

Walter F. DeNino, Andre Tchernof, Isabelle J. Dionne, Michael J. Toth, Philip A. Ades, Cynthia K. Sites, Eric T. Poehlman

Brzuszną tkankę tłuszczową a zależne od wieku różnice w insulinowrażliwości i stężeniu lipidów w osoczu u zdrowych kobiet bez otyłości

Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2001, 24, 5, 925–932

STRESZCZENIE

WSTĘP. Autorzy sprawdzili słuszność hipotezy zakładającej, że związany z wiekiem przyrost tkanki tłuszczowej trzewnej odpowiada częściowo za ujemny wpływ na insulinowrażliwość i profil lipidowy u kobiet bez otyłości.

MATERIAŁ I METODY. Bezpośrednio oceniono: powierzchnię podskórnej i trzewnej tkanki tłuszczowej (tomografia komputerowa), zużycie glukozy (badanie metodą hiperinsulinowej/euglikemicznej klamry metabolicznej), elementy składowe organizmu (metoda absorpcjometrii promieniami X dwoistej energii), profil lipidowy oraz maksymalne zużycie tlenu (VO_{2max}) u 178 kobiet bez otyłości, zakwalifikowanych do odpowiednich grup wiekowych: grupa 1 — 28 ± 4 lata ($n = 88$); grupa 2 — 46 ± 2 lata ($n = 38$); grupa 3 — 53 ± 2 lata ($n = 31$); grupa 4 — 67 ± 6 lat ($n = 21$).

WYNIKI. Powierzchnia trzewnej tkanki tłuszczowej zwiększa się wraz z wiekiem ($2,36 \text{ cm}^2$ rocznie, $p < 0,0001$). Zanotowano związany z wiekiem wzrost stężenia cholesterolu całkowitego ($p < 0,0003$), trigli-

cerydów ($p < 0,0009$), cholesterolu frakcji LDL ($p < 0,027$) i stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL ($p < 0,042$). Obserwowane różnice w insulinowrażliwości także wiązały się z wiekiem, jednakże w tym przypadku zależność była odmienna. Insulinowrażliwość, wyrażona jako całkowita lub przeliczona na kilogram beztłuszczowej masy ciała, była najniższa w grupie 4, ale nie różniła się istotnie między grupami 1, 2 i 3. Po analizie statystycznej, uwzględniającej powierzchnię tkanki tłuszczowej trzewnej, niższa insulinowrażliwość utrzymywała się, jednocześnie, relatywnie zmniejszyła się różnica w porównaniu z pozostałymi grupami. Wpływ zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej na związane z wiekiem zmiany profilu lipidowego był silniejszy. Różnice w powierzchni trzewnej i głębokiej podskórnej tkanki tłuszczowej znosiły wpływ wieku na stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL. Nie obserwowano natomiast wpływu wartości VO_{2max} lub aktywnego wypoczynku na zależne od wieku zmiany w insulinowrażliwości bądź profilu lipidowym.

WNIOSKI. 1) Wraz z wiekiem zwiększa się powierzchnia trzewnej tkanki tłuszczowej, podczas gdy zmniejszenie insulinowrażliwości obserwuje się tylko u kobiet starszych; 2) Związane z wiekiem różnice w trzewnej tkance tłuszczowej tylko w niewielkim stopniu odpowiadają za spadek insulinowrażliwości u kobiet

Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc. American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 3, 129–138
Tłumaczenie: lek. med. Zenon Huczek
Wydanie polskie: Via Medica

bez otyłości; 3) Niepożądane zmiany profilu lipidowego w dużym stopniu wiążą się z zależnym od wieku przyrostem trzewnej tkanki tłuszczowej.

Słowa kluczowe: brzuszna tkanka tłuszczowa, insulinowrażliwość, profil lipidowy

ABSTRACT

INTRODUCTION. We examined the hypothesis that an age-related increase in the compartments of visceral fat would account, in part, for the deleterious changes in insulin sensitivity and blood lipid profile in nonobese women.

MATERIAL AND METHODS. We directly assessed visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue areas (computed tomography), glucose disposal (hyperinsulinemic-euglycemic clamp), body composition (dual energy X-ray absorptiometry), blood-lipid profile, and aerobic fitness (VO_{2max}) in 178 nonobese women categorized into four age groups: group 1, 28 ± 4 years, $n = 88$; group 2, 46 ± 2 years, $n = 38$; group 3, 53 ± 2 years, $n = 31$; and group 4, 67 ± 6 years, $n = 21$.

RESULTS. Visceral abdominal adipose tissue area increased with age (2.36 cm^2 per year, $P < 0.0001$). We noted an age-related increase in total cholesterol ($P < 0.0003$), triglycerides ($P < 0.0009$), LDL cholesterol ($P < 0.027$), and the ratio of total cholesterol to HDL cholesterol ($P < 0.042$). However, age-related changes in insulin sensitivity exhibited a different age-related pattern. That is, insulin sensitivity, expressed on an absolute basis or indexed per kilogram of fat-free mass, was lowest in group 4 but was not significantly different among groups 1, 2, and 3. After statistical control for visceral fat, lower insulin sensitivity persisted in group 4, although differences were diminished relative to other groups. However, the effect of visceral fat on age-related changes in the blood-lipid profile was stronger. That is, differences in visceral and deep subcutaneous adipose tissue area abolished age-related differences in total cholesterol, triglycerides, and LDL cholesterol. No independent effects of VO_{2max} or leisure-time physical activity on age-related changes in insulin sensitivity or on the blood-lipid profile were noted.

CONCLUSIONS. We conclude that 1) visceral fat shows an increase with advancing age, whereas a decrease in insulin sensitivity was noted only in older women; 2) age-related differences in visceral fat explain only a modest part of the decline in insulin sensitivity in nonobese women; and 3) unfavora-

ble changes in plasma lipids were strongly associated with the age-related increase in visceral abdominal adipose tissue.

Key words: abdominal adiposity, insulin sensitivity plasma lipid profile

Pod koniec lat 40. Vague [1] sugerował, że względny rozkład tkanki tłuszczowej w górnych i dolnych partiach ciała jest ważnym czynnikiem, który należy uwzględnić w ocenie zagrożeń zdrowotnych związanych z otyłością. Powyższej hipotezy nie udowodniono przez 35 lat. Dopiero w latach 80. naukowcy zaczęli wiązać otyłość brzuszną z występowaniem dyslipidemii, chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy [2–4]. Te obserwacje stały się powodem przeprowadzenia badań potwierdzających hipotezę, że otyłość górnych partii ciała (brzuszna) ściślej wiąże się z zaburzeniami metabolicznymi obecnymi w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego niż otyłość *per se* [5–9].

