

Agnés Pascot, Jean-Pierre Després, Isabelle Lemieux, Natalie Alméras, Jean Bergeron, André Nadeau, Denis Prud'Homme, Angelo Tremblay, Simone Lemieux

Nasilenie profilu ryzyka metabolicznego u kobiet

Udział upośledzonej tolerancji glukozy oraz nagromadzenia tłuszczu trzewnego

Deterioration of the metabolic risk profile in women
Respective contributions of impaired glucose tolerance and visceral fat accumulation

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy jest określenie, czy upośledzona tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) odpowiada za pogorszenie profilu metabolicznego u kobiet, uwzględniając nagromadzenie trzewnej tkanki tłuszczowej, mierzone w tomografii komputerowej.

MATERIAŁ I METODY. Przebadano 203 kobiety z prawidłowym wynikiem testu tolerancji glukozy (NGT, *normal glucose tolerance*) oraz 46 kobiet z upośledzoną tolerancją glukozy — glikemia mierzona 2 godziny po doustnym obciążeniu 75 g glukozy — 7,8–11,1 mmol/l.

WYNIKI. U kobiet z IGT stwierdzano większe nagromadzenie trzewnej tkanki tłuszczowej oraz wyższe stężenie glukozy na czczo w osoczu, insuliny oraz C-peptydu, a także wyższe stężenie cholesterolu, triglicerydów i apolipoproteiny B (apoB) oraz większy stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL, zmniejszenie maksymalnej wielkości cząsteczek LDL, niższe stężenie cholesterolu frakcji HDL i HDL₂ oraz wyższe ciśnienie tętnicze ($p < 0,01$) niż u kobiet z NTG. Porównując 27 par kobiet pod kątem nagromadzenia trzewnej tkanki tłuszczowej

i masy tłuszczowej oraz występowania menopauzy, wcześniej stwierdzone różnice w zakresie stężenia cholesterolu frakcji LDL, maksymalnej wielkości cząsteczek LDL, niższego stężenia cholesterolu frakcji HDL i HDL₂, a także stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL i ciśnienia tętniczego zniknęły, natomiast stężenie triglicerydów pozostawało znamienne wyższe u kobiet z upośledzoną tolerancją glukozy.

WNIOSKI. Nagromadzenie trzewnej tkanki tłuszczowej jest głównym czynnikiem powodującym pogorszenie wielu parametrów metabolicznych u kobiet z IGT, z wyjątkiem stężenia triglicerydów, które różniło się znamienne pomiędzy kobietami z NGT a kobietami z IGT, nawet po skorygowaniu w odniesieniu do trzewnej tkanki tłuszczowej.

Słowa kluczowe: upośledzona tolerancja glukozy, profil metaboliczny, tomografia komputerowa

ABSTRACT

INTRODUCTION. To determine whether the impaired glucose tolerance (IGT) state contributes to the deterioration of the metabolic profile in women after taking into account the contribution of visceral adipose tissue (AT) accumulation, as measured by computed tomography.

MATERIAL AND METHODS. We studied 203 women with normal glucose tolerance (NGT) and 46 women with IGT, defined as a glycemia between 7.8 and 11.1 mmol/l measured 2 h after a 75-g oral glucose load.

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, 5, 902–908
Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 1, 39–47
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska
Wydanie polskie: Via Medica

RESULTS. Women with IGT were characterized by a higher visceral AT accumulation and by higher concentrations of fasting plasma glucose, insulin, and C-peptide as well as by higher plasma concentrations of cholesterol, triglycerides, and apolipoprotein B (apoB) and by greater cholesterol-to-HDL-cholesterol ratio, reduced LDL peak particle size, lower HDL-cholesterol and HDL₂-cholesterol concentrations, and higher blood pressure ($p < 0.01$) than women with NGT. When we matched 27 pairs of women for visceral AT and fat mass as well as for menopausal status, differences previously found in LDL-cholesterol, LDL peak particle size, HDL-cholesterol, and HDL₂-cholesterol concentrations as well as in the cholesterol-to-HDL-cholesterol ratio and blood pressure were eliminated, whereas triglyceride concentrations remained significantly higher in women with IGT.

CONCLUSIONS. A high visceral AT accumulation is a major factor involved in the deterioration of many metabolic variables in women with IGT, with the notable exception of triglyceride concentrations, which remained significantly different between women with NGT and women with IGT after adjustment for visceral fat.

Key words: impaired glucose tolerance (IGT), metabolic profile, computer tomography (CT)

Przekrojowe badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy typu 2 jest co najmniej 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej oraz że to względne ryzyko jest zasadniczo wyższe u kobiet niż u mężczyzn [1, 2]. Wskaźniki śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego są również wyższe w przypadku upośledzonej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) [3]. To ostatnie spostrzeżenie potwierdza hipotezę, że hiperglikemii towarzyszą choroby układu sercowo-naczyniowego, ale niekoniecznie świadczy to o związku przyczynowym nietolerancji glukozy oraz etiologii chorób serca i naczyń.

U osób z IGT występuje zwykle otyłość typu brzuszego [4, 5]. Dodatkowo IGT towarzyszą również zaburzenia lipoprotein — lipidów w osoczu [5, 6], łącznie z występowaniem małych gęstych cząsteczek LDL [7]. U osób z IGT opisywano również nadciśnienie tętnicze, a także wysokie stężenie PAI-1, wolnych kwasów tłuszczowych oraz fibrynogenu [8].

