



## Serum concentrations of tumor necrosis factor TNF $\alpha$ and its soluble receptors in obese women with diabetes type 2 and without additional disease.

Magdalena Olszanecka-Glinianowicz<sup>1</sup>, Iwona Waluszek-Kończakowska<sup>2</sup>,  
Barbara Zahorska-Markiewicz<sup>1</sup>, Joanna Janowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pathophysiology Medical University of Silesia

<sup>2</sup> General Hospital in Chorzów, Józef Rostek Hospital

### Summary

**Introduction:** TNF- $\alpha$  is one with mediators insulin resistance. Previous study showed, that in obesity there is an increased synthesis of TNF- $\alpha$  by fat cells and serum concentrations of TNF- $\alpha$ .

The aim of present study was:

1. To assess of serum concentrations of TNF- $\alpha$  and TNF soluble receptors sTNFRs in obese women with diabetes type 2 and obese women without additional disease.
2. To assess possible association between of manner treatment of diabetes type 2 and serum concentrations of TNF- $\alpha$  and TNF soluble receptors.

**Material and methods:** The study group's involved 23 obese women with diabetes type 2 – group A (age 63.6  $\pm$  8.2 lat; BMI 32.7  $\pm$  3,9 kg/m<sup>2</sup>) in this 12 treated of derivatives of sulfonylurea (age 65.1  $\pm$  6.6 lat; BMI 32.0  $\pm$  3.4 kg/m<sup>2</sup>) – subgroup AI and 11 insulin treated (age 62.1  $\pm$  9.7 lat; BMI 33.4  $\pm$  4.4 kg/m<sup>2</sup>) – subgroup AII and 23 obese women without additional disease and without any pharmacological treatment – group B (age 36.6  $\pm$  10.9 lat; BMI 36.6  $\pm$  5.6 kg/m<sup>2</sup>).

Body weight and height were measured, body mass index was calculated with formula.

Serum concentrations of glucose was measured by enzymatic procedure. Serum concentrations of TNF- $\alpha$  and it's soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 was measured by ELISA.

**Results:** Serum concentration of TNF- $\alpha$  was significant increased p <0,005, however concentrations of sTNFR1

and sTNFR2 were significant decreased (respectively p <0,005 i p <0,001) in group A when compared to group B. There are not significant differences serum concentration of TNF- $\alpha$  and its soluble receptors between subgroups AI and AII.

**Conclusions:** 1. In obese women with diabetes type 2 serum concentration of TNF- $\alpha$  increased and concentrations of its soluble receptors decreased when compared to obese without additional disease.  
2. The treatment meaner of diabetes type 2 not influence of serum concentration of TNF- $\alpha$  and sTNFR1 but application of insulin maybe a cause increase activity sTNFR2.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 2(56): 174-178)

**Key words:** TNF- $\alpha$ , soluble receptors of TNF, diabetes type 2, obesity



Magdalena Olszanecka-Glinianowicz MD, PhD  
Department of Pathophysiology  
Medical University of Silesia  
Medyków str. 18  
40-752 Katowice, Poland



# Stężenie w surowicy czynnika martwicy nowotworów TNF $\alpha$ i jego rozpuszczalnych receptorów u otyłych kobiet z cukrzycą typu 2 i bez chorób towarzyszących

Magdalena Olszanecka-Glinianowicz<sup>1</sup>, Iwona Waluszek-Kończakowska<sup>2</sup>,  
Barbara Zahorska-Markiewicz<sup>1</sup>, Joanna Janowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Patofizjologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

<sup>2</sup> Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie, Szpital im. Dr Józefa Rostka

## Streszczenie

**Wstęp:** TNF- $\alpha$  jest jednym z mediatorów insulinooporności. Wcześniejsze badania wykazały, że w stanie otyłości wzrasta jego synteza przez adipocyty, a także stężenie TNF w surowicy.

Celem prezentowanej pracy była:

1. ocena stężenia TNF- $\alpha$  i rozpuszczalnych receptorów TNF u otyłych kobiet z cukrzycą typu 2 i otyłych kobiet bez chorób towarzyszących.
2. ocena ewentualnego związku pomiędzy sposobem leczenia cukrzycy typu 2 a stężeniem w surowicy TNF- $\alpha$  i rozpuszczalnych receptorów TNF.

