

Wilfred Y. Fujimoto<sup>1</sup>, Kathleen A. Jablonski<sup>2</sup>, George A. Bray<sup>3</sup>, Andrea Kriska<sup>4</sup>, Elizabeth Barrett-Connor<sup>5</sup>, Steven Haffner<sup>6</sup>, Robert Hanson<sup>7</sup>, James O. Hill<sup>8</sup>, Van Hubbard<sup>9</sup>, E. Stamm<sup>10</sup>, Xavier Pi-Sunyer<sup>11</sup>  
Diabetes Prevention Program Research Group

<sup>1</sup>Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Waszyngton, Stany Zjednoczone

<sup>2</sup>Biostatistics Center, George Washington University, Rockville, Maryland, Stany Zjednoczone

<sup>3</sup>Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, Louisiana, Stany Zjednoczone

<sup>4</sup>Department of Epidemiology, University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, Pittsburgh, Pensylwania, Stany Zjednoczone

<sup>5</sup>Department of Family and Preventive Medicine, School of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, Kalifornia, Stany Zjednoczone

<sup>6</sup>Department of Medicine, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Teksas, Stany Zjednoczone

<sup>7</sup>Phoenix Epidemiology and Clinical Research Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Phoenix, Arizona, Stany Zjednoczone

<sup>8</sup>Center for Human Nutrition, University of Colorado School of Medicine, Denver, Kolorado, Stany Zjednoczone

<sup>9</sup>Division of Nutrition Research, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Maryland, Stany Zjednoczone

<sup>10</sup>Department of Radiology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Kolorado

<sup>11</sup>Department of Medicine, Roosevelt-St. Luke's Hospital, Nowy Jork, Stany Zjednoczone

# Zmiany rozmiaru i budowy ciała a ryzyko rozwoju cukrzycy w badaniu *Diabetes Prevention Program*

Body size and shape changes and the risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes* 2007; 56: 1680–1685

## STRESZCZENIE

Prezentowane badanie przeprowadzono w celu sprawdzenia hipotezy, zgodnie z którą ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejsza się wraz z redukcją masy ciała i otyłości brzusznej. Do badania *Diabetes Prevention Program* (DPP) włączono osoby, u których rozpoznawano upośledzoną tolerancję glukozy, i zakwalifikowano je do grup otrzymujących placebo lub metforminę albo wprowadzono tylko modyfikację stylu życia. U uczestników badania określono wzrost, masę ciała oraz zmierzono tkankę tłuszczową na poziomie L2–L3 i L4–L5 za pomocą tomografii komputerowej na początku badania oraz po roku.

Zastosowano modele proporcjonalnego ryzyka Coxa w celu oceny, zależnie od płci, wpływu zmiany tych parametrów w ciągu roku na rozwój cukrzycy w okresie dalszej obserwacji, którą prowadzono u 758 osób. Modyfikacja stylu życia doprowadziła do redukcji trzewnej tkanki tłuszczowej na poziomie L2–L3 (mężczyźni: –24,3%; kobiety: –18,2%) oraz na poziomie L4–L5 (mężczyźni: –22,4%, kobiety: –17,8%), tkanki tłuszczowej podskórnej na poziomie L2–L3 (mężczyźni: –15,7%, kobiety: –11,4%) i L4–L5 (mężczyźni: –16,7%, kobiety: –11,9%), do zmniejszenia masy ciała (mężczyźni: –8,2%, kobiety: –7,8%), wskaźnika masy ciała (mężczyźni: –8,2%, kobiety: –7,8%) oraz obwodu talii (mężczyźni: –7,5%, kobiety: –6,1%). W grupie otrzymującej metforminę zaobserwowano redukcję masy ciała (–2,9%) i obniżenie wskaźnika masy ciała (–2,9%) u mężczyzn oraz zmniejszenie ilości podskórnej tkanki tłuszczowej (–3,6% na poziomie L2–L3 i –4,7% na poziomie L4–L5), masy ciała (–3,3%), wskaźnika masy ciała (–3,3%) oraz obwodu talii (–2,8%) u kobiet. Zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy poprzez zmianę

Adres do korespondencji: Wilfred Y. Fujimoto, MD  
GWU Biostatistics Center DPPPOS, 6110 Executive Blvd.  
Suite 750, Rockville, MD 20852  
e-mail: dppmail@biostat.bsc.gwu.edu, wilfuji@u.washington.edu  
*Diabetologia Praktyczna* 2007, tom 8, 10, 386–395  
Copyright © 2007 by *American Diabetes Association*  
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska  
Wydanie polskie: VM Group, Grupa Via Medica

stylu życia wiązało się z redukcją masy ciała, wskaźnika masy ciała oraz rozkładu tkanki tłuszczowej po skorygowaniu względem wieku oraz pochodzenia etnicznego (ustalano je na podstawie informacji uzyskanej od uczestników). Zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy poprzez zmianę stylu życia może nastąpić zarówno poprzez wpływ na całą tkankę tłuszczową, jak i brzuszną tkankę tłuszczową; wpływ metforminy wydawał się niezależny od zmian tkanki tłuszczowej.

## ABSTRACT

The researchers conducted this study to test the hypothesis that risk of type 2 diabetes is less following reductions in body size and central adiposity. The Diabetes Prevention Program (DPP) recruited and randomized individuals with impaired glucose tolerance to treatment with placebo, metformin, or lifestyle modification. Height, weight, waist circumference, and subcutaneous and visceral fat at L2–L3 and L4–L5 by computed tomography were measured at baseline and at 1 year. Cox proportional hazards models assessed by sex the effect of change in these variables over the 1st year of intervention upon development of diabetes over subsequent follow-up in a subset of 758 participants. Lifestyle reduced visceral fat at L2–L3 (men –24.3%, women –18.2%) and at L4–L5 (men –22.4%, women –17.8%), subcutaneous fat at L2–L3 (men –15.7%, women –11.4%) and at L4–L5 (men –16.7%, women –11.9%), weight (men –8.2%, women –7.8%), BMI (men –8.2%, women –7.8%), and waist circumference (men –7.5%, women –6.1%). Metformin reduced weight (–2.9%) and BMI (–2.9%) in men and subcutaneous fat (–3.6% at L2–L3 and –4.7% at L4–L5), weight (–3.3%), BMI (–3.3%), and waist circumference (–2.8%) in women. Decreased diabetes risk by lifestyle intervention was associated with reductions of body weight, BMI, and central body fat distribution after adjustment for age and self-reported ethnicity. Reduced diabetes risk with lifestyle intervention may have been through effects upon both overall body fat and central body fat but with metformin appeared to be independent of body fat.