Nadwaga (szczególnie typu trzewnego) jest istotną cechą zespołu oporności insulinowej [9], która

może prowadzić do IGT oraz cukrzycy typu 2. Z tego powodu autorzy postanowili określić, czy jednoczesne występowanie otyłości brzusznej oraz IGT wywiera większy wpływ na profil metabolicznych czynników ryzyka niż przy braku IGT. W celu dokonania analizy tego zagadnienia przebadano 203 kobiety z prawidłową tolerancją glukozy (NGT, *normal glucose tolerance*), w wieku (średnia \pm SD) $45,7 \pm 8,4$ roku i 46 kobiet z IGT w wieku $47,4 \pm 10,5$ roku.

Materiał i metody

Do badania włączono w sumie 249 kobiet, które o badaniu dowiadywały się z ogłoszeń publikowanych w mediach regionu miasta Québec w latach 1987–1998. Wiek badanych wahał się w granicach 31–74 lata. Wszystkie uczestniczki były zdrowe, nie paliły tytoniu, zgłosiły się na ochotnika i nie leczyły się z powodu choroby wieńcowej, cukrzycy, zaburzeń lipidowych czy endokrynologicznych. Upośledzoną tolerancję glukozy zdefiniowano jako stężenie glukozy w osoczu wynoszące 7,8–11,1 mmol/l 2 godziny po doustnym obciążeniu 75 g glukozy, zgodnie z zaleceniami Komitetu Ekspertów Diagnostyki i Klasyfikacji Cukrzycy [10]. Menopauzę określono jako brak miesiączki przez co najmniej rok, 44% kobiet z menopauzą stosowało hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Wszystkie uczestniczki podpisały świadomie formularz zgody na udział w badaniu zatwierdzony przez *Laval University Medical Ethics Committee*.

Antropometria

Pomiaru gęstości ciała dokonano metodą wagi hydrostatycznej. Wynik stanowiła średnia z 6 pomiarów [11]. Odsetek masy tłuszczowej obliczono na podstawie równania Siriego [12]. Wzrost, masę ciała, obwód bioder mierzono zgodnie z zaleceniami Konferencji w Airlie [13], a następnie obliczono wskaźnik talia/biodra. Pomiarów trzewnej tkanki tłuszczowej dokonano techniką tomografii komputerowej, aparatem Somatom DHR scanner firmy Siemens (Erlangen, Niemcy), co opisano wcześniej [14]. Pomiaru ciśnienia tętniczego dokonano sfigmomanometrem oraz stetoskopem zgodnie z zaleceniami *American Heart Association* [15].

Lipoproteiny-lipidy w osoczu

Próbki krwi pobrano z żyły zgięcia łokciowego do próbek systemu podciśnieniowego, zawierających EDTA, po 12 godzinach przerwy nocnej bez posiłku. Stężenia cholesterolu oraz triglicerydów w surowicy oznaczono, a także frakcje lipoprotein za pomocą analizatora Technicon RA-500 (*Bayer Cor-*

poration, Tarrytown, NY), a odczynniki enzymów uzyskano z Randox (*Randox Laboratories*, Crumlin, U.K.). Frakcje lipoprotein (VLDL, LDL i HDL) izolowano, stosując procedury już opisane [5]. Stężenie apolipoproteiny B (apoB) i apoA-I w osoczu zmierzono metodą immunoelektroforezy według Laurella [16]. Maksymalną wielkość cząsteczek LDL oceniono za pomocą elektroforezy w 2–16% poliakrylamidowym żelu niepowodującym denaturacji pełnej surowicy, co opisano wcześniej [17].

Test doustnego obciążenia glukozą

Test doustnego obciążenia 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) wykonano rano po nocnej przerwie w posiłkach. Próbkę krwi do oznaczeń glukozy, insuliny i peptydu pobrano o czasie: –15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 i 180 minut od podania 75 g glukozy do próbek z EDTA przez wenflon umieszczony w żyłę odłokciowej. Metodę tę dokładnie opisano w innym miejscu [5].

Wartości graniczne metabolicznych czynników ryzyka

Obecność elementów zespołu metabolicznego stwierdzano na podstawie następujących wartości: stężenia triglicerydów > 2 mmol/l [18], cholesterolu frakcji HDL $< 1,15$ mmol/l [19], stosunku cholesterolu do cholesterolu frakcji HDL > 5 [20], powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej > 130 cm² [21], stężenia insuliny na czczo > 60 pmol/l [22], apoB $> 1,22$ g/l [23], ciśnienia tętniczego $> 160/90$ mm Hg [24]. Wartość graniczna dla maksymalnej wielkości cząsteczek LDL określono jako 25. centyl wartości uzyskanych u kobiet bez nadwagi (BMI < 25 kg/m²) z NGT.