**Materiał i metoda:** Badaniu poddano grupę 23 otyłych kobiet z cukrzycą typu 2 – grupa A (wiek 63,6  $\pm$  8,2 lat; BMI 32,7  $\pm$  3,9 kg/m<sup>2</sup>) w tym 12 leczonych pochodnymi sulfonilomocznika (wiek 65,1  $\pm$  6,6 lat; BMI 32,0  $\pm$  3,4 kg/m<sup>2</sup>) – podgrupa AI i 11 leczonych insuliną (wiek 62,1  $\pm$  9,7 lat; BMI 33,4  $\pm$  4,4 kg/m<sup>2</sup>) – podgrupa AII oraz 23 otyłe kobiety bez chorób towarzyszących i nie stosujących farmakoterapii – grupa B (wiek 36,6  $\pm$  10,9 lat; BMI 36,6  $\pm$  5,6 kg/m<sup>2</sup>).

Zmierzono ciężar ciała i wzrost, wskaźnik masy ciała wyliczono ze wzoru  $\{(\text{ciężar ciała} <\text{kg}>)/(\text{wysokość} <\text{m}>)^2\}$ . Stężenie w surowicy glukozy oznaczono metodą kolorymetryczną. Stężenie w surowicy TNF- $\alpha$  i jego rozpuszczalnych receptorów sTNFR1 i sTNFR2 oznaczono przy użyciu metody ELISA.

**Wyniki:** Stężenie TNF- $\alpha$  było istotnie wyższe ( $p < 0,005$ ), natomiast stężenie sTNFR1 i sTNFR2 było istotnie niższe (odpowiednio  $p < 0,005$  i  $p < 0,001$ ) w grupie A w porównaniu z grupą B. Różnice w stężeniu TNF- $\alpha$  i jego rozpuszczalnych receptorów między podgrupami AI i AII nie były istotne statystycznie.

**Wnioski:** 1. U otyłych z cukrzycą typu 2 stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy jest wyższe, a stężenie jego rozpuszczalnych receptorów niższe w porównaniu z otyłymi bez chorób towarzyszących.

2. Sposób leczenia cukrzycy typu 2 nie wpływa na stężenie w surowicy TNF- $\alpha$  i sTNFR1, natomiast zastosowanie insulinoterapii może zwiększać aktywność sTNFR2.

(Endokrynol Pol 2005; 2(56): 174-178)

**Słowa kluczowe:** TNF- $\alpha$ , rozpuszczalne receptory TNF, cukrzyca typu 2, otyłość



Magdalena Olszanecka-Glinianowicz  
Katedra Patofizjologii Śląskiej Akademii Medycznej  
w Katowicach  
ul. Medyków 18  
40-752 Katowice  
tel./fax (032) 2526091  
e-mail: magols@esculap.pl

## Wstęp

TNF- $\alpha$  jest wielofunkcyjną cytokiną, wywierającą plejotropowe działania w różnych tkankach, wytwarzaną m.in. w komórkach tłuszczowych. W otyłości obserwuje się wzrost wydzielania TNF- $\alpha$  przez adipocyty, a ostatnie badania wykazały, że jest on wprost proporcjonalny do wzrostu objętości komórek tłuszczowej [1].

Wytwarzany w tkance tłuszczowej TNF- $\alpha$  jest jednym z uznanych mediatorów insulinooporności. TNF- $\alpha$  może hamować działanie insuliny na poziomie receptorowym i postreceptorowym poprzez hamowanie autofosforylacji receptora insuliny [2] oraz obniżanie ekspresji genu insulino-wrażliwego transportera glukozy 4 (GLUT4) [3]. TNF- $\alpha$  hamuje również stymulowaną glukozą

sekrecję insuliny poprzez bezpośredni wpływ na komórki  $\beta$  [4].

W naszych wcześniejszych pracach obserwowaliśmy wyższe stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy u otyłych bez chorób towarzyszących w porównaniu ze szczupłą kontrolą [5, 6, 7], ale zarówno my [8] jak i inni badacze [9, 10, 11] nie wykazaliśmy związku między stężeniem w surowicy TNF- $\alpha$  a insulinoopornością.