Powszechne zastosowanie, pod koniec lat 80., nowoczesnych metod obrazowania, takich jak tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) i rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*), przyczyniło się do znacznego postępu w rozumieniu zagrożeń zdrowotnych związanych z gromadzeniem się tkanki tłuszczowej. Przy użyciu tych nowych technik (CT, MRI) możliwe stało się rozróżnienie dwóch rodzajów brzusznej tkanki tłuszczowej: trzewnej i podskórnej [10–12]. Badacze sugerowali, że trzewna tkanka tłuszczowa jest niezależnym predyktorem zaburzeń składu osoczowych lipidów i lipoprotein, stosunku stężeń glukoza-insulina w osoczu oraz czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy, chorób serca i nadciśnienia tętniczego [3–9, 13–15], choć poglądy te są wciąż uważane za kontrowersyjne [16, 17].

Jak wynika z wielu badań [12, 18–21] posługujących się obrazowaniem metodą CT, ilość centralnej (brzusznej) tkanki tłuszczowej wzrasta wraz z wiekiem. Jednakże stosunkowo rzadko badano potencjalny wpływ, związanych z wiekiem, zmian w ilości trzewnej tkanki tłuszczowej na stężenie lipidów w osoczu czy insulinowrażliwość — zmienne, które decydują o przebiegu choroby [22, 23]. Badania te wskazywały na istotną zależność między trzewną tkanką tłuszczową a zmianami profilu lipidowego i insulinowrażliwości, choć hipotezy te są wciąż kontrowersyjne [17]. Różnice w rezultatach różnych badań wynikają po części z małej liczebności badanych grup. Dodatkowo, niejednokrotnie mężczyźni i kobiety włączano do tych samych grup, a przedział wiekowy był zbyt wąski. W końcu, co prawdopodobnie ma największe zna-

czenie, obserwowane różnice wynikają z faktu, że badacze oceniali insulinowrażliwość i trzewną tkankę tłuszczową w sposób pośredni bądź zastępczy.

Aby zapobiec powyższym problemom, autorzy za pomocą CT ocenili ilościowo różnice w rozmieszczeniu poszczególnych podtypów brzusznej tkanki tłuszczowej w dużej grupie kobiet bez otyłości, w szerokim przedziale wiekowym. Dodatkowo oznaczali insulinowrażliwość metodą hiperinsulinowej/euglikemicznej klamry metabolicznej (patrz niżej) i określali stężenie lipidów w osoczu. Postawili sobie dwa cele: określenie zależnych od wieku różnic w ilości tkanki tłuszczowej brzusznej, insulinowrażliwości i stężeniu lipidów w osoczu u kobiet bez otyłości oraz sprawdzenie, czy tkanka tłuszczowa brzuszna odpowiada za zależne od wieku różnice w insulinowrażliwości i stężeniu lipidów w osoczu. Zakładano, że związane z wiekiem przyrost trzewnej tkanki tłuszczowej odpowiada częściowo za ujemny wpływ na insulinowrażliwość i profil lipidowy u kobiet bez otyłości.

Materiał i metody

Ogółem do badania włączono 178 zdrowych, kobiet bez otyłości (175 rasy białej, 2 rasy żółtej i 1 rdzenną Amerykankę). Badane kobiety rekrutowano z *University of Vermont* i okolicznych społeczności Burlington i Vermont, które dobrowolnie zgłosiły się do badania dzięki ogłoszeniom prasowym i audycjom w lokalnych rozgłośniach radiowych. Kryteriami wykluczającymi z badania były: czynne palenie, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) większy lub równy 31 kg/m², ostra faza choroby, przyjmowanie leków wpływających na wydatkowanie energii (np. leki β -adrenolityczne), spożywanie więcej niż 15 g alkoholu dziennie, wahania masy ciała powyżej

2 kg w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciąża lub zamiar zajścia w ciążę w czasie badania, zmiany w elektrokardiogramie spoczynkowym bądź podczas wysiłku. Występowanie bądź brak cukrzycy w rodzinie ustalano podczas badania lekarskiego. Kobiety, które miały dwa krwawienia miesięczne w ciągu ostatnich 3 miesięcy i stężenie beztłuszczowej masy ciała (FSH, *follicle stimulating hormone*) niż 30 IU/L, czyli będące przed menopauzą, znalazły się w grupie 1 i 2. Kobiety, u których od czasu ostatniego krwawienia upłynęło 6 miesięcy do 3 lat, ze stężeniem FSH powyżej 35 IU/L, czyli po menopauzie, trafiły do grup 3 i 4. Wszystkie kobiety miały prawidłowy wynik testu doustnego obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) — stężenie glukozy we krwi wynosiło mniej niż 7,77 mmol/l po 2 godzinach. Badanie zaaprobował *Committee for Human Research at the University of Vermont*, a każda uczestniczka podpisała zgodę na udział w badaniu. Charakterystykę kliniczną 4 grup kobiet przedstawiono w tabeli 1.

Protokół badania

Możliwość włączenia każdej z ochotniczek do badania oceniano na początku w rozmowie telefonicznej. Osoby spełniające wstępne kryteria zaproszono do *General Clinical Research Center* (GCRC) w *Fletcher Allen Health Center* na wizytę ambulatoryjną, podczas której zbierano wywiad, wykonywano badanie przedmiotowe, OGTT — z 75 g glukozy i test wysiłkowy. Kobiety, które spełniały kryteria włączenia do badania i wyraziły pisemną zgodę na badanie w ciągu 2 miesięcy od pierwszej wizyty, zaproszono na kolejną wizytę w GCRC, połączoną z jednodniową hospitalizacją. Przez 3 dni przed przyjęciem, wszystkie uczestniczki badania pozostawały

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna i rozkład tkanki tłuszczowej wśród 178 kobiet podzielonych na cztery grupy wiekowe

	Grupa 1 20–35 lat	Grupa 2 40–50 lat	Grupa 3 51–60 lat	Grupa 4 61–78 lat	Różnice p < 0,05
n	88	38	31	21	—
Wiek (lata)	28,2 ± 3,9	45,8 ± 2,0	53,1 ± 2,5	66,7 ± 5,7	—
Wzrost [cm]	164,8 ± 6,7	165,6 ± 5,1	162,1 ± 4,1	161,7 ± 4,8	NS
Masa ciała [kg]	59,5 ± 7,5	62,2 ± 8,7	64,1 ± 7,8	68,2 ± 8,7	1 vs. 3 i 4/2 vs. 4
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	21,9 ± 2,1	22,7 ± 3,3	24,4 ± 3,0	25,9 ± 2,7	1 i 2 vs. 3 i 4
Masa tkanki tłuszczowej [kg]	16,6 ± 5,4	17,8 ± 7,7	21,1 ± 6,4	26,1 ± 5,4	1 vs. 3 i 4/2 i 3 vs. 4
Beztłuszczowa masa ciała [kg]	40,0 ± 4,1	40,7 ± 3,5	39,6 ± 3,5	39,0 ± 3,8	NS
Maksymalne zużycie tlenu [ml/kg/min]*	34,9 ± 6,7	33,6 ± 8,5	29,8 ± 9,5	27,4 ± 3,0	1 i 2 vs. 4

Dane przedstawiono jako wartości średnie ± SD. Rozkład tkanki tłuszczowej oceniano metodą absorpcjometrii promieniami X dwoistej energii, maksymalne zużycie tlenu mierzono podczas testu wysiłkowego na bieżni ruchomej do momentu zmęczenia; *Grupa 1 — n = 88; Grupa 2 — n = 34; Grupa 3 — n = 8; Grupa 4 — n = 21

na wystandaryzowanej diecie przygotowanej przez „kuchnię metaboliczną” (1900 ± 100 kcal/d.; 55% — węglowodany, 30% — tłuszcze i 15% — białka).