Analiza statystyczna

Sprawdzono normalność rozkładu poszczególnych zmiennych. W przypadku rozkładu nienormalnego do dalszych analiz przyjęto wartości przekształcone logarytmicznie. Test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych zastosowano w celu porównania kobiet z NGT oraz z IGT. Test χ^2 zastosowano do porównania częstości występowania zaburzeń metabolicznych u kobiet z NGT i IGT. Kobiety z NGT i IGT połączono w pary na podstawie powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej (± 10 cm²), masy tłuszczowej (\pm kg) oraz stanu menopauzy, a następnie porównano za pomocą testu t-Studenta dla danych niepowiązanych. Współczynniki korelacji Pearsona i Spearmana obliczono (zależnie od normalności rozkładu) w celu ilościowego przedstawienia związków jednej cechy pomiędzy zmiennymi. Przeprowadzono krokową analizę wielokrotnej regresji w celu wy-

jaśnienia niezależnego wpływu nagromadzenia trzewnej tkanki tłuszczowej, masy tłuszczowej, tolerancji glukozy i stanu menopauzy na zmienność parametrów metabolicznych. Obliczeń dokonano za pomocą pakietu SAS (SAS Institute, Cary, NC).

Wyniki

U kobiet z IGT otłuszczenie było większe, ponieważ miały one wyższy BMI, masę tłuszczową ciała, obwód talii, wskaźnik talia/biodra, a także wyższe całkowite nagromadzenie tłuszczu brzuszego i trzewnego w porównaniu z kobietami z NGT ($p < 0,0001$) (tab. 1). Co więcej, 46% kobiet z IGT weszło w okres menopauzy w porównaniu z 30% kobiet z NGT ($p < 0,05$). Stężenie cholesterolu na czczo (całkowitego, VLDL i LDL), triglicerydów i apoB, a także stosunek cholesterolu do cholesterolu frakcji HDL były znamienne wyższe u kobiet z IGT ($p < 0,01$), natomiast cholesterolu frakcji HDL i HDL₂ oraz stosunek cholesterolu HDL₂ do HDL₃ były znamienne niższe u kobiet z IGT niż u kobiet z NGT ($p < 0,05$). Dodatkowo, zmierzono maksymalne wielkości cząsteczek LDL w podgrupie badanych; były one znamienne mniejsze u kobiet z IGT ($p < 0,04$) niż u kobiet z NGT. Dodatkowo (i zgodnie z oczekiwaniami) u kobiet z IGT wyższe było stężenie glukozy, insuliny i C-peptydu na czczo, a także po doustnym obciążeniu glukozą. Także ciśnienia skurczowe i rozkurczowe były nieznacznie, ale znamienne statystycznie wyższe u kobiet z IGT niż u kobiet z NGT ($p < 0,05$).

Ponieważ w grupie z IGT większość stanowiły kobiety po menopauzie, przeprowadzono analizę kowariancji w odniesieniu do czynnika menopauzy, stwierdzając podobne wyniki w odniesieniu do wszystkich badanych parametrów metabolicznych (wyniki nieprzedstawione).

Porównano także częstość występowania niekorzystnych parametrów metabolicznych w obu grupach kobiet za pomocą testu χ^2 (ryc. 1). Za wyjątkiem fenotypu małych gęstych LDL stwierdzono, że u znamienne wyższego odsetka kobiet z IGT wszystkie badane parametry metaboliczne były gorsze niż u kobiet z NGT. Obliczono również liczbę występujących czynników ryzyka u każdej z badanych i stwierdzono, że liczba gorszych parametrów metabolicznych była wyższa u kobiet z IGT niż u kobiet z NGT (3,7 vs. 2,0 czynniki ryzyka, $p < 0,0001$).

W celu zanalizowania wpływu powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej oraz masy tłuszczowej w grupach z IGT oraz z NGT, w aspekcie parametrów gospodarki tłuszczowo-lipidowej, dobrano pary 27 kobiet z NGT i 27 kobiet z IGT. Doboru dokonano

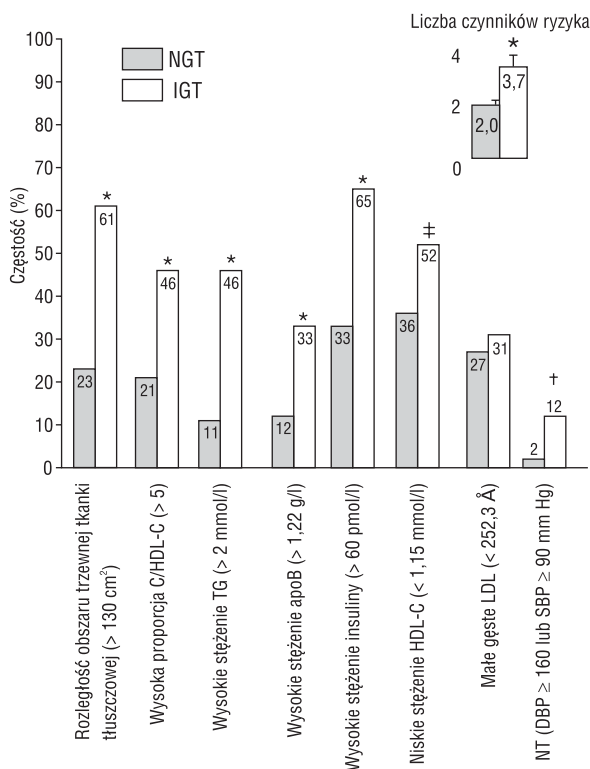
Tabela 1. Charakterystyka kobiet z NTG i IGT