## Wstęp

W ostatnich latach cukrzyca typu 2 stała się światowym problemem zdrowotnym [1]. Jest ona główną przyczyną zachorowalności oraz śmiertelności z powodu choroby wieńcowej, zmian w naczyniach mózgowych, retinopatii, powikłań nerkowych i neurologicznych [2, 3]. Jednym z rozwiązań tego

problemu może być zapobieganie rozwojowi cukrzycy u osób z grup ryzyka lub jego opóźnienie [4–6]. W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym *Diabetes Prevention Program* (DPP) wykazano, że ten cel można osiągnąć za pomocą interwencji obejmujących modyfikację stylu życia lub stosując metforminę u osób z upośledzoną tolerancją glukozy. Pod koniec okresu 3,2 roku zapadalność na cukrzycę wynosiła odpowiednio 10,8, 7,7 i 5,0/100 osobolat w grupie placebo, metforminy i modyfikacji stylu życia (ten średni czas trwania obserwacji jest o 4 miesiące dłuższy niż okres obserwacji w doniesieniu dotyczącym pierwotnych wyników [6]). Efekty leczenia były podobne, niezależnie od płci i pochodzenia etnicznego.

Osoby chore na cukrzycę typu 2 zwykle są otyłe lub mają nadwagę. Ponadto centralny rozkład tkanki tłuszczowej (otyłość brzuszna), zwłaszcza zwiększona ilość trzewnej tkanki tłuszczowej, stanowią niezależny czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [7–17]. Wpływ modyfikacji stylu życia oraz metforminy na tuszę i otyłość centralną w badaniu DPP oceniano za pomocą zarówno pomiarów antropometrycznych, jak i tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*).

W niniejszym artykule sprawdzono hipotezę, zgodnie z którą redukcja masy ciała i otyłości brzusznej w okresie 1. roku wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju cukrzycy w dalszej obserwacji. Badanie przeprowadzono w grupie 758 uczestników, u których na początku badania i po roku zmierzono ilość, a także rozkład tkanki tłuszczowej, oraz u osób, u których po roku nie stwierdzono cukrzycy.

## Projekt badania i metody

### Kryteria włączenia i nabór uczestników

Plan badania i metody DPP [18], wstępną charakterystykę badanej grupy [19] oraz pierwotne punkty końcowe [6] opisano szczegółowo już wcześniej; w niniejszym doniesieniu zostały przedstawione tylko w skrócie. Uczestników badania rekrutowano z 27 klinik na terenie całego kraju (Stany Zjednoczone). Najważniejsze kryteria włączenia to: wiek co najmniej 25 lat, wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) nie mniejsza niż 24 kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 22$  kg/m<sup>2</sup> dla Amerykanów pochodzenia azjatyckiego), wartość glikemii na czczo 5,3–7,0 mmol/l [95–125 mg/dl;  $\leq 7,0$  mmol/l (125 mg/dl) w ośrodkach leczących Indian] i wartość glikemii po 2 godzinach w doustnym teście obciążenia 75 g glukozy 7,8–11,1 mmol/l. Wykluczono chorych z rozpoznaną cukrzycą, ze schorzeniami, które mogłyby się

przyczynić do skrócenia okresu przeżycia lub też wpłynąć na zdolność do udziału w badaniu zgodnie z planem, oraz osoby przyjmujące leki lub cierpiące na schorzenia, które mogłyby wpływać na diagnostykę cukrzycy.

### Grupy poddane interwencji

Uczestników losowo przydzielono do grup przyjmującej placebo, otrzymującej metforminę (850 mg 2 × d.) lub objętej programem intensywnej modyfikacji stylu życia. Na początku badania, a następnie raz w roku wszyscy uczestnicy otrzymywali pisemną informację oraz odbywali indywidualną sesję w celu wyjaśnienia roli, jaką odgrywa zdrowy tryb życia w prewencji cukrzycy typu 2.

Cele, które założono w grupie poddanej intensywnej modyfikacji stylu życia, były następujące:

- uzyskanie i utrzymanie redukcji masy ciała o co najmniej 7% wartości wyjściowej poprzez właściwe odżywianie się oraz aktywność fizyczną;
- osiągnięcie i utrzymanie poziomu aktywności fizycznej odpowiadającego co najmniej 150 min/tydzień (ekwiwalent ok. 700 kcal/tyg.) poprzez uprawianie aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności (np. jazda na rowerze lub spacer).

Do zasadniczych elementów należały: szkolenie dotyczące diety, ćwiczeń fizycznych oraz umiejętności modyfikacji zachowań, częste kontakty z osobą przeprowadzającą szkolenie (co najmniej raz w miesiącu) oraz uwrażliwienie na elementy kulturowe. Początkowo w celu osiągnięcia założonej redukcji masy ciała wprowadzono zmniejszenie spożycia tłuszczu do poniżej 25% kalorii, a jeśli nie dawało to efektu — wprowadzono ograniczenia kaloryczne. Szczegóły są dostępne na stronie internetowej <http://www.bsc.gwu.edu/dpp/index.html> [20]. Ponieważ badania CT nie był przeprowadzane na samym początku próby, grupa uczestników w tym raporcie była obserwowana średnio przez 2,5 roku, w odróżnieniu od okresu obserwacji trwającego 3,2 roku w przypadku innych uczestników badania DPP.

### Badania antropometryczne

Każdy pomiar rejestrowano 2-krotnie podczas początkowej wizyty i uśredniano. Trzeciego pomiaru dokonywano w przypadku, kiedy zmienność była większa od wartości zdefiniowanej wcześniej. Członkowie zespołu dokonującego tych pomiarów corocznie odnawiali swoje uprawnienia. Wzrost mierzono stadiometrem (wzrostomierz) z dokładnością do 0,5 cm, masę ciała określano za pomocą kalibrowanej wagi z dokładnością do 0,1 kg, a BMI obliczano z wartości masy ciała i wzrostu [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]. Jako talię

określano obwód w połowie odległości między najwyższym punktem grzebienia biodrowego oraz najniższym punktem brzegu żebra w linii środkowo pachowej. Obwód bioder mierzono na poziomie krętarza większego. Wskaźnik talia–biodra obliczano, dzieląc obwód talii przez obwód bioder.

