

INSTYTUT MEDYCYNY DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ  
im MIROŚŁAWA MOSSAKOWSKIEGO  
POLSKA AKADEMIA NAUK

ANDRZEJ W. ZIEMBA

**CZYNNIKI KSZTAŁTUJĄCE  
TOLERANCJĘ GLUKOZY I JEJ  
CIEPŁOTWÓRCZE DZIAŁANIE**

(rozprawa habilitacyjna)



LS 265

H 4019



WARSZAWA 2005

<http://rcin.org.pl>



LS 265

dublet

Wydawnictwo Instytutu  
Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN  
ul. Pawińskiego 5  
02-106 Warszawa

ISBN 83-908527-6-4

<http://rcin.org.pl>

## Spis treści

<b>Używane skróty</b>	4
<b>Wstęp</b>	5
<b>I. Udział węglowodanów w gospodarce energetycznej organizmu</b>	5
Znaczenie węglowodanów w organizmie	5
Przemiany glukozy w organizmie	6
Mechanizm glukostatyczny	10
Zaburzenia tolerancji węglowodanów	15
<b>II Wydatek energetyczny organizmu</b>	22
Metody pomiaru wydatku energetycznego	22
Podstawowa (PPM) i spoczynkowa (SPM) przemiana materii	24
Czynniki kształtujące spoczynkową przemianę materii	25
Termogeneza poposiłkowa (TPP).	30
<b>Podsumowanie</b>	42
<b>Cel pracy</b>	43
<b>Material i metody</b>	44
<b>Wyniki</b>	50
<b>Seria I.</b> Zmiany badanych wskaźników u mężczyzn i kobiet podczas testu tolerancji glukozy (OGTT).	50
<b>Seria II.</b> Ocena tolerancji glukozy i jej termogenego działania oraz zmian metabolicznych i neurohormonalnych wywołanych doustnym obciążeniem glukozą u kobiet w różnym wieku o zbliżonych wskaźniku masy ciała.	69
<b>Seria III.</b> Porównanie wybranych reakcji metabolicznych i neurohormonalnych na doustne obciążenie glukozą u dziewcząt prowadzących siedzący tryb życia i uczennic szkoły baletowej.	72
<b>Seria IV.</b> Wpływ redukcji masy ciała na zmiany wybranych wskaźników metabolicznych i hormonalnych u kobiet w średnim wieku.	75
<b>Dyskusja</b>	77
Zależności między płcią, wiekiem, masą ciała a podstawowymi wartościami mierzonych wskaźników	78
Tolerancja glukozy i czynniki ją kształtujące	82
Ciepłotwórczy efekt glukozy (TEG)	91
<b>Podsumowanie wyników</b>	104
<b>Wnioski</b>	106
<b>Streszczenie</b>	108
<b>Piśmiennictwo</b>	118