| | Kobiety z NTG | Kobiety z IGT | Różnice (%) |
|---|------------------|------------------|----------------|
| n | 203 | 46 | |
| Cechy-fizyczne | | | |
| Wiek (lata) | 45,7 ± 8,4 | 47,4 ± 10,5 | 3,7 |
| Menopauza (%) | 61 (30) | 21 (46)* | |
| Stosowanie HTZ † (%) | 27 (44) | 9 (43) | |
| BMI [kg/m ²] | 27,2 ± 6,5 | 32,6 ± 8,2‡ | 19,9 |
| Masa tłuszczowa [kg] | 26,7 ± 12,6 | 36,6 ± 15,0‡ | 37,1 |
| Obwód talii [cm] | 82,5 ± 14,0 | 94,9 ± 15,9‡ | 15,0 |
| Wskaźnik talia/biodra | 0,79 ± 0,07 | 0,84 ± 0,07‡ | 6,3 |
| Rozkład trzewnej tkanki tłuszczowej w tomografii komputerowej [cm ²] | | | |
| Całkowity | 443 ± 211 | 605 ± 224‡ | 36,6 |
| Trzewny | 103 ± 51 | 151 ± 51‡ | 46,6 |
| Podskórny | 340 ± 170 | 454 ± 192‡ | 33,5 |
| Profil lipidowy | | | |
| Cholesterol [mmol/l] | | | |
| Całkowity | 5,09 ± 0,89 | 5,63 ± 0,97§ | 10,6 |
| frakcji VLDL II | 0,41 ± 0,28 | 0,65 ± 0,33‡ | 58,5 |
| frakcji LDL | 3,36 ± 0,81 | 3,76 ± 0,87¶ | 11,9 |
| frakcji HDL | 1,30 ± 0,33 | 1,20 ± 0,25# | -7,7 |
| frakcji HDL ₂ II | 0,52 ± 0,22 | 0,45 ± 0,16¶ | -13,5 |
| frakcji HDL ₃ II | 0,74 ± 0,15 | 0,75 ± 0,15 | 1,4 |
| Cholesterol/Cholesterol frakcji HDL | 4,13 ± 1,16 | 4,87 ± 1,30‡ | 17,9 |
| Cholesterol frakcji HDL ₂ /HDL ₃ II | 0,71 ± 0,28 | 0,61 ± 0,21¶ | -14,1 |
| Triglicerydy [mmol/l] | 1,27 ± 0,61 | 2,03 ± 0,82‡ | 59,8 |
| ApoB [g/l] II | 0,95 ± 0,22 | 1,12 ± 0,26‡ | 17,9 |
| ApoA-I [g/l] II | 1,28 ± 0,20 | 1,31 ± 0,20 | 2,3 |
| Maksymalna wielkość cząsteczek LDL (Å)** | 254,7 ± 4,2 | 253,1 ± 3,2# | -0,6 |
| Homeostaza insulina-glukoza | | | |
| Stężenie glukozy na czczo [mmol/l] | 4,97 ± 0,41 | 5,44 ± 0,54‡ | 9,5 |
| Stężenie insuliny na czczo [pmol/l] | 57,1 ± 40,6 | 106,3 ± 72,2‡ | 86,2 |
| Stężenie C-peptydu na czczo [pmol/l] | 693,2 ± 300,5 | 995,2 ± 404,3‡ | 43,6 |
| Pole glukozy [x -10 ⁻³ mmol/l] | 1,09 ± 0,16 | 1,53 ± 0,18‡ | 40,4 |
| Pole insuliny [x -10 ⁻³ pmol/l] | 69,0 ± 37,6 | 133,7 ± 98,9‡ | 93,8 |
| Pole C-peptydu [x -10 ⁻³ pmol/l] | 479,4 ± 185,4 | 664,1 ± 251,9‡ | 38,5 |
| 2 godziny po doustnym obciążeniu glukozą [mmol/l] | | | |
| | 5,70 ± 1,06 | 8,98 ± 0,96‡ | 57,5 |
| Ciśnienie tętnicze [mm Hg] | | | |
| Skurczowe II | 115 ± 13 | 123 ± 21# | 10,0 |
| Rozkurczowe II | 74 ± 9 | 77 ± 10# | 4,1 |

Dane przedstawiono w postaci średnich ± SD lub oznaczonych specjalnie. *p < 0,05; † wyrażono jako odsetek kobiet z menopauzą; ‡ znamiennie różniące się pomiędzy grupami z NTG i z IGT, p < 0,0001; §p < 0,001; ¶ n = 174 u kobiet z NTG i n = 41 u kobiet z IGT; ¶ p < 0,01; #p < 0,05; ** n = 113 u kobiet z NTG i n = 29 u kobiet z IGT

pod kątem wartości masy tłuszczu oraz powierzchni tłuszczu trzewnego i jednocześnie pod względem stanu menopauzy. Wartości masy tłuszczowej oraz tłuszczu trzewnego w grupach z NTG oraz z IGT nie różniły się, ponieważ dobór z założenia określał ich