### Pomiar tkanki tłuszczowej za pomocą tomografii komputerowej

Wyjściowych pomiarów tkanki tłuszczowej za pomocą CT dokonano u 1106 osób rekrutowanych w 18 z 27 ośrodków. Z tych pomiarów w 159 przypadkach obrazy uzyskane na początku były słabej jakości, w 113 — złej jakości w okresie obserwacji, a 59 osób nie stawiało się na powtórne badanie. A zatem skany dobrej jakości na początku i na końcu badania udało się uzyskać u 777 osób. Spośród osób, u których wykonano CT dobrej jakości na początku próby, pacjenci, u których nie wykonano kolejnego obrazowania, cechowali się większym obwodem bioder, talii oraz wartością BMI ( $p < 0,001$ ) w porównaniu z uczestnikami, u których ponownie wykonano badanie CT. Stosowano aparaty GE High Speed Advantage (5 ośrodków), Picker PQ 5000 (5 ośrodków), Siemens and Siemens Somatom Plus (2 ośrodki), GE 9800 (3 ośrodki) i GE Highlite (2 ośrodki). Zmienność pomiarów w ośrodkach dla tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej na poziomie L2–L3 i L4–L5 dla mężczyzn i kobiet była znacznie mniejsza od zmienności rezydualnej, co wskazuje, że różne metody CT stosowane w poszczególnych ośrodkach nie wpływały znacząco na pomiary.

Przednio-tylny i dwa 10-milimetrowe obrazy osiowe na poziomie przestrzeni międzykręgowych L2–L3 i L4–L5 analizowano centralnie (na taśmie lub dysku) na Uniwersytecie *Colorado Health Science Centre*. Każdy z uczestników służył jednocześnie jako своя własna kontrola w celu stworzenia dwumodalnych histogramów przedstawiających rozkład jednostek Hounsfielda w skanach, co spowodowało powstanie osobnych szczytów dla tkanki tłuszczowej i mięśni. Obszar pod krzywą dla tkanki tłuszczowej (liczba pikseli) pomnożony przez powierzchnię 1 piksela równa się obszarowi tkanki tłuszczowej dla tego skanu. Ten szczyt określa również zakres gęstości tkanki tłuszczowej dla danego pacjenta. Użytkowano 4 takie pomiary (2 na poziomie L2–L3 i 2 na poziomie L4–L5). Dla każdego poziomu ustalono średnie i odchylenia standardowe. Linia narysowana ręcznie przez ścianę jamy brzusznej oddzieliła przedział podskórny i trzewny, a obszar podskórnej tkanki tłuszczowej obliczono poprzez odjęcie tkanki tłuszczowej trzewnej od całkowitej powierzchni tkan-

ki tłuszczowej. Osoby analizujące obrazy CT nie wiedziały, do jakiej grupy terapeutycznej należeli analizowani pacjenci.

### Analiza statystyczna

Pośród 777 uczestników, u których wykonano CT wyjściowo i po roku, 19 osób z rozpoznaną cukrzycą w 6. miesiącu lub po roku trwania badania wykluczono z przedstawionych analiz, co spowodowało, że ostatecznie liczebność analizowanej populacji wynosiła 758 badanych. Statystykę opisową zmiennych dotyczących składu ciała przeprowadzono na początku badania i po roku dla osób obojga płci, rasy oraz grup terapeutycznych. Różnice między grupami terapeutycznymi w odniesieniu do rozkładu tkanki tłuszczowej na początku badania i po roku zbadano dla każdej z obu płci, z zastosowaniem ogólnych modeli linearnych skorygowanych pod względem rasy/pochodzenia etnicznego (zadeklarowanych przez samych uczestników) i wieku. Procedurę Holmsa [21] zastosowano w celu skontrolowania wskaźnika błędu I typu między porównaniem sposobów terapii. Wartość  $p$  mniejszą lub równą 0,05 uznawano za istotną statystycznie. Modele regresji Coxa zastosowano w celu oceny wpływu zmiany parametrów dotyczących tkanki tłuszczowej (obszar trzewnej tkanki tłuszczowej na poziomie L2–L3 i L4–L5, obszar podskórnej tkanki tłuszczowej na poziomie L2–L3 i L4–L5, masa ciała, obwód talii, BMI i stosunek obwodu talii do bioder) w okresie 1. roku (pomiar po roku minus pomiar wyjściowy) na ryzyko rozwoju cukrzycy. Wskaźniki ryzyka podano w odniesieniu do zmiany w pomiarach tkanki tłuszczowej równej wartości 1 odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*). Modele zastosowano oddzielnie dla każdej grupy terapeutycznej skorygowanej względem wieku i pochodzenia etnicznego; test heterogeniczności zastosowano w celu stwierdzenia, czy wpływ zmian parametrów dotyczących tkanki tłuszczowej różnił się między grupami. Współczynnik prawdopodobieństwa Madalla  $R^2_{LR}$  [22] obliczono, aby określić przybliżoną zmienność, tłumaczoną przez dodanie pomiarów tkanki tłuszczowej do modelu Coxa wraz z wiekiem i rasą/pochodzeniem etnicznym. We wszystkich analizach stosowano system SAS, wersja 8.2 (SAS Institute, Cary, NC).

### Wyniki

Żaden z wyjściowych pomiarów tkanki tłuszczowej nie różnił się istotnie między grupami (tab. 1). Pacjenci byli otyli, ze średnim BMI wynoszącym  $32,1 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> u mężczyzn i  $33,0 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>

w przypadku kobiet. Obwód talii był duży. Obwód talii i obszar trzewnej tkanki tłuszczowej były większe u mężczyzn niż u kobiet, podczas gdy obszar podskórnej tkanki tłuszczowej na poziomie L2–L3 i L4–L5 były większe w grupie kobiet niż wśród mężczyzn. Więcej było tkanki tłuszczowej trzewnej, a różnice w zależności od płci wydawały się większe na poziomie L2–L3 niż na poziomie L4–L5. Wszystkie pomiary dotyczące tkanki tłuszczowej różniły się istotnie w zależności od płci ( $p < 0,01$ ), z wyjątkiem BMI ( $p = 0,03$ ).