Pomiary

Stężenie lipidów i lipoprotein w osoczu. Osoczowe stężenia triglicerydów [24], cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL [25] oznaczano na czczo metodami enzymatycznymi. Frakcję HDL oceniano z wykorzystaniem testu precypitacji apolipoproteiny B z siarczanem dekstranu [26]. Stężenie cholesterolu frakcji LDL wyliczano ze wzoru Friedewalda [27].

Maksymalne zużycie tlenu (VO_{2max}). Maksymalne zużycie tlenu oceniano na ruchomej bieżni, podczas stopniowo zwiększającego się wysiłku, do wyczerpania (subiektywne odczucie badanego), według metody opisanej we wcześniejszej publikacji [28]. Po 3-minutowej rozgrzewce prędkość bieżni ustawiono tak, aby częstość rytmu serca nie przekraczała maksymalnych wartości dla wieku ($220 - \text{wiek}$ w latach). Następnie utrzymywano stałą prędkość przesuwu bieżni, zwiększając jedynie jej nachylenie o 2,5% co 2 minuty. Kryterium wskazującym na osiągnięcie VO_{2max} [ml/kg/min] była wartość wskaźnika wymiany oddechowej przekraczająca 1,0 i częstość rytmu serca większa bądź równa 220 (wiek w latach). Przynajmniej jedno z tych kryteriów osiągnęło 93% ochotniczek. U 9 osób test wykonano 2-krotnie (w odstępie tygodniowym). Uzyskane wyniki wykazywały korelację wewnątrz grupy wynoszącą 0,94 i współczynnik wariancji — 3,8%. Stopień aktywnego wypoczynku szacowano przy użyciu ankiety *Minnesota leisure-time physical activity* [29].

Składowe organizmu i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. Składowe organizmu oceniano metodą absorpcjometrii promieniami X dwoistej energii, używając densytometru Lunar DPX-L (*Lunar Radiation*, Madison, WI), jak opisano poprzednio [30, 31]. Oceniano masę tkanki tłuszczowej i beztłuszczową masę ciała. Procent tkanki tłuszczowej to wynik podzielenia masy tkanki tłuszczowej przez całkowitą masę ciała.

Powierzchnię brzusznej tkanki tłuszczowej określono za pomocą badania tomograficznego o bardzo szybkiej akwizycji danych (*High Speed Advantage CT scanner*) (*General Electric Medical Systems*, Milwaukee, WI), zgodnie z metodą opisaną wcześniej [30]. Kobiety badano w pozycji stojącej z ramionami uniesionymi ponad głowę. Wcześniejsze wykonanie tak zwanego obrazu zwiadowczego pozwalało na dokładne określenie pozycji skanowania, która znajdowała się na poziomie L4–L5. Brzuszną tkankę tłuszczową

oznaczono ilościowo przez obrysowanie wewnętrznych ścian jamy brzusznej wyznaczonych przez krawędzie mięśni brzusznych, skośnych oraz kręgosłup. Głęboką podskórną tkankę tłuszczową określono jako obszar między powięzią podskórną a ścianą mięśniową. Natomiast powierzchnią podskórną tkankę tłuszczową — przez odjęcie od całkowitej podskórnej tkanki tłuszczowej, głębokiej podskórnej tkanki tłuszczowej. Powierzchnia tkanki tłuszczowej została oznaczona na przekrojach CT i zmierzona jako obszar hipodensyjny w zakresie od -190 do -30 jednostek Hounsfielda.

Badanie metodą hiperinsulinowej/euglikemicznej klamry metabolicznej. Wyjściowe stężenie glukozy i po stymulacji insuliną oznaczano dzięki wykorzystaniu metody klamry metabolicznej, opisanej przez Defronzo i wsp. [32] i stosowanej wcześniej w laboratorium autorów [15, 30]. U wszystkich kobiet test był poprzedzony 3-dniową wystandaryzowaną dietą i 12-godzinnym postem. Dożylny cewnik umieszczono w żyłę zgięcia łokciowego o godzinie 6.00 w celu późniejszego wlewu insuliny. Drugi cewnik został wstecznie umieszczony na przeciwnej kończynie górnej w celu pobierania próbek krwi. W celu arterializacji krwi żyłnej, rękę ogrzano w pojemniku prądem gorącego powietrza ($50-55^{\circ}\text{C}$). O godzinie 9.00 rozpoczęto 2-godzinny wlew insuliny, którą podawano z prędkością $40 \text{ mJ}\cdot\text{U}/\text{m}^2/\text{min}$ w celu uzyskania poposiłkowego stężenia insuliny na obwodzie i zablokowania endogennej produkcji glukozy. Stężenie glukozy we krwi kontrolowano co 5 minut podczas wlewu insuliny, a glikemię utrzymywano na stałym poziomie dzięki jednoczesnemu wlewowi 20-procentowej dekstrozy z odpowiednią prędkością. Stężenia glukozy uzyskane podczas ostatnich 30 minut testu wynosiły: $76,7 \pm 4,2$, $85,8 \pm 4,3$, $83,4 \pm 5,7$ i $81,8 \pm 5,3$ mg/dl odpowiednio dla grup 1, 2, 3 i 4. Prędkość wlewu glukozy ustabilizowała się w 2 godzinie testu. Próbkę krwi w herparynizowanych probówkach umieszczono w lodzie do momentu odwirowania osocza w temperaturze 4°C ; zamrożono i zmagazynowano w temperaturze -60°C w celu dalszej analizy.

Stężenia glukozy i insuliny. Stężenie glukozy mierzono metodą oksydazową, używając automatycznego analizatora (*YSI Instruments*, Yellow Springs, OH). Stężenie insuliny w surowicy określano za pomocą testu radioimmunologicznego z podwójnymi przeciwciałami (*Diagnostic Products*, Los Angeles, CA). Współczynniki wariancji dla tego samego testu i między różnymi testami wyniosły odpowiednio 4 i 10%.