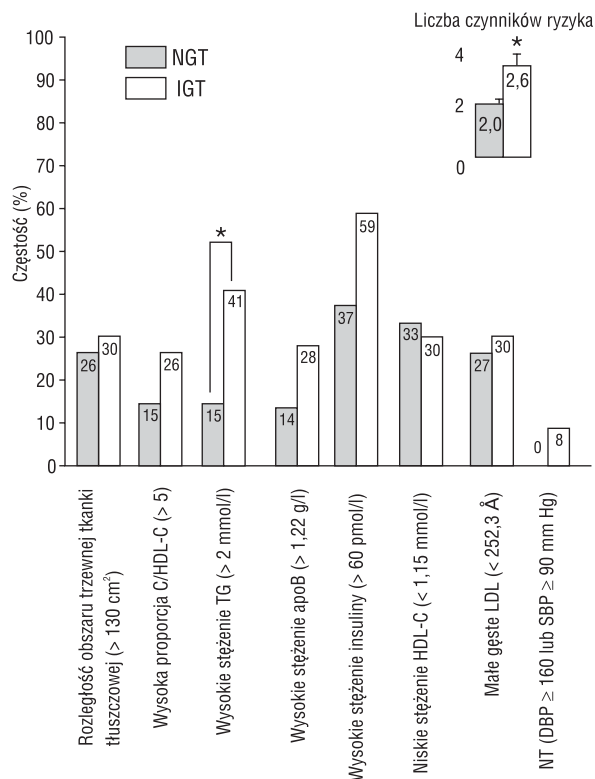
jednakowe wartości (tab. 2). Nie stwierdzono obserwowanych wcześniej różnic w wartościach stężeń glukozy i C-peptydu na czczo, chociaż u kobiet z IGT po przeprowadzeniu procedury doboru w parę, nadal stwierdzano zaburzenia odpowiedzi insulinowo-



Rycina 1. Częstość występowania mniej korzystnych parametrów metabolicznych, stanowiących czynnik ryzyka CVD u 203 kobiet z NGT i 46 kobiet z IGT. C — cholesterol; TG — triglicerydy; NT — nadciśnienie tętnicze; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze. Znamienne różnice pomiędzy grupami: * $p < 0,002$; † $p < 0,004$; ‡ $p < 0,04$

wo-glikemicznej na podaną doustnie glukozę. Kolejną obserwacją było stwierdzenie braku różnic, początkowo występujących w zakresie frakcji cholesterolu VLDL, LDL, HDL, HDL₂, stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL oraz maksymalnej wielkości cząsteczek LDL, a także wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (tab. 2). Z drugiej strony znamienne różnice utrzymały się w odniesieniu do stężenia triglicerydów, apoB i całkowitego stężenia cholesterolu.

Porównano także częstość występowania gorszych parametrów metabolicznych pomiędzy dwiema grupami kobiet dobranymi w pary na podstawie masy tłuszczu całego ciała, powierzchni tłuszczu trzewnego i stanu menopauzy. Stwierdzono, że statystycznie znamienne była jedynie różnica w stężeniu triglicerydów ≥ 2 mmol/l ($p < 0,03$); 41% kobiet z IGT miało hipertriglicydemię w porównaniu z jedynie 15% kobiet z NGT (ryc. 2). Po porównaniu kobiet z IGT i niską zawartością tłuszczu trzewnego oraz z podobną masą tłuszczu, podobnym nagromadzeniem trzewnej tkanki tłuszczowej oraz jednakowym stanem menopauzy, stwierdzono,



Rycina 2. Częstość występowania mniej korzystnych parametrów metabolicznych, stanowiących czynnik ryzyka CVD u 27 kobiet z NGT i 27 kobiet z IGT. C — cholesterol; TG — triglicerydy; NT — nadciśnienie tętnicze; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; * $p = 0,03$.

że łączna liczba czynników ryzyka nie różniła się znamienne pomiędzy grupami (2,6 vs. 2,0 czynniki ryzyka, NS).

Dodatkowo, niezależnie od dodatniej zależności pomiędzy tłuszczem trzewnym a stężeniem triglicerydów u kobiet z NGT ($r = 0,52$, $p < 0,0001$), nie stwierdzono takiej zależności u kobiet z IGT ($r = 0,18$, NS). Natomiast dzieląc kobiety na dwie grupy — z niską (< 130 cm²) i wysoką (≥ 130 cm²) zawartością tłuszczu trzewnego — stwierdzono, że u kobiet z NGT i niską zawartością tłuszczu trzewnego stężenie triglicerydów było znamienne niższe u kobiet z NGT i wysokim nagromadzeniem tłuszczu trzewnego ($1,09 \pm 0,38$ vs. $1,86 \pm 0,82$ mmol/l; $p < 0,0001$). Jednakże u kobiet z IGT, niezależnie od ilości nagromadzonego tłuszczu trzewnego, wartości stężeń triglicerydów były podobne ($1,87 \pm 0,79$ vs. $2,13 \pm 0,83$ mmol/l; NS). I na koniec, u kobiet z IGT i niską zawartością tłuszczu trzewnego oraz u kobiet z NGT i wysoką zawartością tłuszczu trzewnego stężenia triglicerydów były podobne ($1,87 \pm 0,79$ vs. $1,86 \pm 0,82$ mmol/l; NS).

Tabela 2. Charakterystyka kobiet z NGT oraz kobiet z IGT dobranych w pary na podstawie stanu menopauzy, powierzchni tłuszczu trzewnego oraz masy tłuszczu