Każdy z mierzonych parametrów antropometrycznych ulegał zmniejszeniu w stosunku do wartości wyjściowej w przypadku obu płci — zarówno w grupie leczonej metforminą, jak i w grupie poddanej zmianie stylu życia (tab. 2, ryc. 1). Redukcja trzewnej tkanki tłuszczowej obserwowana u pacjentów w grupie poddanej zmianie stylu życia zarówno u mężczyzn (–24,3% na poziomie L2–L3 i –22,4% na poziomie L4–L5, ryc. 1), jak i u kobiet (–18,2% na poziomie L2–L3 i –17,8% na poziomie L4–L5) była szczególnie wyraźna. Znacznie mniejszą redukcję dotyczącą podskórnej tkanki tłuszczowej, obwodu talii, BMI oraz masy ciała stwierdzono po roku w grupie poddanej modyfikacji stylu życia.

Model regresji Coxa dla przewidywanego rozwoju cukrzycy zastosowano osobno dla każdej grupy terapeutycznej (tab. 3). W grupie mężczyzn redukcja wszystkich zmiennych dotyczących tkanki tłuszczowej stanowiła istotny predyktor zmniejszonego ryzyka rozwoju cukrzycy w grupie poddanej modyfikacji stylu życia, podczas gdy takimi predyktorami u kobiet były: masa ciała, BMI oraz zmniejszenie obwodu bioder. Redukcja tkanki tłuszczowej trzewnej osiągnęła prawie taki sam poziom istotności jako predyktor w grupie kobiet. W grupie otrzymującej placebo tylko redukcja podskórnej tkanki tłuszczowej stanowiła predyktor zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy, i to wyłącznie u mężczyzn. W grupie kobiet i mężczyzn leczonych metforminą żaden z parametrów dotyczących tkanki tłuszczowej nie stanowił predyktora rozwoju cukrzycy.

### Dyskusja

Centralny rozkład tkanki tłuszczowej wiązano zarówno z insulinoopornością, jak i z ryzykiem rozwoju cukrzycy, niezależnie od BMI [8–17]. Ten rozkład tkanki tłuszczowej można rozpoznać za pomocą pomiaru obwodu talii i bioder lub grubości fałdu skórniego na tułowiu w porównaniu z kończynami. W badaniu DPP każdy z następujących parametrów: masa ciała, BMI, obwód talii, obwód bioder oraz stosunek obwodu talii do bioder pozwalał przewidywać rozwój cukrzycy w grupie placebo oraz w grupie zmiany stylu życia u obu płci [23]. Pomiar grubości

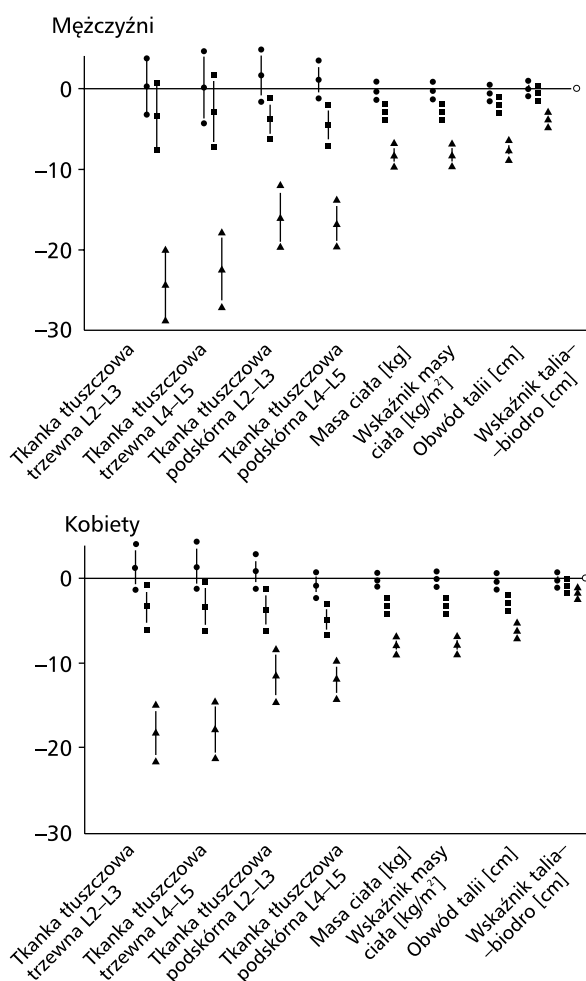
Tabela 1. Charakterystyka grup terapeutycznych — kobiety i mężczyźni