TNF- $\alpha$  wywiera swoje biologiczne działania przez błonowe i rozpuszczalne receptory. Dotychczasowe obserwacje dotyczące związków stężenia sTNFRs w surowicy z otyłością są niejednoznaczne [6, 12], natomiast niektórzy badacze [13] wiążą ich podwyższone stężenie w surowicy z czynnikami ryzyka cukrzycy typu 2 niezależnie od masy

ciała. W naszej poprzedniej pracy [8] nie obserwowaliśmy różnic w stężeniu sTNFRs w surowicy pomiędzy otyłymi z insulinoopornością i insulino-wrażliwymi.

Wobec dużych rozbieżności w uzyskiwanych dotychczas wynikach nadal aktualne pozostaje pytanie, czy w jawnej klinicznie cukrzycy typu drugiego dochodzi do zmian w aktywności układu TNF.

Celem prezentowanej pracy była:

1. ocena stężenia TNF- $\alpha$  i rozpuszczalnych receptorów TNF u otyłych kobiet z cukrzycą typu 2 i otyłych kobiet bez chorób towarzyszących.
2. ocena ewentualnego związku pomiędzy sposobem leczenia cukrzycy typu 2, a stężeniem w surowicy TNF- $\alpha$  i rozpuszczalnych receptorów TNF.

## Materiał i metoda

Badaniu poddano grupę 23 otyłych kobiet z cukrzycą typu 2 – grupa A wiek 63,6  $\pm$  8,2 lat; BMI 32,7  $\pm$  3,9 kg/m<sup>2</sup> oraz grupę 23 otyłych kobiety bez chorób towarzyszących i nie stosujących farmakoterapii, u których zdiagnozowano otyłość prostą – grupa B wiek 36,6  $\pm$  10,9 lat; BMI 36,6  $\pm$  5,6 kg/m<sup>2</sup>.

Na podstawie stosowanego leczenia grupę A podzielono na dwie podgrupy:

- leczonych doustną farmakoterapią (pochodne sulfonilomocznika) – podgrupa AI; n = 12 wiek 65,1  $\pm$  6,6 lat; BMI 32,0  $\pm$  3,4 kg/m<sup>2</sup>,
- leczonych insuliną – podgrupa AII; n = 11 wiek 62,1  $\pm$  9,7 lat; BMI 33,4  $\pm$  4,4 kg/m<sup>2</sup>.

Charakterystykę badanych grup przedstawia tabela 1.

Z badania wyłączono pacjentów z ostrymi i przewlekłymi chorobami zapalnymi. Badanie przeprowadzono po udzieleniu informacji i wyrażeniu zgody przez pacjentki. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Etycznej.

Zmierzono masę ciała i wzrost, wskaźnik masy ciała wyliczono ze wzoru BMI = masa ciała (kg) / [wzrost (m)]<sup>2</sup>.

Próbki krwi były pobierane rano na czczo (15 godzin od ostatniego posiłku). Stężenie w surowicy glukozy oznaczono metodą kolorymetryczną przy użyciu odczynników firmy Cormay.

Stężenie w surowicy TNF- $\alpha$  i jego rozpuszczalnych receptorów sTNFR1 i sTNFR2 oznaczono przy użyciu wysoce czułej metody ELISA firmy Genzyme Diagnostics Cambridge. Czułość metody dla TNF- $\alpha$  < 0,18 pg/ml, dla sTNFR1 < 3,0 pg/ml i dla sTNFR2 < 1 pg/ml.

Uzyskane dane analizowano przy użyciu programu komputerowego STATISTICA. Ponieważ rozkład większości zmiennych różnił się od rozkładu normalnego stosowano statystyki nieparametryczne.

Do wykazania różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie poszczególnych zmiennych stosowano test Kruskala-Wallisa. W przypadku stwierdzenia istotnych różnic, charakter zależności ustalano dalej z użyciem testu Manna-Whitneya. Zależności pomiędzy poszczególnymi zmiennymi badano za pomocą testu korelacji rang Spearmana.

Wartości p < 0,05 uznawano za warunek znamienności statystycznej.

## Wyniki

Wyniki przedstawiono jako średnie  $\pm$  SD.