## Używane skróty

**A** – adrenalina

**ADP** – adenozyndifosforan

**A-0** - podstawowe stężenie adrenaliny w osoczu

**Amax** – maksymalne stężenie adrenaliny w osoczu osiągnięte podczas OGTT

**AMP** – adenozymonofosforan

**ATP** – adenozyotrifosforan

**BTT** – brązowa tkanka tłuszczowa

**BG-0** – podstawowe stężenie glukozy we krwi (na czczo)

**BGauc** – pole pod krzywą zmian stężenia glukozy we krwi po jej podaniu w teście OGTT

**BGauc/IRI auc** – stosunek pomiędzy BGauc i IRIauc podczas testu OGTT

**BMI** – Wskaźnik Masy Ciała (Body Mass Index)

**E** - wydatek energetyczny

**G-6-P** – glukoza- 6- fosforan

**GLUT 1-7** – nośniki glukozy

**HOMA** – wskaźnik insulinooporności

**IGF-1** – czynnik wzrostu insulinopodobny

**IRI-0** – podstawowe stężenie insuliny w osoczu (na czczo)

**IRIauc** – pole pod krzywą zmian insuliny we krwi po podaniu glukozy w OGTT

**FFM** – beztłuszczowa masa ciała

**NA-0** – podstawowe stężenie noradrenaliny w osoczu (na czczo)

**NADPH** – fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego

**NAmax** – maksymalne stężenie adrenaliny w osoczu osiągnięte podczas OGTT

**NIDDM** - cukrzyca nie zależna od insuliny

**OGTT** – test tolerancji glukozy po jej doustnym podaniu

**PPM** - podstawowa przemiana materii

**RQ** – współczynnik oddechowy

**SPM** – spoczynkowa przemiana materii

**SPM/MC** – spoczynkowa przemiana materii w przeliczeniu na kg masy ciała

**SPM/FFM** – spoczynkowa przemiana materii w przeliczeniu na beztłuszczową masę ciała

**TEG** – termogeny efekt glukozy liczony jako pole pod krzywą po podaniu glukozy

**TL%** - procentowa zawartość tłuszczu w organizmie

**TPP** - termogeneza po posiłku

**VO<sub>2</sub>**, – pobieranie tlenu

**VO<sub>2</sub>max** – maksymalne pobieranie tlenu (pułap tlenowy)

**WHR** - stosunek obwodu talii do bioder

**WKT** – wolne kwasy tłuszczowe



## WSTĘP

### I. Udział węglowodanów w gospodarce energetycznej organizmu

#### Znaczenie węglowodanów w organizmie

Węglowodany wraz z białkami i tłuszczami stanowią podstawowy składnik diety, niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Występują one głównie w produktach spożywczych pochodzenia roślinnego. Z biochemicznego punktu widzenia węglowodany dzielą się na:

1. Monosacharydy, czyli cukry proste: pentozy (ryboza, arabinoza, ksyloza) oraz heksozy (glukoza, fruktoza, galaktoza i mannoza).
2. Cukry złożone, w tym disacharydy (sacharoza, laktoza i maltoza), oligosacharydy (rafinoza, stachioza) oraz polisacharydy (glikogen, skrobia, celuloza, hemiceluloza, pektyny, glukany, gумы).

Głównym źródłem węglowodanów w organizmie człowieka jest pożywienie, chociaż mogą być one wytwarzane na drodze glukoneogenezy, z substratów niewęglowodanowych, np. aminokwasów. W przewodzie pokarmowym przyswajalne cukry złożone podlegają rozkładowi na cukry proste, które przechodzą do krwi. Cukry nieprzyswajalne, wchodzące w skład pożywienia jako tzw. włókna pokarmowe (celuloza, pektyny), podlegają fermentacji w jelicie grubym. Mają one ważne znaczenie jako składnik diety, ponieważ wpływają na funkcję przewodu pokarmowego.

Zalecana zawartość węglowodanów w prawidłowo skomponowanej diecie powinna pokrywać 50-65% dziennego zapotrzebowania energetycznego organizmu (reszta – 10-15% energii z białek i 25-30% z lipidów). Niektórzy autorzy sugerują nawet, że udział węglowodanów w pokrywaniu zapotrzebowania energetycznego może sięgać 70%, kosztem energii pochodzącej z tłuszczów (Ziemiański i wsp., 1998).

Potwierdzeniem wysokiego zapotrzebowania na węglowodany jest ich znaczenie biologiczne. Są one nie tylko podstawowym źródłem energii dla organizmu człowieka, ale potrzebne są do przebiegu licznych ważnych szlaków metabolicznych. Na podkreślenie zasługuje między innymi cykl pentozowy, będący jedną z dróg utleniania glukozy, który ma fundamentalne znaczenie w metabolizmie jako źródło czynników redukujących do wytwarzania NADPH, oraz jako mecha-

nizm syntezy i dostarczania pentoz, m.in. rybozy. Związek ten jest składnikiem kwasów rybonukleinowych, witaminy B12, ATP, ADP, AMP i in. Węglowodany wchodzą też w skład glikoproteidów – będących składnikami niektórych hormonów, cytokin i in. Glukoza jest również niezbędna do estryfikacji kwasów tłuszczowych.

Energia otrzymana na drodze utleniania glukozy jest wykorzystywana do wszystkich innych procesów biologicznych, nawet w komórkach nie posiadających mitochondriów (np. w krwinkach czerwonych). Przykładem ilustrującym znaczenie glukozy w procesach energetycznych jest fakt, że niedostateczne zaopatrzenie mózgu w glukozę, które jest skutkiem obniżenia jej stężenia we krwi poniżej 50 mg/dl, może prowadzić do zaburzeń czynności kory mózgowej, wywołując nawet utratę świadomości (śpiączkę hipoglikemiczną). Zaznaczyć jednak należy, że w sytuacjach niedostatecznego zaopatrzenia organizmu w węglowodany (np. w głodzie) ośrodkowy układ nerwowy może wykorzystywać energię pochodzącą ze związków ketonowych.