Analiza statystyczna. Aby ocenić wpływ wieku (grupy wiekowe) na charakterystykę kliniczną,

rozkład brzusznej tkanki tłuszczowej i zużycie glukozy wśród badanych kobiet, zastosowano test jednostronnej analizy wariancji. Homogenność wariancji między grupami oceniono w teście Levene'a (zgodność nierównych wariancji przy $p < 0,10$). Wartość wariancji była nierówna dla następujących zmiennych: triglicerydy, trzewna tkanka tłuszczowa, VO_{2max} , BMI, wzrost i odsetek tkanki tłuszczowej w organizmie. W celu oceny wpływu wieku dla tych zmiennych przeprowadzono analizę Welcha. Porównania *post hoc* dokonano przy użyciu testu Tukeya-Kramera. Aby ocenić związek między zmiennymi, przeprowadzono analizę korelacji. Stopniowa analiza regresji posłużyła do określenia niezależnych predyktorów zużycia glukozy. Oceny wpływu rozmieszczenia brzusznej tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała i VO_{2max} na zużycie glukozy i profil lipidowy dokonano, wyodrębniając średnie sumy najmniejszych kwadratów z analizy kowariancji (jako współzmiennie przyjęto pomiary tkanki tłuszczowej). Za istotne statystycznie uznano wartości p mniejsze lub równe od 0,05. Dane wyrażono jako średnie \pm SD.

Wyniki

W tabeli 1 zawarto charakterystykę kliniczną czterech grup wiekowych. Wszystkie różnice zestawiono w ostatniej kolumnie tabeli. Grupy nie różniły się wzrostem. Masa ciała i masa tkanki tłuszczowej wzrastały wraz z wiekiem. Masa ciała była niższa w grupie 1 w porównaniu z grupą 3 i 4, a kobiety z grupy 2 ważyły średnio mniej niż kobiety z grupy 4 ($p < 0,05$). Kobiety z grup 1 i 2 charakteryzowały się niższym BMI niż kobiety z grup 3 i 4 ($p < 0,05$), nie odnotowano różnic między grupą 1 a 2. Masa tkanki tłuszczowej była wyższa w grupie 3 i 4 niż w grupie 1. Kobiety z grupy 4 miały większą masę tkanki tłuszczowej niż kobiety z grupy 2 i 3. Nie stwierdzono

różnic w zakresie FSH; VO_{2max} było niższe w grupie 4 w porównaniu z grupami 1 i 2 ($p < 0,05$).

W tabeli 2 zamieszczono dane dotyczące rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (na podstawie CT) w odpowiednich grupach wiekowych. Autorzy obserwowali stały przyrost trzewnej i podskórnej tkanki tłuszczowej ($p < 0,05$) wraz z wiekiem, a parametr ten różnił się we wszystkich grupach. Z równania regresji wynika, że każdego roku tkanka tłuszczowa powiększa się o 2,36 cm². W obrębie podskórnej tkanki tłuszczowej wyróżniono dwa podtypy: powierzchowną i głęboką. W grupie 3 i 4 powierzchnia powierzchownej i głębokiej podskórnej tkanki tłuszczowej była istotnie większa niż w grupie 1 ($p < 0,05$). W grupie 2 odnotowano mniejszą ilość głębokiej podskórnej tkanki tłuszczowej w porównaniu z grupą 4.

W tabeli 3 zawarto wartości insulinowrażliwości i stężenia lipidów w osoczu dla 4 grup kobiet. Całkowite zużycie glukozy bądź przeliczone na kilogram beztłuszczowej masy ciała było niższe w grupie 4 w porównaniu z pozostałymi grupami ($p < 0,05$). W analizie regresji zależność między wiekiem a zużyciem glukozy okazała się nieistotna ($r = -0,144$). Nie odnotowano żadnych różnic w zużyciu glukozy w grupach 1, 2 i 3. Stężenie glukozy na czczo było niższe w grupie 1 niż w grupie 2, 3 i 4 ($p < 0,0001$), natomiast nie stwierdzono żadnych różnic między grupami 2, 3 i 4. Stężenie insuliny na czczo było niższe w grupie 2 w porównaniu z grupą 4 ($p < 0,03$). W grupie 4 odnotowano wyższe stężenia triglicerydów i cholesterolu całkowitego na czczo niż w grupie 1 i 2 ($p < 0,05$). Kobiety z grupy 4 charakteryzowały się wyższym stężeniem cholesterolu frakcji LDL w porównaniu z kobietami z grupy 2. Nie obserwowano żadnych zależności między wiekiem a stężeniem cholesterolu frakcji HDL. Stosunek cholesterolu całkowitego

Tabela 2. Rozmieszczenie brzusznej tkanki tłuszczowej w odpowiednich grupach wiekowych (łącznie 178 kobiet)

	Grupa 1 20–35 lat	Grupa 2 40–50 lat	Grupa 3 51–60 lat	Grupa 4 61–78 lat	Różnice $p < 0,05$
n	84	38	31	21	—
L4 Powierzchnia trzewnej tkanki tłuszczowej [cm ²]	42 \pm 21	54 \pm 30	82 \pm 41	133 \pm 45	Wszystkie różne
L4 Powierzchnia podskórnej tkanki tłuszczowej [cm ²]	181 \pm 87	221 \pm 107	256 \pm 88	300 \pm 69	1 i 2 vs. 4/1 vs. 3
L4 Powierzchnia powierzchownej podskórnej tkanki tłuszczowej [cm ²]*	96 \pm 46	120 \pm 54	131 \pm 36	143 \pm 36	1 vs. 3 i 4
L4 Powierzchnia głębokiej podskórnej tkanki tłuszczowej [cm ²]*	90 \pm 45	104 \pm 62	134 \pm 55	157 \pm 38	1 vs. 3 i 4/2 vs. 4

Dane przedstawiono jako wartości średnie \pm SD; *Grupa 1 — n = 78; Grupa 2 — n = 35; Grupa 3 — n = 29; Grupa 4 — n = 21

Tabela 3. Zużycie glukozy i profil lipidowy u 178 kobiet podzielonych na cztery grupy wiekowe

	Grupa 1 20–35 lat	Grupa 2 40–50 lat	Grupa 3 51–60 lat	Grupa 4 61–78 lat	Różnica p < 0,05
n	88	38	31	21	—
Zużycie glukozy [mg/min]	404 ± 128	439 ± 127	444 ± 119	308 ± 90	1, 2 i 3 vs. 4
Zużycie glukozy [mg/FFM/min]	10,0 ± 2,8	10,8 ± 2,8	11,4 ± 3,5	8,0 ± 2,4	1, 2 i 3 vs. 4
Insulina na czczo [pmol/l]	44 ± 22	41 ± 14	46 ± 16	56 ± 16	2 vs. 4
Glukoza na czczo [mmol/l]	4,2 ± 0,2	4,6 ± 0,4	4,6 ± 0,4	4,6 ± 0,3	1 vs. 2, 3 i 4
Triglicerydy [mmol/l]	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,6	1,4 ± 0,9	1,6 ± 0,9	1 i 2 vs. 4
Cholesterol całkowity [mmol/l]	4,7 ± 0,8	4,6 ± 0,1	5,0 ± 1,1	5,6 ± 0,8	1 i 2 vs. 4
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	2,8 ± 0,8	2,7 ± 0,8	2,9 ± 1,0	3,3 ± 0,6	2 vs. 4
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,6 ± 0,5	NS
Cholesterol całkowity/cholesterol frakcji HDL	3,7 ± 1,2	3,2 ± 1,0	3,6 ± 0,8	3,9 ± 1,2	1 vs. 2