| | Kobiety z NGT | Kobiety z IGT | Różnice (%) |
|--|------------------|------------------|----------------|
| n | 27 | 27 | |
| Wiek (lata) | 46,2 ± 11,1 | 45,4 ± 14,1 | -1,7 |
| Menopauza (%) | 13 (48) | 13 (48) | |
| Stosowanie HTZ (%) * | 5 (38) | 7 (54) | |
| Masa tłuszczowa [kg] | 27,5 ± 8,8 | 27,6 ± 9,3 | 0,4 |
| Powierzchnia trzewnej tkanki tłuszczowej [cm ²] | 115 ± 40 | 115 ± 38 | 0 |
| Profil lipidowy | | | |
| Cholesterol [mmol/l] | | | |
| Całkowity | 5,03 ± 0,71 | 5,49 ± 0,84† | 9,1 |
| frakcji VLDL | 0,45 ± 0,32 | 0,60 ± 0,29 | 33,3 |
| frakcji LDL | 3,29 ± 0,59 | 3,59 ± 0,79 | 9,1 |
| frakcji HDL | 1,28 ± 0,34 | 1,29 ± 0,27 | 0,8 |
| frakcji HDL ₂ | 0,52 ± 0,25 | 0,48 ± 0,18 | -7,7 |
| frakcji HDL ₃ | 0,72 ± 0,13 | 0,81 ± 0,16† | 12,5 |
| Cholesterol/Cholesterol frakcji HDL | 4,12 ± 1,01 | 4,42 ± 1,16 | 7,3 |
| Cholesterol frakcji HDL ₂ /HDL ₃ | 0,71 ± 0,29 | 0,61 ± 0,24 | -14,1 |
| Triglicerydy [mmol/l] | 1,26 ± 0,65 | 1,96 ± 0,80‡ | 47,6 |
| ApoB [g/l] | 0,96 ± 0,18 | 1,09 ± 0,22† | 13,5 |
| ApoA-I [g/l] | 1,30 ± 0,16 | 1,39 ± 0,19 | 6,9 |
| Maksymalna wielkość cząsteczek LDL (Å) | | | |
| | 253,9 ± 4,3 | 253,1 ± 3,5 | -0,3 |
| Homeostaza insulina-glukoza | | | |
| Stężenie glukozy na czczo [mmol/l] | 4,92 ± 0,44 | 5,12 ± 0,42 | 4,1 |
| Stężenie insuliny na czczo [pmol/l] | 58,2 ± 31,7 | 81,9 ± 45,0† | 40,7 |
| Stężenie C-peptydu na czczo [pmol/l] | 754,3 ± 298,5 | 854,8 ± 296,5 | 13,3 |
| Pole glukozy [x 10 ⁻³ pmol/l] | 1,15 ± 0,14 | 1,48 ± 0,15 § | 28,7 |
| Pole insuliny [x 10 ⁻³ pmol/l] | 68,3 ± 28,5 | 102,7 ± 51,6‡ | 50,4 |
| Pole C-peptydu [x 10 ⁻³ pmol/l] | 533,8 ± 164,9 | 626,2 ± 192,1 | 17,3 |
| 2 godziny po doustnym obciążeniu glukozą [mmol/l] | | | |
| | 6,05 ± 0,85 | 8,76 ± 0,91 § | 44,8 |
| Ciśnienie tętnicze [mm Hg] | | | |
| Skurczowe II | 115 ± 12 | 120 ± 20 | 4,3 |
| Rozkurczowe II | 74 ± 7 | 75 ± 9 | 1,4 |

Dane przedstawiono w postaci średnich ± SD. * odsetek kobiet z menopauzą; † znamienne różnice pomiędzy kobietami z NGT a IGT, p < 0,05; ‡ p < 0,0005; § p < 0,0001; II n = 22 u kobiet z NGT i n = 24 u kobiet z IGT

Wnioski

Związek cukrzycy typu 2 oraz chorób układu sercowo-naczyniowego jest faktem powszechnie znanym. Do pewnego stopnia można to tłumaczyć towarzyszącymi cukrzycy zaburzeniami metabolizmu lipidów oraz lipoprotein [25]. Cukrzyca typu 2 jest chorobą złożoną z metabolicznego punktu widzenia i nieodłącznie poprzedza ją stan IGT [26]. W tym znaczeniu IGT może również stanowić czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [27]. Zaburzenia lipidowe występują często w cukrzycy typu 2

oraz u osób z IGT, a także u chorych z otyłością typu brzusznej, którzy mają NGT [28]. Istnieją doniesienia o licznych zaburzeniach profilu lipidowo-lipoproteinowego osocza u osób z wysokim nagromadzeniem trzewnej tkanki tłuszczowej [4, 29]. W tym kontekście autorzy donosili ostatnio, że nagromadzenie tłuszczu trzewnego obserwowane u mężczyzn z IGT stanowi istotny czynnik ryzyka pogarszający profil ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Stwierdzono również, że kontrola ilości tłuszczu trzewnego eliminowała obserwowane

wstępnie różnice pomiędzy dwiema grupami mężczyzn (z NGT i z IGT) w odniesieniu do profilu lipidowo-lipoproteinowego, pomimo utrzymujących się różnic wskaźników homeostazy insuliny-glukozy w surowicy [5].

W niniejszym badaniu kobiety z IGT charakteryzowały się również większą otyłością, łącznie z większym nagromadzeniem tłuszczu trzewnego niż kobiety z NGT, co jest zgodne z poprzednimi obserwacjami [4, 5]. Zwiększone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego towarzyszące IGT można częściowo przypisać podwyższonym stężeniom glukozy w surowicy, ale też może ono wynikać z występowania większej liczby innych czynników ryzyka. Istnienie związku IGT i chorób układu sercowo-naczyniowego nie budzi wątpliwości. Należy jednak pamiętać, że w większości przypadków u osób ze stężeniem glukozy bliskim górnej granicy wartości prawidłowych występują również inne niekorzystne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak podwyższone ciśnienie tętnicze i zwiększone stężenie lipidów [30]. W niniejszym badaniu u kobiet z IGT znacznie częściej stwierdzano niekorzystne metaboliczne czynniki ryzyka niż u kobiet z NGT (3,7 vs. 2,0 czynniki ryzyka).