Parametry	Mężczyźni					Kobiety						
	Łącznie	Placebo	Metformina	Modyfikacja stylu życia	Łącznie	Placebo	Metformina	Modyfikacja stylu życia	Łącznie	Placebo	Metformina	Modyfikacja stylu życia
n	259	80	96	83	499	164	164	170				
Pochodzenie etniczne (według deklaracji uczestników)												
kaukaskie	161 (62,2)	51 (63,8)	63 (65,6)	47 (56,6)	270 (54,1)	86 (52,4)	86 (52,1)	98 (57,6)				
Amerykanie pochodzenia afrykańskiego	38 (14,7)	13 (16,3)	17 (17,7)	8 (9,6)	124 (24,8)	43 (26,2)	45 (27,3)	36 (21,2)				
latynoskie	44 (17,0)	13 (16,3)	11 (11,5)	20 (24,1)	81 (16,2)	27 (16,5)	28 (17,0)	26 (15,3)				
mieszkańcy wysp Azji i Pacyfiku	16 (6,2)	3 (3,8)	5 (5,2)	8 (9,6)	17 (3,4)	6 (3,7)	3 (1,8)	8 (4,7)				
Indianie amerykańscy	—	—	—	—	7 (1,4)	2 (1,2)	3 (1,8)	2 (1,2)				
Wiek (lata)	54,2 ± 11,4	52,9 ± 12,0	52,6 ± 11,0	57,3 ± 10,9	50,8 ± 9,7	50,1 ± 9,5	51,3 ± 9,2	51,2 ± 10,4				
Tkanka tłuszczowa trzewna L2–L3	262 ± 85,9	270 ± 94,0	252 ± 78,2	267 ± 86,1	162 ± 61,3	159 ± 59,4	161 ± 66,4	165 ± 58,0				
Tkanka tłuszczowa trzewna L4–L5	180 ± 73,1	179 ± 67,3	178 ± 72,8	183 ± 79,4	145 ± 53,9	141 ± 51,6	143 ± 57,6	150 ± 52,2				
Tkanka tłuszczowa podskórna L2–L3	246 ± 105	256 ± 107	241 ± 108	241 ± 98,9	320 ± 113	324 ± 121	314 ± 109	322 ± 111				
Tkanka tłuszczowa podskórna L4–L5	345 ± 125	363 ± 135	337 ± 121	339 ± 119	472 ± 134	478 ± 141	463 ± 131	476 ± 131				
Masa ciała [kg]	99 ± 16	100 ± 18	98 ± 16	98 ± 16	87 ± 16	86 ± 16	87 ± 15	88 ± 15				
Obwód talii [cm]	108 ± 11,6	109 ± 12,6	108 ± 10,7	108 ± 11,5	99,2 ± 12,0	98,4 ± 11,9	99,4 ± 12,7	99,8 ± 11,5				
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	32,1 ± 5,2	32,7 ± 6,5	31,7 ± 4,4	31,8 ± 4,7	33,0 ± 5,6	32,8 ± 5,8	32,9 ± 5,6	33,2 ± 5,3				
Wskaźnik talia–biodro [cm]	1,00 ± 0,06	0,99 ± 0,06	1,00 ± 0,07	1,00 ± 0,05	0,88 ± 0,07	0,87 ± 0,06	0,88 ± 0,08	0,88 ± 0,07				

Tabela 2. Zmiany w pomiarach tkanki tłuszczowej (po 1. roku minus wartości wyjściowe) w grupach terapeutycznych u kobiet i mężczyzn

Pomiary tkanki tłuszczowej	Mężczyźni (n = 259)*			Kobiety (n = 499)*		
	Placebo	Metformina	Modyfikacja stylu życia	Placebo	Metformina	Modyfikacja stylu życia
Tkanka tłuszczowa trzewna L2–L3 [cm <sup>2</sup> ]	0,2 (48,2) <sup>††</sup>	-8,9 (49,8) <sup>*</sup>	-55,5 (76,4) <sup>†</sup>	0,0 (30,8) <sup>††</sup>	-7,5 (27,3) <sup>**‡</sup>	-23,9 (45,1) <sup>††</sup>
Tkanka tłuszczowa trzewna L4–L5 [cm <sup>2</sup> ]	-1,9 (35,1) <sup>††</sup>	-3,1 (40,2) <sup>*</sup>	-35,6 (51,3) <sup>†</sup>	-0,3 (30,2) <sup>††</sup>	-8,7 (31,1) <sup>**‡</sup>	-25,1 (42,0) <sup>††</sup>
Tkanka tłuszczowa podskórna L2–L3 [cm <sup>2</sup> ]	3,9 (30,9) <sup>††</sup>	-5,2 (42,2) <sup>*</sup>	-32,9 (53,6) <sup>†</sup>	1,8 (48,7) <sup>††</sup>	-11,8 (61,9) <sup>**‡</sup>	-31,1 (68,3) <sup>††</sup>
Tkanka tłuszczowa podskórna L4–L5 [cm <sup>2</sup> ]	11,2 (30,9) <sup>††</sup>	-12 (42,2) <sup>**‡</sup>	-47,6 (53,6) <sup>††</sup>	-4,6 (48,7) <sup>††</sup>	-24,4 (61,9) <sup>**‡</sup>	-47,2 (68,3) <sup>††</sup>
Masa ciała [kg]	-0,3 ± 5,1 <sup>††</sup>	-2,8 ± 4,5 <sup>**‡</sup>	-8,3 ± 7,1 <sup>††</sup>	-0,1 ± 3,9 <sup>††</sup>	-3,0 ± 5,1 <sup>**‡</sup>	-7,0 ± 7,1 <sup>††</sup>
Obwód talii [cm]	-0,1 ± 1,6 <sup>††</sup>	-0,9 ± 1,5 <sup>**‡</sup>	-2,7 ± 2,3 <sup>††</sup>	0,0 ± 1,5 <sup>††</sup>	-1,1 ± 1,9 <sup>**‡</sup>	-2,6 ± 2,7 <sup>††</sup>
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,7 ± 5,0 <sup>††</sup>	-2,1 ± 4,4 <sup>*</sup>	-8,2 ± 6,5 <sup>†</sup>	-0,4 ± 5,2 <sup>††</sup>	-3,0 ± 5,6 <sup>**‡</sup>	-6,2 ± 6,7 <sup>††</sup>
Wskaźnik talia–biodro [cm]	0,00 ± 0,04 <sup>††</sup>	-0,01 ± 0,04 <sup>*</sup>	-0,04 ± 0,04 <sup>†</sup>	-0,00 ± 0,05 <sup>*</sup>	-0,01 ± 0,05	-0,02 ± 0,05 <sup>*</sup>

Dane stanowią średnie ± odchylenie standardowe lub medianę (zakres międzykwartylowy). <sup>††</sup>W obrębie każdej płci, jeśli podany jest taki sam indeks górny dla poszczególnych grup terapeutycznych, zmiany wartości pomiarów tkanki tłuszczowej są znamienne różne między tymi grupami przy  $p \leq 0,05$ . Na przykład, wśród mężczyzn zmiana trzewnej tkanki tłuszczowej na poziomie L2–L3 jest istotnie różna między grupą metforminy a placebo oraz między placebo a grupą modyfikacji stylu życia. Porównania między grupami terapeutycznymi są istotne statystycznie na poziomie 0,05 po skorygowaniu dla wielu porównań w ogólnym modelu linearnym skorygowanym pod względem przynależności rasowej i wieku