Dane przedstawiono jako wartości średnie ± SD; FFM — beztłuszczowa masa ciała

Tabela 4. Wartości średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów dla zużycia glukozy i profilu lipidowego u 178 kobiet podzielonych na cztery grupy wiekowe

	Grupa 1 20–35 lat	Grupa 2 40–50 lat	Grupa 3 51–60 lat	Grupa 4 61–78 lat	Różnica p < 0,05
n	88	38	31	21	—
Zużycie glukozy [mg/min]	379,7 ± 14,4	431,0 ± 19,5	462,8 ± 22,2	376,6 ± 33,7	1 vs. 2 i 3/3 vs. 4
Zużycie glukozy [mg/FFM/min]	9,4 ± 0,3	10,5 ± 0,45	11,9 ± 0,5	10,1 ± 0,8	1 vs. 2 i 3/2 vs. 3/3 vs. 4
Triglicerydy [mmol/l]*	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,2	NS
Cholesterol całkowity [mmol/l]*	4,8 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,9 ± 0,2	5,3 ± 0,3	NS
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]*	2,9 ± 0,1	2,7 ± 0,1	2,9 ± 0,2	3,1 ± 0,2	NS
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]*	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1 vs. 2 i 4
Cholesterol całkowity/cholesterol frakcji HDL	3,9 ± 0,1	3,2 ± 0,2	3,5 ± 0,2	3,4 ± 0,3	1 vs. 2

Dane przedstawiono jako wartości średnie ± SEM; *Grupa 1 — n = 87; Grupa 2 — n = 38; Grupa 3 — n = 22; Grupa 4 — n = 21; FFM — beztłuszczowa masa ciała

tego do cholesterolu frakcji HDL był wyższy w grupie 1 niż 2 (p < 0,05).

Tabela 4 zawiera wartości średniej dla zużycia glukozy i profilu lipidowego, wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów, w odpowiednich grupach wiekowych po statystycznym uwzględnieniu powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej. Z punktu widzenia statystyki taka operacja jest uzasadniona, ponieważ trzewna tkanka tłuszczowa była pierwszą wybraną zmienną ($r^2 = 12\%$) w modelu regresji, w którym zmienną zależną było zużycie glukozy. Nie udowodniono niezależnego wpływu VO_{2max} lub aktywnego wypoczynku (LTA, *leisure-time activity*) w podobnym modelu (z jedną zmienną); obie te zmienne w umiarkowanym stopniu wiązały się z zużyciem glukozy ($r = 0,310$ dla VO_{2max} vs. zużycie glukozy i $r = 0,212$ dla LTA vs. zużycie glukozy). W tabeli 4 przedstawiono średnie różnice między grupami po statystycznym uwzględnieniu powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej.

Wiodący wpływ wieku na zużycie glukozy całkowite lub w przeliczeniu na kilogram beztłuszczowej masy ciała, utrzymywał się po uwzględnieniu powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej (p < 0,004). Istotnie niższe zużycie glukozy obserwowano u starszych kobiet, po menopauzie (grupa 4) w porównaniu z grupą 3. Skorygowane wartości zużycia glukozy w grupie 4 (po uwzględnieniu trzewnej tkanki tłuszczowej) były niższe niż w grupie 2 i 3, jednakże była to jedynie tendencja statystyczna (brak istotności). Nieoczekiwanie zużycie glukozy po uwzględnieniu trzewnej tkanki tłuszczowej okazało się istotnie niższe w grupie 1 w porównaniu z grupą 2 i 3. Podobną zależność obserwowano po przeliczeniu zużycia glukozy na kilogram beztłuszczowej masy ciała.

Autorzy sprawdzili także, czy inne składowe brzusznej tkanki tłuszczowej mogą wpływać na stopień zużycia glukozy (nieprzedstawione w tabeli). Zbadali wpływ masy tkanki tłuszczowej, całkowitej podskórnej tkanki tłuszczowej, głębokiej i powierzch-

chownej podskórnej tkanki tłuszczowej na zużycie glukozy. Żaden z wymienionych parametrów nie niwelował wpływu wieku na zużycie glukozy, wyrażone jako wartość całkowita lub w przeliczeniu na kilogram beztłuszczowej masy ciała.

W tabeli 4 przedstawiono również zależne od wieku różnice w profilu lipidowym po statystycznym uwzględnieniu trzewnej tkanki tłuszczowej. Nie wykazano żadnego wpływu wieku na stężenia oznaczonych na czczo triglicerydów, cholesterolu całkowitego czy cholesterolu frakcji LDL, po uwzględnieniu powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej. Z kolei, różnice zależne od wieku utrzymywały się w przypadku cholesterolu frakcji HDL i stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL, po uwzględnieniu trzewnej tkanki tłuszczowej (odpowiednio $p < 0,01$ i $p < 0,02$).

Zbadano również, czy inne składowe brzusznej tkanki tłuszczowej mogą wpływać na związane z wiekiem różnice w stężeniu lipidów. Jediną zmienną (poza trzewną tkanką tłuszczową) znoszącą związane z wiekiem różnice w profilu lipidowym okazała się zawartość głębokiej podskórnej tkanki tłuszczowej (dane nieprzedstawione w tabeli). Po statystycznym uwzględnieniu całkowitej masy tkanki tłuszczowej, całkowitej podskórnej tkanki tłuszczowej i powierzchniowej podskórnej tkanki tłuszczowej stwierdzono, że zmienne te wykazują jedynie marginalny wpływ bądź w ogóle nie wpływają na związane z wiekiem różnice w stężeniu lipidów w osoczu.

Doustna antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza (HTZ) zostały potraktowane jako potencjalne czynniki interferujące i zbadane przez porównanie stosujących je kobiet, odpowiednio z grup 1 i 4 z grupami kontrolnymi (osoby niestosujące doustnej antykoncepcji/HTZ). U kobiet stosujących doustną antykoncepcję lub HTZ odpowiednio, z grup 1 i 4, nie stwierdzono istotnych różnic w powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej czy zużyciu glukozy. Jednakże u kobiet stosujących HTZ obserwowano tendencję statystyczną w zakresie wyższego stężenia cholesterolu frakcji HDL ($p < 0,08$) i korzystnego stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL ($p < 0,06$). Osoby przyjmujące doustną antykoncepcję z grupy 1 charakteryzowały się wyższym stężeniem triglicerydów ($p < 0,01$), cholesterolu całkowitego ($p < 0,03$) i niższym wskaźnikiem cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL ($p < 0,03$).