Podgrupa A była istotnie starsza w porównaniu z grupą B, ale nie wykazano korelacji pomiędzy wiekiem a badanymi parametrami w żadnej z badanych grup. Także średnia masa ciała w grupie A była niższa niż w grupie B, ale wskaźnik masy ciała nie różnił się istotnie (tabela 1).

Stężenie w surowicy glukozy na czczo w grupie A wynosiło 122,5  $\pm$  21,4 mg/dl i było istotnie wyższe w porównaniu z grupą B 89,7  $\pm$  8,7 mg/dl; p < 0,001.

Nie zaobserwowano różnic w stężeniu glukozy pomiędzy podgrupami AI 124,7  $\pm$  23,8 mg/dl i AII 120,1  $\pm$  19,3 mg/dl.

Stężenie TNF- $\alpha$  było istotnie wyższe w grupie A p < 0,005 i podgrupie AI p < 0,005 w porównaniu z grupą B, nie różniło się natomiast między podgrupą AII i grupą B oraz podgrupami AI i AII (tabela 2).

Stężenie sTNFR1 było istotnie niższe w grupie A p < 0,0005 i podgrupie AII p < 0,05 w porównaniu z grupą B. Nie stwierdzono różnic w stężeniu sTNFR1 między podgrupą AI i grupą B oraz podgrupami AI i AII (tabela 2).

Stężenie sTNFR2 było także istotnie niższe w grupie A p < 0,001 i podgrupie AII p < 0,001 w porównaniu z grupą B. Nie stwierdzono różnic w stężeniu sTNFR2 między podgrupami AI i AII. Natomiast w podgrupie AI stężenie sTNFR2 było istotnie wyższe p < 0,005 w porównaniu z grupą B (tabela 2).

Zaobserwowano korelację stężenia w surowicy sTNFR2 ze stężeniem glukozy w podgrupie AII r = 0,64; p = 0,04 i korelację między stężeniem w surowicy rozpuszczalnych receptorów TNF w podgrupie AI r = 0,61; p = 0,04.

Nie stwierdzono korelacji między stężeniem w surowicy TNF- $\alpha$  i jego rozpuszczalnych receptorów a masą ciała i BMI w żadnej z badanych grup.

## Dyskusja

Jak wykazały wcześniejsze badania TNF- $\alpha$  bierze udział w patogenezie związanej z otyłością insulinooporności. Jednak wyniki dotychczasowych badań dotyczące zmian stężeń TNF- $\alpha$  w surowicy u otyłych insulinoopornych pacjentów są niejed-

**Tabela 1.** Charakterystyka badanych grup  
**Table 1.** Characteristics of studied groups

\*\*  $p < 0,005$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  grupa A vs grupa B.  
group A vs group B.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  podgrupa AI vs grupa B.  
subgroup AI vs group B.

+  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  podgrupa AII vs grupa B.  
subgroup AII vs group B.

	Grupa A Group A	Podgrupa AI Subgroup AI	Podgrupa AII Subgroup AII	Grupa B Group B
Wiek (lata) Age (yrs)	63,6 ± 8,2	65,1 ± 6,6	62,1 ± 9,7	36,6 ± 10,9 *** ### +++
Masa ciała (kg) Weight (kg)	80,9 ± 10,5	79,7 ± 10,5	81,9 ± 10,8	97,5 ± 16,6 ** # +
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32,7 ± 3,9	32,0 ± 3,4	33,4 ± 4,4	36,6 ± 5,6

**Tabela 2.** Stężenie w surowicy TNF- $\alpha$   
i jego rozpuszczalnych receptorów

**Table 2.** Serum concentrations of TNF- $\alpha$   
and its soluble receptors

\*\*  $p < 0,005$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  grupa A vs grupa B.  
group A vs group B.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  podgrupa AI vs grupa B.  
subgroup AI vs group B.

+  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  podgrupa AII vs grupa B.  
subgroup AII vs group B.