Rycina 1. Procent zmiany (średnia, 95% CI) w parametrach pomiarów tkanki tłuszczowej po roku minus wartości wyjściowe w grupach terapeutycznych kobiet i mężczyzn, ● placebo, ■ metformina, ▲ modyfikacja stylu życia

fałdu skóry był mniej przydatny. W grupie otrzymującej metforminę żaden z wymienionych parametrów nie był predyktorem rozwoju cukrzycy w przyszłości, a redukcja zapadalności na cukrzycę była znacznie mniej wyraźna niż w grupie zmiany stylu życia. Wykazano, że redukcja ryzyka wystąpienia cukrzycy po wprowadzeniu zmian stylu życia ściśle wiązała się ze zmniejszeniem masy ciała i otyłości. Zmniejszenie ryzyka zachorowania na cukrzycę przy stosowaniu metforminy było jednak niezależne od zmian rozmiaru ciała lub otyłości centralnej. Podstawą otyłości brzusznej może być zwiększona ilość tkanki tłuszczowej podskórnej w okolicy brzucha, większa ilość trzewnej tkanki tłuszczowej albo oba te zjawiska. Techniki takie jak CT albo rezonans magnetyczny są niezbędne w odróżnianiu podskórnej tkanki tłuszczowej i trzewnej zgromadzonej w okolicy brzucha [24]. Jak wykazano za pomocą CT w prospektywnym badaniu populacji Amerykanów pochodzenia japońskiego, przewaga trzewnej tkanki tłuszczowej, a nie podskórnej tkanki tłuszczowej, poprzedza rozwój cukrzycy [15, 17]. Jednak wydaje się, że występują różnice rasowe w zależnościach między ilością trzewnej tkanki tłuszczowej a występowaniem cukrzycy, jak również w ilości trzewnej tkanki tłuszczowej przy danym stopniu ogólnej otyłości. Wykazano, że Amerykanie pochodzenia afrykańskiego (płci męskiej) mimo wyższego ryzyka cukrzycy typu 2 mają mniej trzewnej tkanki tłuszczowej w porównaniu z osobami rasy białej [25]. U Indian Pima ilość trzewnej tkanki tłuszczowej jest również mniejsza niż u osób rasy białej przy tym samym stopniu otyłości [26].

Tabela 3. Model regresji Coxa szacujący współczynnik ryzyka (HR) dla zmian w pomiarach tkanki tłuszczowej (po 1. roku minus wartości na początku badania) w przewidywaniu rozwoju cukrzycy w zależności od grup terapeutycznych i płci\*

	Placebo			Metformina			Modyfikacja stylu życia		
	R <sup>2</sup>	HR (95% CI)	p	R <sup>2</sup>	HR (95% CI)	p	R <sup>2</sup>	HR (95%)	p
<b>Mężczyźni</b>									
tkanka tłuszczowa trzewna L2-L3 [cm <sup>2</sup> ]	3,9	0,54 (0,27-1,09)	0,08	0,2	0,86 (0,45-1,66)	0,65	10,4	0,16 (0,03-0,81)	0,03
tkanka tłuszczowa trzewna L4-L5 [cm <sup>2</sup> ]	1,3	0,71 (0,38-1,35)	0,30	0,0	0,97 (0,50-1,90)	0,94	10,5	0,13 (0,03-0,63)	0,01
tkanka tłuszczowa podskórna L2-L3 [cm <sup>2</sup> ]	13,4	0,37 (0,19-0,71)	< 0,01	0,2	0,90 (0,52-1,55)	0,70	8,5	0,18 (0,04-0,81)	0,03
tkanka tłuszczowa podskórna L4-L5 [cm <sup>2</sup> ]	10,0	0,40 (0,19-0,82)	0,01	0,5	1,28 (0,66-2,51)	0,47	10,4	0,15 (0,03-0,65)	0,01
masa ciała [kg]	3,4	0,61 (0,33-1,13)	0,11	0,6	1,36 (0,64-2,88)	0,42	9,3	0,22 (0,06-0,78)	0,02
obwód talii [cm]	2,3	0,67 (0,36-1,26)	0,19	0,5	1,38 (0,64-2,95)	0,50	12,7	0,19 (0,05-0,72)	0,02
wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	2,1	0,65 (0,34-1,23)	0,22	0,7	1,33 (0,58-3,05)	0,41	9,9	0,10 (0,01-0,75)	0,01
wskaźnik talia-biodro [cm]	0,0	1,03 (0,58-1,84)	0,92	0,3	1,21 (0,59-2,50)	0,60	5,9	0,22 (0,05-1,08)	0,06
<b>Kobiety</b>									
tkanka tłuszczowa trzewna L2-L3 [cm <sup>2</sup> ] <sup>†</sup>	0,7	0,77 (0,47-1,26)	0,30	0,0	1,09 (0,62-1,90)	0,77	2,2	0,71 (0,49-1,03)	0,07
tkanka tłuszczowa trzewna L4-L5 [cm <sup>2</sup> ]	0,6	0,77 (0,48-1,26)	0,30	1,5	0,66 (0,39-1,09)	0,10	2,3	0,71 (0,50-1,02)	0,06
tkanka tłuszczowa podskórna L2-L3 [cm <sup>2</sup> ]	1,0	0,71 (0,40-1,25)	0,23	0,0	0,93 (0,56-1,56)	0,79	0,7	0,81 (0,58-1,15)	0,25
tkanka tłuszczowa podskórna L4-L5 [cm <sup>2</sup> ]	1,3	0,72 (0,46-1,12)	0,15	0,5	0,79 (0,49-1,29)	0,35	1,5	0,68 (0,41-1,14)	0,14
masa ciała [kg]	1,2	0,66 (0,38-1,14)	0,14	0,6	0,75 (0,43-1,32)	0,31	6,0	0,40 (0,21-0,74)	< 0,01
obwód talii [cm]	0,6	0,68 (0,40-1,17)	0,26	0,0	0,76 (0,43-1,34)	0,99	3,5	0,41 (0,22-0,74)	0,02
wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	1,0	0,74 (0,44-1,24)	0,17	0,6	1,00 (0,59-1,70)	0,35	6,4	0,50 (0,28-0,90)	< 0,01
wskaźnik talia-biodro [cm]	0,2	0,87 (0,59-1,29)	0,50	0,0	1,02 (0,63-1,65)	0,93	0,0	1,03 (0,65-1,64)	0,90

