diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1984; 77: 7–17.

7. 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.
8. Henry R.R., Brechtel G., Griver K. Secretion and hepatic extraction of insulin after weight loss in obese noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66: 979–986.
9. Kelley D.E., Wing R.R., Buonocore C., Sturis J., Polonsky K., Fitzsimmons M. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulindependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 1287–1293.
10. Wing R.R., Blair E.H., Bononi P., Marcus M.D., Watanabe R., Bergman R.N. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 30–36.
11. Petersen K.F., Dufour S., Befroy D., Lehrke M., Hendler R.E., Shulman G.I. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 603–608.
12. Kelley D.E., Kuller L.H., McKolanis T., Harper P., Mancino J., Kalhan S. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 33–40.
13. Toledo F.G.S., Menshikova E.V., Ritov V.B. i wsp. Effects of physical activity and weight loss on skeletal muscle mitochondria and relationship with glucose control in type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 2142–2147.
14. Tamura Y., Tanaka Y., Sato F. i wsp. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid content and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 3191–3196.
15. Pascale R.W., Wing R.R., Blair E.H., Harvey J.R., Guare J.C. The effect of weight loss on change in waist-to-hip ratio in patients with type II diabetes. *Int. J. Obesity* 1992; 16: 59–65.
16. Wing R.R., Koeske R., Epstein L.H., Nowalk M.P., Gooding W., Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 1749–1753.
17. Weyer C., Foley J.E., Bogardus C., Tataranni P.A., Pratley R.E. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia* 2000; 43: 1498–1506.
18. McLaughlin T., Sherman A., Tsao P. i wsp. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs. insulin-sensitive individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia* 2007; 50: 1707–1715.
19. Lundgren M., Svensson M., Lindmark S., Renstrom F., Ruge T., Eriksson J. Fat cell enlargement is an independent marker of insulin resistance and 'hyperleptinaemia'. *Diabetologia* 2007; 50: 625–633.
20. Williams K.V., Kelley D.E. Metabolic consequences of weight loss on glucose metabolism and insulin action in type 2 diabetes. *Diabetes Obes. and Metab.* 2000; 2: 121–129.
21. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3–10.
22. Ryan D.H., Espeland M.A., Foster G.D. i wsp. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Control. Clin. Trials* 2003; 24: 610–628.
23. Look-AHEAD Research Group: The Look AHEAD study: a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. *Obesity* 2006; 14: 737–752.
24. Wadden T.A., West D.S., Neiberg R. i wsp., the Look AHEAD Research Group. One-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with success. *Obesity* 2009; 17: 713–722.
25. Jakicic J.M., Jaramillo S.A., Balasubramanyam A. i wsp. Effect of a lifestyle intervention on change in cardiorespiratory fitness in adults with type 2 diabetes: results from the Look-AHEAD study. *Int. J. Obes.* 2009; 33: 305–316.
26. Dubois S., Heilbronn L., Smith S., Albu J., Kelley D., Ravussin E., the Look AHEAD Research Group. Adipose decreased expression of adipogenic genes in obese subjects with type 2 Diabetes. *Obesity* 2006; 14: 1543–1552.
27. Galgani J.E., Heilbronn L.K., Azuma K. i wsp., the Look-AHEAD Adipose Research Group. Metabolic flexibility in response to glucose is not impaired in people with type 2 diabetes after controlling for glucose disposal rate. *Diabetes* 2008; 57: 841–845.
28. Pasarica M., Tchoukalova Y.D., Heilbronn L.K. i wsp., the Look-AHEAD Adipose Research Group. Differential effect of weight loss on adipocyte size subfractions in patients with type 2 diabetes. *Obesity* 2009; 17: 1976–1978.
29. Goodpaster B.H., Thaete F.L., Simoneau J.A., Kelley D.E. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997; 46: 1579–1585.
30. Kelley D.E., Thaete F.L., Troost F., Huwe T., Goodpaster B.H. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 278: E941–E948.
31. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1979; 237: E214–E223.
32. Jequier E., Acheson K., Schutz Y. Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Annu. Rev. Nutr.* 1987; 7: 187–208.
33. Lara-Castro C., Newcomer B.R., Rowell J. i wsp. Effects of short-term very low-calorie diet on intramyocellular lipid and insulin sensitivity in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2008; 57: 1–8.
34. Larson-Meyer D.E., Heilbronn L.K., Redman L.M. i wsp. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, β -cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care* 2006; 29: 1337–1344.
35. 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.
36. Mourier A., Gautier J.F., De Kerviler E. i wsp. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 3: 385–391.
37. Fabbrini E., Magkos F., Mohammed S.B. i wsp. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 15430–15435.
38. Felber J.P., Golay A. Pathways from obesity to diabetes. *Int. J. Obes.* 2002; 26 (supl. 2): S39–S45.
39. Williams K.V., Bertoldo A., Kinahan P., Cobelli C., Kelley D.E. Weight loss-induced plasticity of glucose transport and phosphorylation in the insulin resistance of obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1619–1626.
40. Ryysy L., Hakkinen A.M., Goto T. i wsp. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 49: 749–758.
41. Utzschneider K.M., Carr D.B., Barsness S.M., Kahn S.E., Schwartz R.S. Diet-induced weight loss is associated with an improvement in beta-cell function in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2704–2710.
42. Goodpaster B.H., Katsiaras A., Kelley D.E. Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 2003; 52: 2191–2197.