Wnioski

W niniejszym badaniu sprawdzono słuszność hipotezy, że przyrost brzusznej tkanki tłuszczowej wraz z wiekiem jest silnym predyktorem wystąpie-

nia niekorzystnych zmian w profilu metabolicznym. Wśród relatywnie dużej grupy kobiet w szerokim zakresie wiekowym (20–78 lat) określono rolę brzusznej tkanki tłuszczowej (i jej składowych) jako modulatora związanych z wiekiem zmian w insulinowrażliwości i stężeniu lipidów w osoczu. Główne obserwacje są następujące:

- trzewna tkanka tłuszczowa przyrastała wraz z wiekiem;
- pomimo związanego z wiekiem przyrostu trzewnej tkanki tłuszczowej zmniejszenie insulinowrażliwości obserwowano tylko u najstarszych kobiet (> 60 lat);
- różnice w trzewnej tkance tłuszczowej tylko w niewielkim stopniu odpowiadają za związane z wiekiem zmniejszenie insulinowrażliwości;
- niekorzystne, zależne od wieku, zmiany w profilu lipidowym silnie wiążą się z przyrostem trzewnej tkanki tłuszczowej.

Badanie to jest według autorów jednym z największych, w których bezpośrednio oznaczano insulinowrażliwość (metoda kłamry metabolicznej) oraz oceniano brzuszną tkankę tłuszczową z zastosowaniem obrazowania radiologicznego. Celowo włączono do badania kobiety bez otyłości w celu ograniczenia niejednoznacznego wpływu otyłości i dużej ilości tkanki tłuszczowej na insulinowrażliwość i stężenie lipidów w osoczu. Ponadto, badanie dostarcza informacji na temat zmienności w czasie parametrów, takich jak: brzuszna tkanka tłuszczowa, insulinowrażliwość czy profil lipidowy wśród kobiet w średnim wieku. Konstrukcja poprzednich badań w większości opierała się na porównywaniu dwóch grup kobiet (np. młodsze vs. starsze), a kobiet w średnim wieku nie włączano do obserwacji.

Wykazano przyrost tkanki tłuszczowej brzusznej (i wszystkich jej składowych) wraz z wiekiem. Z równania regresji wynika, że trzewna tkanka tłuszczowa zwiększa swą powierzchnię średnio o 2,36 cm² rocznie. Niemniej, w piśmiennictwie występują znaczne rozbieżności dotyczące związanego z wiekiem tempa przyrostu trzewnej tkanki tłuszczowej. Na przykład, według Enzi i wsp. [18] (62 mężczyzn i 62 kobiety w wieku od 20 do 60 i więcej lat) przyrost wynosi tylko 0,49 cm² rocznie. Borkan i wsp. [20], badając 21 kobiet w średnim wieku (46,3 ± 2,6 lat) i 20 starszych pacjentek (69,4 ± 4,1 lat) wykazali przyrost rzędu 1,41 cm² rocznie. Z kolei według Lemieux i wsp. [33] przyrost wynosi 4,57 cm² rocznie. Dane te pochodzą z 7-letniej obserwacji 32 młodych umiarkowanie otyłych kobiet. Różnice w tempie przyrostu wynikają najprawdopodobniej ze stosowania różnych modeli badań (np. badania przekrojowe lub

długofalowe), wątpliwej wartości statystycznej z powodu małej liczebności badanych grup oraz znacznych różnic w wieku i stopniu otyłości w obrębie tych samych grup. Tym niemniej, wyniki badania obejmującego stosunkowo dużą grupę kobiet sugerują postępujący wraz z wiekiem przyrost trzewnej tkanki tłuszczowej, który jest największy u kobiet starszych.

W niniejszym badaniu, insulinowrażliwość określano metodą hiperinsulinowej/euglikemicznej klamry metabolicznej. Zwracano szczególną uwagę na zachowanie odpowiednich warunków wykonania badania, pozwalających na uzyskanie obiektywnych wyników. W związku z tym w ciągu 3 dni poprzedzających test, obojętnie pozostawały na wystandaryzowanej diecie w celu uniknięcia niepożądanego wpływu indywidualnych nawyków żywieniowych; nie wykonywały ćwiczeń fizycznych (również przez okres 3 dni); utrzymywały stałą masę ciała (zmiany maksymalnie do 2 kg) w ciągu poprzedzających 6 miesięcy.

Do opracowania danych posłużyła analiza regresji i zastosowanie metody punktu odcięcia dla wieku. Analiza regresji dowiodła, że zależność między wiekiem a zużyciem glukozy jest nieistotna statystycznie ($r = -0,144$). Za pomocą metody punktu odcięcia dla wieku stwierdzono, że wartości insulinowrażliwości, w porównaniu z przyrostem trzewnej tkanki tłuszczowej, wykazywały odmienną zależność od wieku (tab. 3). Innymi słowy, nie obserwowano istotnych różnic w wartościach insulinowrażliwości między trzema młodszymi grupami (1, 2 i 3 — 20–60 lat), a istotnie niższą insulinowrażliwością charakteryzowały się jedynie najstarsze kobiety (61–78 lat). U kobiet z grupy 4 stwierdzano, relatywnie, o 28% niższe zużycie glukozy niż w pozostałych grupach, co jest odzwierciedleniem słabnącego działania insuliny u kobiet około 10–15 lat po menopauzie. Powyższa obserwacja potwierdza i poszerza wnioski z innych badań [22, 23, 34–36], w których próbowano określić zakres wieku, w którym można spodziewać się osłabienia hipoglikemizującego działania insuliny. Ponadto, uzyskane wyniki potwierdzają umiarkowany wpływ wieku na insulinowrażliwość — zależność obserwowaną przez innych badaczy [37].

Przed rozpoczęciem badania zakładano, że związany z wiekiem przyrost trzewnej tkanki tłuszczowej odpowiada częściowo za ujemny wpływ na insulinowrażliwość. Wykazano, że różnice w brzusznej tkance tłuszczowej wywierają jedynie umiarkowany wpływ na związane z wiekiem zmniejszenie zużycia glukozy, co poparto w dwojaki sposób. W wyniku analizy wielokrotnej regresji trzewna tkanka tłuszczowa okazała się jedynym czynnikiem wpływającym na insulinowrażliwość, jednakże odpowia-

dającym tylko za 12% zmienności. Innymi słowy, trzewna tkanka tłuszczowa w niewielkim stopniu wpływa na zmienność insulinowrażliwości w populacji osób bez otyłości, podczas gdy 88% przypadków zmienności dotąd nie wyjaśniono. Ponadto w analizie statystycznej uwzględniono różnice w trzewnej tkance tłuszczowej występujące między grupami, aby sprawdzić, czy mogą zniwelować wpływ wieku na insulinowrażliwość w grupie najstarszych kobiet (grupa 4). Okazało się, że po uwzględnieniu związanych z wiekiem różnic w trzewnej tkance tłuszczowej, różnice w stopniu zużycia glukozy między grupami wykazywały tendencje do zmniejszania, jednak nadal utrzymywała się niska insulinowrażliwość w grupie najstarszych kobiet (grupa 4, 61–78 lat).