\*R<sup>2</sup> są specyficzne dla grup terapeutycznych i mierzą procent zmienności, gdy pomiar tkanki tłuszczowej zostanie dodany do modelu, w którym wyjściowe wartości pomiarów tkanki tłuszczowej, wiek, rasa/pochodzenie etniczne (zadeklarowane przez samych uczestników badania) zostały dodane jako zmienne niezależne. Współczynniki ryzyka (HR, hazard ratio) odnoszą się do 1SD. Znamiennie różnice między grupami terapeutycznymi; CI (confidence interval) — przedział ufności

Chociaż niekiedy sądzi się, że podskórna tkanka tłuszczowa odgrywa tak samą ważną rolę w patogenezie insulinooporności jak trzewna tkanka tłuszczowa [27], w większości badań wykazano, że znaczenie trzewnej tkanki tłuszczowej jest większe. Choć stanowi ona tylko niewielką część całej tkanki tłuszczowej, cechuje się szybkim obrotem, a utrata masy ciała wskutek stosowania diety i aktywności fizycznej powoduje proporcjonalnie większą redukcję trzewnej tkanki tłuszczowej niż całkowitych zasobów tkanki tłuszczowej organizmu [27–30].

Stwierdzono, że zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn zmiana stylu życia prowadziła do gwałtownej redukcji trzewnej tkanki tłuszczowej, podczas gdy stosowanie metforminy nie wywierało na nią wpływu. Odnotowano jednak pewne różnice zależne od płci dotyczące reakcji innych zmiennych dotyczących tkanki tłuszczowej. Zarówno modyfikacja stylu życia, jak i podawanie metforminy powodowały obniżenie masy ciała oraz wartości BMI u kobiet i u mężczyzn. W grupie kobiet zmiana stylu życia i terapia metforminą powodowały również zmniejszenie obwodu talii oraz podskórnej tkanki tłuszczowej, podczas gdy w grupie mężczyzn analogicznie skutkowało modyfikacja stylu życia, ale nie leczenie metforminą. Jednak chociaż zarówno zmiana stylu życia, jak i podawanie metforminy wywierały określony wpływ, rezultaty zastosowania pierwszej metody były znacznie lepsze zarówno w grupie kobiet, jak i mężczyzn. W przypadku mężczyzn zmiana ilości podskórnej tkanki tłuszczowej pozwalała przewidywać czas do wystąpienia cukrzycy w grupie otrzymującej placebo, natomiast w grupie poddanej modyfikacji stylu życia obniżenie wszystkich parametrów umożliwiało prognozowanie wystąpienia cukrzycy, niezależnie od wieku oraz rasy lub pochodzenia etnicznego. Nie dziwi fakt, że zmiany podskórnej tkanki tłuszczowej stanowiły predyktor rozwoju cukrzycy w grupie placebo ponieważ jest to parametr, który zmieniał się najbardziej, podczas gdy trzewna tkanka tłuszczowa oraz całkowita ilość tkanki tłuszczowej pozostały relatywnie bez zmian. Dla tej grupy pomiary otyłości na początku badania stanowiły silne predyktory cukrzycy.

Powyższe wyniki sugerują, że modyfikacja stylu życia zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy u mężczyzn poprzez redukcję całkowitej tkanki tłuszczowej, jak też centralnej tkanki tłuszczowej. W przypadku kobiet żaden parametr tkanki tłuszczowej nie wykazywał związku z rozwojem cukrzycy w grupie otrzymującej placebo i tylko zmiany masy ciała, BMI oraz obwodu talii pozwalały przewidywać ryzyko rozwoju cukrzycy w grupie poddanej modyfikacji stylu życia. Zmiany ilości trzewnej tkanki tłuszczowej, które

ściśle korelują ze zmianami obwodu talii, prawie osiągnęły poziom istotności. Przeciwnie, podczas gdy redukcja ryzyka cukrzycy może się wiązać ze zmianami ilości tkanki tłuszczowej oraz jej dystrybucji u osób obojga płci. Redukcja ryzyka rozwoju cukrzycy w grupie otrzymującej metforminę może odbywać się poprzez mechanizm niezależny od takich zmian.

W badaniu *Da Qing* [4] oraz *Finnish Diabetes Prevention Study* [5], w których także wykazano, że dieta oraz modyfikacja stylu życia są skuteczne w zapobieganiu cukrzycy, badano ograniczoną liczbę parametrów tkanki tłuszczowej i nie wykonywano CT. W obu badaniach wykazano istotną redukcję masy ciała, podczas gdy w próbie *Finnish Study* obserwowano również istotną redukcję obwodu talii.

W badaniu DPP poprawa wrażliwości na insulinę po roku oraz zachowanie wydzielania insuliny wiązały się z niższymi współczynnikami ryzyka dla cukrzycy [31]. W grupie poddanej modyfikacji stylu życia stwierdzono największą poprawę, nie było istotnych zmian w grupie przyjmującej placebo, a w grupie otrzymującej metforminę efekt był pośredni.

W małym badaniu, w którym prowadzono modyfikację stylu życia u Japończyków mieszkających w Ameryce z rozpoznaną nietolerancją glukozy, ograniczenie zawartości tłuszczów nasyconych w diecie oraz systematyczna aktywność fizyczna w okresie 24 miesięcy spowodowały istotne zmniejszenia masy ciała, redukcję odsetka tkanki tłuszczowej, obniżenie ilości trzewnej i podskórnej tkanki tłuszczowej ocenianej w badaniu CT oraz wzrost wrażliwości na insulinę [32, 33]. Po przeprowadzeniu analizy wielokrotnej regresji wykazano, że wzrost wrażliwości na insulinę był wynikiem zmian raczej ilości trzewnej tkanki tłuszczowej niż podskórnej.