	Grupa A Group A	Podgrupa AI Subgroup AI	Podgrupa AII Subgroup AII	Grupa B Group B
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	10,9 ± 5,8	11,8 ± 6,8	9,8 ± 4,5	7,3 ± 3,0 *** #
sTNFR1 (pg/ml)	1154,6 ± 712,5	1187,4 ± 792,3	1118,9 ± 650,9	1226,6 ± 211,8 **** +
sTNFR2 (pg/ml)	1397,2 ± 1399,6	1913,4 ± 1786,2	834,1 ± 362,9	1881,5 ± 337,2 **** ### ****

noznaczne. Niektórzy badacze, m.in. Strączkowski i wsp. [14] i Mishima i wsp. [15], stwierdzili istotnie wyższe stężenia w surowicy TNF- $\alpha$  u otyłych z insulinoopornością, natomiast zarówno my [8] jak i inni badacze [9, 10, 11] nie wykazaliśmy związku między stężeniem w surowicy TNF- $\alpha$  a insulinoopornością.

W prezentowanej pracy zaobserwowaliśmy wyższe stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy otyłych z cukrzycą w porównaniu z otyłymi bez chorób towarzyszących.

Wyniki te różnią się od uzyskanych przez Katsuki i wsp. [10], którzy nie obserwowali różnic w stężeniu TNF- $\alpha$  między otyłymi z cukrzycą typu 2 i otyłymi bez chorób towarzyszących; ta różnica może być spowodowana tym że my badaliśmy otyłe kobiety, a cytowani badacze otyłych mężczyzn.

Stężenie TNF- $\alpha$  było także istotnie wyższe w obu podgrupach (AI i AII) pacjentów z cukrzycą w porównaniu z grupą B, ale nie różniło się między podgrupą AI i AII. Ponieważ u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowano leczenie, które nie wpływało na insulinooporność tkanek tylko zwiększało poziom insuliny, bądź przez dostarczanie insuliny egzogennej, bądź przez stymulację wydzielania insuliny endogennej, można sądzić że mogło to mieć wpływ na obserwowane wyższe stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Hipotezę tą potwierdzają wyniki uzyskane przez Hube i wsp. [16], którzy obserwowali pozytywną korelację między poziomem ekspresji mRNA TNF a stężeniem w surowicy insuliny.

Brak wyrównania cukrzycy w obu badanych podgrupach nie wpływał na stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy, ponieważ nie obserwowaliśmy związku między stężeniem TNF- $\alpha$  a stężeniem glukozy na czczo co jest zgodne z obserwacjami Bertin i wsp. [17]. Również podobnie jak Bertin i wsp. nie obser-

wowaliśmy związku między stężeniem TNF- $\alpha$  a wiekiem w żadnej z badanych grup.

Podobnie jak Bullo i wsp. [18] nie obserwowaliśmy także związku między stężeniem TNF- $\alpha$  a masą ciała i BMI w żadnej z badanych grup.

Rozpuszczalne receptory mogą działać jako antagoniści lub inhibitory TNF- $\alpha$ , blokując jego działanie bezpośrednio lub konkurując z receptorami powierzchniowymi komórki [19]. Dlatego wydaje się, że przyczyną wyższego stężenia w surowicy TNF- $\alpha$  w grupie A w porównaniu z grupą B mogą być także istotnie niższe stężenia obydwu rozpuszczalnych receptorów TNF obserwowane w grupie A.

Nasze wyniki różnią się od uzyskanych przez Dzienis-Strączkowską i wsp. [20], którzy obserwowali istotnie wyższe stężenia obu sTNFRs u otyłych z insulinoopornością w porównaniu z insulinowrażliwymi. Ta różnica może wynikać z tego, że cytowani autorzy badali mężczyzn i kobiety, natomiast nasze grupy badane obejmowały wyłącznie kobiety. Natomiast w naszych wcześniejszych badaniach [8] nie wykazaliśmy różnic w stężeniu sTNFRs u otyłych insulinoopornych i insulinowrażliwych.

Zastanawiające jest, że po podziale grupy A pod względem stosowanej terapii, stężenie sTNFR1 i sTNFR2 było nadal niższe w podgrupie AII w porównaniu z grupą B. Natomiast w podgrupie AI nie obserwowaliśmy różnic w stężeniu sTNFR1 w porównaniu z grupą B, a stężenie sTNFR2 było istotnie wyższe w porównaniu z grupą B.

Być może w ten sposób uwidacznia się wpływ egzogennej insuliny na aktywność układu TNF, byłoby to zgodne z obserwacjami Hube i wsp. [16], którzy u pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwowali pozytywne korelacje między ekspresją mRNA TNFR2 a poziomem insuliny.