Wzięto również pod uwagę hipotezę zakładającą, że pogorszenie, zależnej od wieku, maksymalnej wydolności tlenowej (VO_{2max}) może być czynnikiem kształtującym wrażliwość na insulinę. Uzyskane dane potwierdzają dobrze znane, związane z wiekiem, zjawisko pogorszenia wydolności tlenowej (tab. 1). Mimo to, VO_{2max} nie była niezależnym predyktorem związanych z wiekiem zmian w insulinowrażliwości. Oznacza to, że, niezależnie od podejścia statystycznego, VO_{2max} nie wpływała na zmienność insulinowrażliwości między grupami. Autorzy nie byli zaskoczeni tą obserwacją, gdyż inni badacze również negują niezależny wpływ VO_{2max} na zmiany w insulinowrażliwości [23]. Ponadto, udowodniono, że mimo wzrostu VO_{2max} i insulinowrażliwości, osiągniętych dzięki ćwiczeniom fizycznym, obserwowane zmiany tych parametrów nie wykazują wzajemnej zależności [30]. Podobnie, na podstawie kwestionariuszy, nie stwierdzono żadnego niezależnego wpływu aktywnego wypoczynku na zużycie glukozy.

Pomimo licznych dowodów potwierdzających związek między akumulacją trzewnej tkanki tłuszczowej a insulinowrażliwością [15, 23, 38], niniejsze badanie, przynajmniej w odniesieniu do kobiet bez otyłości, wskazuje, że wpływ ten może być jedynie umiarkowany. Jest również możliwe, że zakres różnic powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej w badanych grupach był zbyt mały, aby wpłynąć na insulinowrażliwość. Wcześniej sugerowano [39], że powierzchnia 130 cm² jest minimalną, która może negatywnie wpłynąć na insulinowrażliwość. Jediną grupą, która osiągnęła ten próg, były najstarsze kobiety (grupa 4, 61–78 lat). Obserwowano u nich najniższą insulinowrażliwość. Podsumowując, związek między trzewną tkanką tłuszczową a insuliną w populacji osób bez otyłości jest słabiej wyrażony w porównaniu z populacją pacjentów otyłych [15].

Zgodnie z oczekiwaniami, stwierdzono związane z wiekiem pogorszenie profilu lipidowego. Stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL zwiększało się w kolejnych grupach wiekowych (odpowiednio: 31, 16 i 15%). Nie stwierdzono wyraźnego wpływu wieku na stężenie cholesterolu frakcji HDL czy stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL, co obserwowano we wcześniejszych badaniach [40–42]. Mimo braku zależnych od wieku różnic w stężeniu cholesterolu frakcji HDL, tendencja do wzrostu stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, potwierdza niekorzystny wpływ wieku na profil lipidowy. Potwierdzają to także inne badania [41, 42]. Należy podkreślić, że związane z wiekiem zmiany w profilu lipidowym były umiarkowane, niewymagające leczenia farmakologicznego [43]. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że kryteria włączenia do niniejszego badania doprowadziły do wyselekcjonowania zdrowej populacji.

Kolejnym celem badania było sprawdzenie, czy rozmieszczenie tkanki tłuszczowej ma wpływ na związane z wiekiem zmiany w profilu lipidowym. Uwzględnienie w analizie statystycznej trzewnej tkanki tłuszczowej doprowadziło do zniesienia różnic w profilu lipidowym między różnymi grupami wiekowymi. Zatem akumulacja trzewnej tkanki tłuszczowej jest ważnym komponentem niekorzystnych zmian w profilu lipidowym występujących w przebiegu starzenia. Otrzymane wyniki są zgodne z uzyskanymi przez innych badaczy [8, 21, 38]. Sugeruje się, że to anatomiczna lokalizacja trzewnej tkanki tłuszczowej powoduje jej niekorzystny wpływ na stężenie lipidów. Tkanina tłuszczowa zlokalizowana wewnątrz jamy brzusznej (trzewna tkanka tłuszczowa) wydziela znaczne ilości kwasów tłuszczowych do krążenia wrotnego, co z kolei upośledza metabolizm wątroby [44]. Zwiększony napływ kwasów tłuszczowych do wątroby skutkuje zmniejszonym klirensiem insuliny [45, 46], zwiększoną produkcją lipoprotein bogatych w triglicerydy (VLDL) oraz produkcją glukozy przez wątrobę [47]. Oprócz trzewnej tkanki tłuszczowej tylko głęboka podskórna tkanka tłuszczowa niwelowała wpływ wieku na stężenie lipidów w osoczu. Wyniki badania potwierdzają istotną rolę trzewnej tkanki tłuszczowej i głębokiej podskórnej tkanki tłuszczowej jako modulatorów związanych z wiekiem zmian w stężeniu lipidów. Prawdopodobnie zawartość głębokiej podskórnej tkanki tłuszczowej może być najważniejszym czynnikiem korelującym zmiany w profilu lipidowym z wiekiem.

Należy wspomnieć o kilku ograniczeniach wynikających z niniejszego badania. Ze względu na jego

przekrojowy charakter nie można określić związków przyczynowych. Dodatkowo, kobiety biorące udział w badaniu były zdrowymi ochotniczkami, bez cukrzycy i otyłości. Nie wyjaśniono zatem, czy wyniki niniejszego badania można odnieść do populacji kobiet otyłych, wykazujących insulinooporność/nietolerancję glukozy, bądź na inne grupy etniczne. Jest oczywiste, że konieczne są badania długofalowe, w celu potwierdzenia wyników u kobiet z czynnikami ryzyka rozwoju choroby.

Podsumowując: 1) Wraz z wiekiem zwiększa się powierzchnia trzewnej tkanki tłuszczowej, podczas gdy zmniejszenie insulinooporności obserwuje się tylko u kobiet starszych; 2) Związane z wiekiem różnice w trzewnej tkance tłuszczowej tylko w niewielkim stopniu są odpowiedzialne za spadek insulinooporności u kobiet bez otyłości; 3) Niepożądane zmiany profilu lipidowego są silnie związane z zależnym od wieku przyrostem trzewnej tkanki tłuszczowej.

Podziękowania

Badanie przeprowadzono dzięki grantom przyznawanym przez *Department of Defense* (DE 950226 i R01-AG13978), GCRC z *University of Vermont* (RR-00109), *American Federation of Aging Research* (GCRC-CAP 32S2 i R29 AG151121) i grantowi stypendialnemu *American Heart Association* (dla A.T.)

Autorzy pragną podziękować Denise De-Falco-McGeen, RNC, NP za opiekę kliniczną nad ochotniczkami, a także chcą wyrazić wdzięczność wszystkim uczestniczkom badania.

PIŚMIENNICTWO

1. Vague J.: Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Presse Medicale* 1947; 30: 339–340.
2. Kissebah A.H., Krakower G.R.: Regional adiposity and morbidity. *Physiol. Rev.* 1994; 74: 761–811.
3. Lapidus L., Bengtsson C., Larsson B., Pennert K., Rybo E., Sjöström L.: Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br. Med. J.* 1984; 289: 1257–1261.
4. Ohlson L.O., Larsson B., Svarsdudd K. i wsp.: The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years follow-up of the participants of the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34: 1055–1058.
5. Despres J.P., Moorjani S., Lupien P.J., Tremblay A., Nadeau A., Bouchard C.: Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497–511.
6. Folsom A.R., Kaye S.A., Sellers T.A. i wsp.: Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993; 269: 483–487.
7. Ostlund R.E., Staten M., Kohrt W.M., Schultz J., Malley M.: The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level and glucose intolerance as independent predictors of the HDL₂ cholesterol in older adults. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 229–234.