Atutem badania przedstawionego w niniejszej pracy jest duża liczba uczestników, u których udało się uzyskać pomiary ilości i rozkładu tkanki na początku badania oraz później — w okresie obserwacji. Jego słabą stroną stanowi fakt, że zmiany parametrów tkanki tłuszczowej odnotowano tylko w okresie 1. roku interwencji, podczas gdy ryzyko wystąpienia cukrzycy nadal oceniano średnio w ciągu 1,5 roku. Związek między zmianą parametrów tkanki tłuszczowej mógłby być znacznie bardziej wyraźny, gdyby oceniano je w czasie 2,5 roku. Kolejne ograniczenie niniejszej pracy (ponieważ nie wszyscy uczestnicy badania DPP znaleźli się w ramieniu badania, w którym wykonywano CT) to pewne różnice w wynikach między tym badaniem a innymi publikacjami DPP. Na przykład — masa ciała nie była czynnikiem, który pozwalał przewidywać rozwój cukrzycy wśród osób zakwalifikowanych do grupy



otrzymującej metforminę. Takie różnice mogły się wiązać z mniejszą liczbą uczestników, ale jest bardziej prawdopodobne, że korelują z różnicami parametrów na początku badania, takimi jak mniejsza masa ciała, BMI oraz obwód talii i bioder u chorych w porównaniu z całą populacją DPP ( $p < 0,001$ ). Chociaż skoncentrowano się głównie na zmianach dotyczących ilości oraz dystrybucji tkanki tłuszczowej, nie badano zmian beztłuszczowej masy ciała w zależności od ramienia badania. Ponieważ tkanka mięśniowa jest zasadniczym obszarem klirensu glukozy, zmiana masy mięśniowej mogła wpływać na ryzyko cukrzycy. Choć program aktywności fizycznej obejmował głównie ćwiczenia aerobowe, nie było zakazu wykonywania ćwiczeń siłowych.

Podsumowując, interwencja obejmująca zmianę stylu życia wiązała się z radykalnym obniżeniem trzewnej tkanki tłuszczowej oraz z mniejszą, ale istotną redukcją podskórnej tkanki tłuszczowej, masy ciała, BMI oraz obwodu talii u mężczyzn i u kobiet. Ponadto zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy wiązało się z redukcją ilości tkanki tłuszczowej oraz otyłości centralnej tylko w grupie poddanej zmianie stylu życia, co sugeruje, że te zmiany dotyczące tkanki tłuszczowej miały znaczenie w określaniu korzyści obserwowanych wraz z wprowadzaniem modyfikacji stylu życia w badaniu DPP.

## Podziękowania

Powyższa praca powstała dzięki wsparciu *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*.

## PIŚMIENICTWO

1. Wild S., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Herman W.H., Eastman R.C. The effects of treatment on the direct costs of diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (supl. 3): C19–C24.
3. Amos A.F., McCarty D.J., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet. Med.* 1997; 14: 81–85.
4. Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. i wsp. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Zing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
5. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. i wsp. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1343–1350.
6. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
7. 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.
8. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities determining predisposition to diabetes, gout and uric calculus disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1956; 4: 20–34.
9. Feldman R., Sender A.J., Siegelau A.B. Difference in diabetic and nondiabetic fat distribution patterns by skinfold measurements. *Diabetes* 1969; 18: 478–186.
10. Kissebah A.H., Bydelingum N., Murray R. i wsp. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 54: 254–260.
11. Ohlson L.O., Larsson B., Svardsudd K. i wsp. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34: 1055–1058.
12. Sparrow D., Borkan G.A., Gerzof S.B., Wisniewski C., Silbert C.K. Relationship of fat distribution to glucose tolerance. *Diabetes* 1986; 35: 411–415.
13. 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.
14. Despres J.P., Nadeaur A., Tremblay A. i wsp. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1988; 38: 304–309.
15. Bergstrom R.W., Newell-Morris L.L., Leonetti D.L., Shuman W.P., Wahl P.W., Fujimoto W.Y. Association of elevated fasting C-peptide level and increased intra-abdominal fat distribution with development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes* 1990; 39: 104–111.
16. Lemieux S., Despres J.P. Metabolic complications of visceral obesity: contribution to the etiology of type 2 diabetes and implications for prevention and treatment. *Diabetes Metab.* 1994; 20: 375–393.
17. Boyko E.J., Fujimoto W.Y., Leonetti D.L., Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 465–471.
18. The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 623–634.
19. The Diabetes Prevention Program. Baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care* 2000; 23: 1619–1629.
20. Wing R.R., Hamman R.F., Bray G.A. i wsp. Diabetes Prevention Program Research Group. Achieving weight and activity goals among Diabetes Prevention Program lifestyle participants. *Obes. Res.* 2004; 12: 1426–1434.
21. Holm S. A simple sequentially rejective Bonferroni test procedure. *Scand. J. Stat.* 1979; 6: 5–70.
22. Lachin J.M. Biostatistical methods: the assessment of relative risks. New York, John Wiley and Son 2000.
23. The Diabetes Prevention Program Research Group. Relationship of body size and shape to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Obesity* 2006; 14: 2107–2117.
24. Snijder M.B., van Dam R.M., Visser M., Seidell J.C. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Intern. J. Epidemiol.* 2006; 35: 83–92.
25. Hoffman D.J., Wang Z., Gallagher D., Heymsfield S.B. Comparison of visceral adipose tissue mass in adult African Americans and whites. *Obes. Res.* 2005; 13: 66–74.
26. Gautier J.F., Milner M.R., Elam E., Chen K., Ravussin E., Pratley R.E. Visceral adipose tissue is not increased in Pima Indians compared with equally obese Caucasians and is not related to insulin action or secretion. *Diabetologia* 1999; 42: 28–34.
27. Abate N., Garg A., Peshock R.M., Stray-Gundersen J., Grundy S.M. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 88–98.

28. Ross R., Hudson R. Sensitivity associated with the identification of visceral adipose tissue levels using waist circumference in men and women: effects of weight loss. *Intern. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1996; 20: 533–538.
29. Colman E., Katzyel L.I., Rogus E., Coon P., Muller D., Goldberg A.P. Weight loss reduces abdominal fat and improves insulin action in middle-aged and older men with impaired glucose tolerance. *Metabolism* 1995; 44: 1502–1508.
30. Mourier A., Gaugier 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: effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care* 1997; 20: 385–391.
31. The Diabetes Prevention Program Research Group: role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the Diabetes Prevention Program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* 2005; 54: 2404–2414.
32. Liao D., Asberry P.J., Shofer J.B. i wsp. Improvement of BMI, body composition, and body fat distribution with lifestyle modification in Japanese Americans with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2002; 25: 1504–1510.
33. Carr D.B., Utzschneider K.M., Boyko E.J. A reduced-fat diet and aerobic exercise in Japanese Americans with impaired glucose tolerance decreases intra-abdominal fat and improves insulin sensitivity but not  $\beta$ -cell function. *Diabetes* 2005; 54: 340–347.