Wśród węglowodanów występujących w organizmie człowieka największe znaczenie ma glukoza i zbudowany z cząsteczek glukozy wielocukier - glikogen. Wprawdzie z jelita wchłaniane są również inne cukry proste (fruktoza i galaktoza), lecz i one w wątrobie ulegają przemianie w glukozę. Wielkość zasobów węglowodanów w organizmie człowieka jest niewielka. Zasoby węglowodanów w postaci glikogenu wątrobowego wynoszą na czczo 60-90 g, natomiast w mięśniach szkieletowych 400-600 g. Ponadto istnieje jeszcze pula wolnej glukozy w płynie zewnątrzkomórkowym i w komórkach wątroby, która wynosi około 20 g.

## **Przemiany glukozy w organizmie**

### **Rozpad glikogenu i inne źródła glukozy**

Transport glukozy do komórek odbywa się na drodze przemieszczania cząsteczek zgodnie z gradientem stężeń, na drodze dyfuzji ułatwionej za pomocą nośników białkowych. Podstawowym nośnikiem w większości komórek, a szczególnie w śródbłonku naczyń, mózgu i w erytrocytach jest białko GLUT-1, natomiast w komórkach mięśni szkieletowych, tkanki tłuszczowej i mięśnia sercowego GLUT-4. W przenoszeniu glukozy przez błonę komórkową hepatocytów wątroby uczestniczą GLUT-2 i GLUT-7. GLUT-2 jest również nośnikiem glukozy do komórek nabłonka jelita cienkiego i komórek  $\beta$

wysp trzustki, a GLUT-3 do komórek łożyska i neuronów. Synteza tych nośników w różnych komórkach i ich transport z aparatu Golgiego do błony komórkowej kontrolowane są przez różne czynniki, z których najważniejszym jest insulina.

W komórkach glukoza natychmiast ulega fosforylacji. W reakcji tej powstaje glukoza-6-fosforan (G-6-P). W większości tkanek brak jest enzymu glukoza-6-fosfatazy. Proces fosforylacji jest więc praktycznie nieodwracalny, a stężenie glukozy w komórkach jest bardzo niskie. Glukoza-6-fosforan podlega utlenianiu lub jest wykorzystywany do syntezy glikogenu. W wątrobie, dzięki obecności glukoza-6-fosfatazy, G-6-P powstający z glukozy dostarczanej z krwi, uwalniany z glikogenu lub syntetyzowany z innych substratów może podlegać rozkładowi, w wyniku czego uwalniana jest glukoza. Z tego względu zawartość glukozy w komórkach wątroby jest zbliżona lub wyższa niż jej stężenie we krwi.

Puła wolnej glukozy w przestrzeni pozakomórkowej uzupełniana jest przez wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego, uwalnianie jej z glikogenu wątrobowego i wytwarzanie z substratów niewęglowodanowych głównie w wątrobie i nerkach.

Pomiędzy zasobami glikogenu w wątrobie a pulą wolnej glukozy zachodzi bezpośrednia wymiana, polegająca z jednej strony na tworzeniu glikogenu na drodze glikogenezy, z drugiej zaś na rozpadzie glikogenu w procesie glikogenolizy. Ten ostatni proces katalizowany jest przez fosforylazę, występującą w dwóch formach – mniej aktywnej formie b (P1b) i bardziej aktywnej, ufosforylowanej formie a (P1a). Dobrze poznane są trzy mechanizmy kontrolujące tempo glikogenolizy: (1) hamowanie aktywności P1b przez G-6-P, co oznacza, że rozkład glikogenu uzależniony jest od tempa glikolizy, będącej pierwszym etapem utleniania G-6-P, (2) aktywacja przez jony  $Ca^{+2}$  kinazy P1b, która katalizuje przemianę P1b w P1a, i wreszcie (3) uczynnienie kinazy P1b przez kinazę kinazy P1b, której aktywność zależy od cAMP -przekaznika odpowiedzialnego za działanie m.in. takich hormonów jak aminy katecholowe lub glukagon.

Jak już wspomniano, zasoby glikogenu wątrobowego stanowią główny rezerwuar glukozy w organizmie, natomiast glikogen mięśniowy służy jako materiał energetyczny, wykorzystywany podczas wysiłku fizycznego. Może on jednak stanowić istotne, pośrednie źródło



glukozy, ulegając pod wpływem fosforylasy rozkładowi do glukozo-1-fosforanu, który podlega przemianie w G-6-P, a następnie w procesie glikolizy w pirogronian, mleczan lub alaninę. Te trzy związki transportowane są do wątroby, gdzie ulegają przekształceniu w procesie glukoneogenezy w glukozę lub w procesie glikogenezy w glikogen. Również inne aminokwasy oraz glicerol, uwalniane podczas hydrolizy tłuszczów, mogą ulegać przemianie w glukozę.