8. 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.
9. Evans D.J., Hoffman R.G., Kalkoff R.K., Kissebah A.H.: Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. *Metabolism* 1984; 33: 68–75.
10. Ashwell M., Cole T.J., Dixon A.K.: Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br. J. Med.* 1985; 290: 1692–1694.
11. Borkan G.A., Gerzof S.G., Robbins A.H., Hulst D.E., Silbert C.K., Silbert J.E.: Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *Am. J. Clin. Nutr.* 1982; 36: 172–177.
12. Baumgartner R.N., Heymsfield S.B., Roche A.F., Bernardino M.: Abdominal composition quantified by computed tomography. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988; 48: 936–945.
13. Obisesan T.O., Toth M.J., Ades P.A., Poehlman E.T.: Central markers of body fat distribution are important predictors of plasma lipids in elderly men and women. *Exptl. Gerontol.* 1997; 32: 643–651.
14. Fonong T., Toth M.J., Ades P.A., Katzell L.I., Calles-Escandon J., Poehlman E.T.: Relationship between physical activity and HDL-cholesterol in healthy older men and women: a cross-sectional and exercise intervention study. *Atherosclerosis* 1996; 127: 177–183.
15. Brochu M., Starling R.D., Tchernof A., Matthews D.E., Garcia-Rubi E., Poehlman E.T.: Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2378–2384.
16. Abate N., Abhimanyu G., 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.
17. Tchernof A., Starling R.D., Turner A. i wsp.: Impaired capacity to lose visceral adipose tissue during weight reduction in obese postmenopausal women with the Trp64Arg β_3 -adrenoceptor gene variant. *Diabetes* 2000; 49: 1709–1713.
18. Enzi G., Gasparo M., Biondetti P.R., Fiore D., Semisa M., Zurlo F.: Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 44: 739–746.
19. Borkan G.A., Hulst D.E., Gerzof S.G.: Comparison of body composition in middle-aged and elderly males using computed tomography. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1985; 66: 289–295.
20. Borkan G.A., Hulst D.E., Gerzof S.G., Robbins A.H., Silbert C.K.: Age changes in body composition revealed by computed tomography. *J. Gerontol.* 1983; 38: 673–677.
21. Lemieux S., Prud'homme D., Moorjani S., Tremblay A., Bouchard C., Lupien P.J.: Do elevated levels of abdominal visceral adipose tissue contribute to age-related differences in plasma lipoprotein concentrations in men? *Atherosclerosis* 1995; 118: 155–164.
22. Coon P.J., Rogus E.M., Drinkwater D., Muller D.C., Goldberg A.P.: Role of body fat distribution in the decline in insulin sensitivity and glucose tolerance with age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 1125–1132.
23. Kohrt W.M., Kirwan J.P., Staten M.A., Bourey R.E., King D.S., Holloszy J.O.: Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes* 1993; 42: 273–281.
24. Spayd R.W., Bruschi B., Burdick B.A. i wsp.: Multilayer film elements for clinical analysis: applications to representative chemical determinations. *Clin. Chem.* 1978; 24: 1348–1350.
25. Allain C.C., Poon L.S., Chan C.S.G., Richmond W., Fu P.C.: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.* 1974; 20: 470–475.
26. Finley P.R., Shifman R.B., Williams R.J., Licht D.A.: Cholesterol in high-density lipoproteins: use of Mg²⁺ dextran sulfate in its enzymatic measurement. *Clin. Chem.* 1978; 24: 931–933.
27. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifugation. *Clin. Chem.* 1972; 18: 499–502.
28. Toth M.J., Goran M.I., Ades P.A., Howard D.B., Poehlman E.T.: Examination of data normalization procedures for expressing peak VO₂ data. *J. Appl. Physiol.* 1993; 93: 2288–2292.
29. Taylor H.L., Jacobs D.R., Schucker B., Knudson J., Leon A.S., Debacker G.: A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J. Chron. Dis.* 1978; 31: 741–755.
30. Poehlman E.T., Dvorak R.V., DeNino W.F., Brochu M., Ades P.A.: Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: a controlled randomized trial. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2000; 85: 2463–2468.
31. Tchernof A., Starling R.D., Walston J.D. i wsp.: Obesity related phenotypes and the β -3 adrenoceptor gene variant in postmenopausal women. *Diabetes* 1999; 48: 1425–1428.
32. Defronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979; 237: E214–E233.
33. Lemieux S., Prud'homme D., Tremblay A., Bouchard C., Despres J.P.: Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *Int. J. Obes.* 1996; 20: 618–624.
34. Defronzo R.A.: Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 1979; 28: 1095–1101.
35. Spence J.W.: Some observations on sugar tolerance with special reference to variations found at different ages. *Q. J. Med.* 1920; 14: 314–326.
36. Andres R.: Aging and diabetes. *Med. Clin. N. A.* 1971; 55: 835–845.
37. Ferrannini E., Vichi S., Beck-Nielsen H., Laakso M., Paolisso G., Smith U., European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Insulin action and age. *Diabetes* 1996; 45: 947–953.
38. Bjorntorp P.: Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition* 1997; 13: 795–803.
39. Despres 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.
40. Despres J.P., Ferland M., Moorjani S. i wsp.: Role of hepatic-triglyceride lipase activity in the association between intra-abdominal fat and plasma HDL cholesterol in obese women. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 485–492.
41. Dedonder-Decoopman E., Fievet-Desreumaux C., Campos E. i wsp.: Plasma levels of VLDL + LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and apoproteins B and A-I in a healthy population: influence of several risk factors. *Atherosclerosis* 1980; 37: 559–568.
42. Abbott R.D., Garrison R.J., Wilson P.W., Epstein F.H., Castelli W.P., Feinleib M., LaRue C.: Joint distribution of lipoprotein cholesterol classes: The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 260–272.
43. Rifkind B.M., Segal P.: Lipid Research Clinics Program reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia. *JAMA* 1983; 250: 1869–1872.
44. Bjorntorp P.: "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 493–496.
45. Hennes M.M., Shrago E., Kissebah A.H.: Receptor and postreceptor effects of free fatty acids (FFA) on hepatocyte insulin dynamics. *Int. J. Obes.* 1990; 14: 831–841.
46. Svedberg J., Bjorntorp P., Smith V., Lonroth P.: FFA inhibition of insulin binding, degradation, and action in isolated hepatocytes. *Diabetes* 1990; 39: 570–574.
47. Fanelli C., Calderone S., Epifano L. i wsp.: Demonstration of a critical role for free fatty acids in mediating counter-regulatory stimulation of gluconeogenesis and suppression of glucose utilization in humans. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 1617–1622.