Prezentowane wyniki są wstępną próbą oceny aktywności układu TNF u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Konieczne są dalsze szczegółowe badania dotyczące aktywności układu TNF w tej grupie pacjentów z uwzględnieniem dawek i rodzaju stosowanych insuliny, oceną poziomów insuliny i hemoglobiny glikozylowanej oraz wpływu ewentualnych schorzeń układu krążenia.

## Wnioski

1. U otyłych z cukrzycą typu 2 stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy jest wyższe, a stężenie jego rozpuszczalnych receptorów niższe w porównaniu z otyłymi bez chorób towarzyszących.
2. Sposób leczenia cukrzycy typu 2 nie wpływa na stężenie w surowicy TNF- $\alpha$  i sTNFR1, natomiast zastosowanie insulinoterapii może wpływać na aktywność sTNFR2.

## Piśmiennictwo

1. Winkler G, Kiss S, Keszthelyi L, et al. Expression of tumor necrosis factor (TNF) - $\alpha$  protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- $\alpha$ , soluble serum TNF-receptor - 2 concentrations and C-peptide level. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 129 - 135.
2. Kroder G, Bossenmaier B, Kellerer M, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signalling. *J Clin Invest* 1996; 97:1471-1477.
3. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- $\alpha$  - induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate - 1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor - mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997; 272: 971-976.
4. Schreyer SA, Streamson CC, LeBoeuf RC. Obesity and diabetes in TNF- $\alpha$  receptor deficient mice. *J Clin Invest* 1998; 102: 402-411.
5. Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Olszanecka-Glinianowicz M, Majewski T. Serum concentrations of tumor necrosis factor in obese women. *J Endocrinol Invest* 1999; 22 Suppl.7: 66.
6. Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Olszanecka-Glinianowicz M, Żurkowski A. Serum concentration of TNF- $\alpha$  and soluble TNF- $\alpha$  receptors in obesity. *Intern J Obes* 2000; 24: 1392-1395.
7. Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Żurkowski A. Serum concentration of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF) - $\alpha$  and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. *Metabolism* 2004; 50: 1268 - 1273.
8. Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J i wsp. Stężenie czynnika martwicy nowotworów TNF $\alpha$  i jego rozpuszczalnych receptorów w surowicy otyłych kobiet a insulinooporność. *Endokrynol Pol* 2003; 54: 414 - 420.
9. Bertin E, Nguyen P, Guenounon M et al. Plasma levels of tumor necrosis factor (TNF -alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2000; 26: 178-182.
10. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S et al. Serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  are increased in obese patients with noninsulin - dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 86: 859-862.
11. Kellerer M, Rett K, Renn W et al. Circulating TNF -alpha and leptin levels in offspring of NIDDM patients do not correlate to individual insulin sensitivity. *Horm Metab Res* 1996; 28: 737-743.
12. Hauner H, Bender M, Haastert B, Hube F. Plasma concentrations of soluble TNF- $\alpha$  receptors in obese subjects. *Intern J Obes* 1998; 22: 1239-1243.
13. Strączkowski M, Kowalska I, Stępień A et al. Increased plasma - soluble tumor necrosis factor -alpha receptors level in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2002; 25 : 1824 - 1828.
14. Strączkowski M, Kowalska I, Dzieńis-Strączkowska S et al. Changes in tumor necrosis factor - $\alpha$  system and insulin sensitivity during an exercise training program in obese with normal and impaired glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 273-280.
15. Mishima Y, Kuyama A, Tada A et al. Relationship between serum tumor necrosis factor -alpha and insulin resistance in obese men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 52: 119 - 123.
16. Hube F, Birgel M, Lee Y.M et al. Expression pattern of tumor necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue: role of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 672-678.
17. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor (TNF-alpha ) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2000, 26; 3: 178 -182.
18. Bulló M, Garcia-Lorda P, Salas-Salvadó J. Plasma soluble tumor necrosis factor alpha receptors and leptin levels in normal - weight and obese women: effect of adiposity and diabetes. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 325-331.
19. Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R et al. Soluble receptors for tumor necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Hematol* 1995; 54: 1-8.
20. Dzieńis-Strączkowska S, Strączkowski M, Szelachowska M et al. Soluble tumor necrosis factor -alpha receptors in young obese subjects with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003; 26: 875-880.