Celem niniejszego badania było sprawdzenie, czy zwiększone nagromadzenie trzewnej tkanki tłuszczowej, stwierdzone przy IGT, odpowiada za zaburzenia profilu lipidowo-lipoproteinowego towarzyszącego IGT. Po dobraniu 27 kobiet z NGT i 27 kobiet z IGT, zależnie od ich masy tłuszczowej ciała, powierzchni tłuszczu trzewnego oraz obecności menopauzy, większość obserwowanych różnic profilu lipidowo-lipoproteinowego zanikła, pomimo utrzymujących się różnic homeostazy insuliny-glukozy. Niemniej jednak różnice w zakresie stężenia triglicerydów w surowicy, apoB i stężenia cholesterolu całkowitego pozostały znamienne. Takie wyniki sugerują, że nagromadzenie trzewnej tkanki tłuszczowej odpowiada za pogorszenie profilu lipidowo-lipoproteinowego stwierdzanego u kobiet z IGT. Z kolei zaburzenia homeostazy insuliny-glukozy, typowe dla stanu IGT, mogą również powodować pogorszenie metabolicznego profilu ryzyka, szczególnie w odniesieniu do regulacji krążących triglicerydów. Na tej podstawie wyniki niniejszego badania wskazują, że duże nagromadzenie tłuszczu trzewnego ($\geq 130 \text{ cm}^2$) istotnie wpływa na stężenie triglicerydów u osób z NGT. Z kolei w sytuacji IGT wpływ trzewnej tkanki tłuszczowej wydaje się mniejszy. Czynniki zwiększające stężenie triglicerydów u kobiet z IGT, pomimo niskiego nagromadzenia trzewnej tkanki tłuszczowej, pozostają niewyjaśnione.

Warto również podkreślić, że w przeprowadzonym badaniu nie obserwowano niezależnego wpływu IGT *per se* na stężenie triglicerydów u mężczyzn [5]. Może to sugerować, że mechanizmy regulujące stężenie triglicerydów są w pewnym zakresie związane z płcią. Zgodnie z tym, interesująca wydaje się obserwacja, że ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego związane z wysokim stężeniem triglicerydów może również zależeć od płci, ponieważ istnieją dowody sugerujące, że hipertriglicydemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, silniejszym u kobiet niż u mężczyzn [31].

Fakt, że cukrzyca stanowi silny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego jest dobrze znany. Względne ryzyko jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn [2]. Sugerowano, że można by to tłumaczyć faktem występowania większej liczby niekorzystnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet chorych na cukrzycę niż u mężczyzn. Mechanizmy leżące u podstaw silniejszego związku między lipidami oraz glikemią u kobiet niż u mężczyzn nie są do końca poznane. Możliwe, że na tę zależność mają wpływ hormony płciowe. U kobiet po menopauzie z IGT stwierdza się niższe stężenie białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone-binding globulin*), a także wyższą aktywność androgenów (którą odzwierciedla stosunek testosteronu do SHBG) niż u kobiet po menopauzie z NGT [32]. Ponieważ insulina zaburza wydzielanie SHBG przez wątrobę [33], hiperinsulinemii u kobiet z IGT może towarzyszyć zaburzony profil lipidowy powodowany zmianą stężenia SHBG oraz zaburzeniami równowagi estrogenów i androgenów [34].

Chociaż normalizacja stężenia glukozy we krwi w cukrzycy typu 2 może być najbardziej ekonomicznym postępowaniem, badania eksperymentalne potwierdzają korzyści wynikające z leczenia innych czynników ryzyka, w szczególności nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii, polegające na zmniejszeniu śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych nawet u osób z rozpoznaną cukrzycą typu 2 [35]. Z tych powodów postępowanie kliniczne mające na celu zmniejszenie ryzyka metabolicznego powinno się koncentrować na leczeniu otyłości, nadciśnienia tętniczego i modyfikacji siedzącego trybu życia, które sprzyjają insulinooporności. Ponieważ zaburzenia lipidowe nie są niewinnymi towarzyszami nieprawidłowości prowadzących do cukrzycy typu 2 [36], autorzy sądzą, że ma znaczenie zarówno identyfikacja osób z IGT, jak i ocena otyłości brzusznej, małej aktywności ruchowej oraz zaburzeń lipidowych w celu zapobieżenia dalszej progresji hiperglikemii i dyslipidemii.

Podsumowując, pogorszenie profilu lipidowo-lipoproteinowego obserwowane u kobiet z IGT, w znacznym stopniu zależy od nagromadzenia trzewnej tkanki tłuszczowej i częściowo od zaburzeń homeostazy glukozy-insuliny, zwłaszcza zmian stężeń triglicerydów w osoczu, co jest typowe w sytuacji IGT.

PIŚMIENNICTWO

- Kannel W.B., McGee D.L.: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–2038.
- Pan W.H., Cedres L.B., Liu K., Dyer A., Schoenberger J.A., Shelle R.B., Stamler R., Smith D., Collette P., Stamler J.: Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am. J. Epidemiol.* 1986; 123: 504–516.
- Jarrett R.J., McCartney P., Keen H.: The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982; 22: 79–84.
- Fujioka S., Matsuzawa Y., Tokunaga K., Tarui S.: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987; 36: 54–59.
- Pascot A., Després J.P., Lemieux I., Bergeron J., Nadeau A., Prud'Homme D., Tremblay A., Lemieux S.: Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2000; 43: 1126–1135.
- Laakso M., Barrett-Connor E.: Asymptomatic hyperglycemia is associated with lipid and lipoprotein changes favoring atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 665–672.
- Selby J.V., Austin M.A., Newman B., Zhang D., Quesenberry C.P. Jr., Mayer E.J., Krauss R.M.: LDL subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in women. *Circulation* 1993; 88: 381–387.
- Temelkova-Kurktschiev T., Henkel E., Schaper F., Koehler C., Siegert G., Hanefeld M.: Prevalence and atherosclerosis risk in different types of non-diabetic hyperglycemia: is mild hyperglycemia an underestimated evil? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2000; 108: 93–99.
- Després J.P.: Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993; 9: 452–459.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
- Meneely G.R., Kaltreider N.L.: Volume of the lung determined by helium dilution. *J. Clin. Invest.* 1949; 28: 129–139.
- Siri W.E.: The gross composition of the body. *Adv. Biol. Med. Phys.* 1956; 4: 239–280.
- The Airlie (VA) consensus conference: W: *Standardization of anthropometric measurements*. Lohman T., Roche A., Martorel R. (red.). Champaign, IL, Human Kinetics 1988, 39–80.
- Ferland M., Després J.P., Tremblay A., Pinault S., Nadeau A., Moorjani S., Lupien P.J., Thériault G., Bouchard C.: Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: association with body density and anthropometric measurements. *Br. J. Nutr.* 1989; 61: 139–148.
- Kirkendall W.M., Burton A.C., Epstein F.H., Freis E.D.: Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. *Circulation* 1967; 36: 980–988.
- Laurell C.B.: Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal. Biochem.* 1966; 15: 45–52.
- Tchernof A., Lamarche B., Prud'Homme D., Nadeau A., Moorjani S., Labrie F., Lupien P.J., Després J.P.: The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19: 629–637.
- Fodor J.G., Frohlich J.J., Genest J.J. Jr., McPherson P.R.: Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia: report of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. *CMAJ* 2000; 162: 1441–1447.
- Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P., Mitchell B.D., Morales P.A., Stern M.P.: Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715–722.
- Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015–3023.
- Després J.P., Lamarche B.: Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.* 1993; 6: 137–159.
- Scarsella C., Almérás N., Maurié P., Blanchet C., Dewailly E., Després J.P., Bergeron J.: Determination of reference values for fasting insulin levels in a representative sample of the adult Québec population (Abstract). *Atherosclerosis* 2000; 151: 101.
- Connelly P.W., Poapst M., Davignon J., Lussier-Cacan S., Reeder B., Lessard R., Hegele R.A., Csima A.: Reference values of plasma apolipoproteins A-I and B, and association with nonlipid risk factors in the populations of two Canadian provinces: Québec and Saskatchewan: Canadian Heart Health Surveys Research Group. *Can. J. Cardiol.* 1999; 15: 409–418.
- Alberti K.G., Zimmet P.Z.: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998; 15: 539–553.
- Syvanne M., Taskinen M.R.: Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus (Review). *Lancet* 1997; 350 (supl. 1): S120–S123.
- Walker M., Berrish T.S., Stewart M.W., Humphris D.B., Barriocanal L., Alberti K.G.: Metabolic heterogeneity in impaired glucose tolerance. *Metabolism* 1997; 46: 914–917.
- Laakso M., Lehto S.: Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1998; 137 (supl.): S65–S73.
- Després J.P.: The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk (Review). *Obes. Res.* 1998; 6 (supl. 1): 85–175.
- Després J.P.: Visceral obesity, insulin resistance, and related dyslipoproteinemias. *Diabetes* 1991. Rifkin H., Colwell J.A., Taylor S.I. (red.). Amsterdam, The Netherlands, Elsevier Science Publishers 1991; 95–99.
- Bjornholt J.V., Erikssen G., Aaser E., Sandvik L., Nitter-Hauge S., Jervell J., Erikssen J., Thaulow E.: Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death: results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 1999; 22: 45–49.
- Castelli W.P.: Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 3H–9H.
- Larsson H., Ahren B.: Androgen activity as a risk factor for impaired glucose tolerance in postmenopausal women. *Diabetes Care* 1996; 19: 1399–403.
- Nestler J.E., Powers L.P., Matt D.W., Steingold K.A., Plymate S.R., Rittmaster R.S., Clore J.N., Blackard W.G.: A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin

- levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72: 83–89.
34. Tchernof A., Toth M.J., Poehlman E.T.: Sex hormone-binding globulin levels in middle-aged premenopausal women: associations with visceral obesity and metabolic profile. *Diabetes Care* 1999; 22: 1875–1881.
35. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., Fye C.L., Anderson J.W., Elam M.B., Faas F.H., Linares E., Schaefer E.J., Schectman G., Wilt T.J., Wittes J.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 410–418.
36. Fagot-Campagna A., Narayan K.M., Hanson R.L., Imperatore G., Howard B.V., Nelson R.G., Pettitt D.J., Knowler W.C.: Plasma lipoproteins and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians: protective effect of HDL cholesterol in women. *Atherosclerosis* 1997; 128: 113–119.