### **Utlenianie węglowodanów jako źródło energii**

Ilość energii wyzwolonej w procesie utleniania węglowodanów w przeliczeniu na ich masę (17 kJ/g) jest mniejsza niż, w przypadku utleniania tłuszczów (39 kJ/g), węglowodany są jednak bardziej “dostępnym” źródłem energii niż tłuszcze i białka, ponieważ proces glikolizy zachodzi w cytoplazmie komórek i nie wymaga obecności tlenu. W procesie tym dochodzi do syntezy 2 moli ATP na 1 mol glukozy (lub 3 moli ATP w przeliczeniu na jednostkę glukozylową glikogenu). W warunkach beztlenowych pirogronian, będący produktem glikolizy, podlega redukcji do mleczanu. W warunkach tlenowych pirogronian przekształcany jest w mitochondriach w acetylo-koenzym A i wprowadzany do cyklu Krebsa. Ostatecznym produktem utleniania jest  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . Dzięki sprzężeniu utleniania z fosforylacją ADP, całkowite utlenianie 1 mola glukozy dostarcza 36 moli ATP.

### **Wykorzystanie węglowodanów w spoczynku**

W spoczynku, rano na czczo, głównym źródłem glukozy jest wątroba, która dostarcza ją do krwioobiegu zarówno poprzez rozpad glikogenu, jak i na drodze glukoneogenezy. Jak się szacuje, około 75% glukozy pochodzi z rozpadu glikogenu wątrobowego, pozostałe 25% jest produktem glukoneogenezy. Uwalnianie glukozy z wątroby pokrywa zapotrzebowanie tkanek, których metabolizm wymaga stałego dostarczania glukozy np. tkanek układu nerwowego lub krwinek czerwonych. Około 50% wytwarzanej glukozy zużywa mózg. W tym czasie mięśnie szkieletowe czerpią energię głównie z utleniania wolnych kwasów tłuszczowych lub glikogenu mięśniowego. Stosunkowo duża ilość glukozy (4-10%) wychwytywana jest przez tkankę tłuszczową, gdzie wykorzystywana jest w estryfikacji wolnych kwasów tłuszczowych.

Dla pełniejszego opisu wykorzystania glukozy po spożyciu standardowego posiłku Woerle i wsp. (2003) zastosowali metodę z użyciem



znakowanej wody. Badacze ci wykazali, że w ciągu 6 godzin po spożyciu posiłku (50% węglowodanów, 30% tłuszczów i 20% białek), glikoliza jest głównym procesem odpowiedzialnym za wykorzystanie około 60% całkowitej glukozy. Nieco mniej glukozy jest utleniane i tworzy się glikogen (około 45%), natomiast większość glikogenu powstaje w procesach bezpośrednich (około 73%).

Jak wspomniano wyżej w prawidłowo skomponowanej diecie, węglowodany powinny pokrywać około 50-65% całkowitego zapotrzebowania energetycznego. Biorąc pod uwagę, że wartość energetyczna 1 g węglowodanów wynosi 17,2 kJ (4,1 kcal) dobowe spożycie glukozy powinno osiągać około 200 – 250 g. Po spożyciu posiłku wątroba przestaje być głównym źródłem glukozy i wtedy około 75% glukozy we krwi pochodzi bezpośrednio z przewodu pokarmowego (Dinneen, 1997). Podkreślić należy, że jedynie około 10% z tej ilości jest bezpośrednio wykorzystywane do syntezy glikogenu wątrobowego. Pozostała część podlega przemianie w wątrobie i innych tkankach w związki trójwęglowe (pirogronian, mleczan, alanina), z których glikogen jest syntetyzowany w procesie glukoneogenezy. Procesy te są główną przyczyną zwiększenia tempa przemiany materii w okresie po-posiłkowym co nazywamy termogenezą poposiłkową. (Firth i wsp., 1986).

Tempo wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego wynosi około 50 g/godz. Podwyższenie jej stężenia we krwi prowadzi do stymulacji wydzielania insuliny i hamowania wydzielania glukagonu. W konsekwencji tego procesu po 2-3 godz. od spożycia posiłku, stężenie glukozy we krwi obniża się do poziomu stwierdzanego przed spożyciem posiłku.

Około połowa glukozy dostarczonej z posiłkiem ulega wychwytowi przez mięśnie szkieletowe, w których ulega wykorzystaniu na trzech możliwych drogach: 1) przemianie w mleczan lub alaninę, 2) całkowitego utlenienia, oraz 3) w zależności od wielkości zasobów glikogenowych - przemianie do glikogenu. Ten ostatni proces ma szczególnie duże znaczenie w odbudowywaniu zasobów glikogenowych po wyczerpującym wysiłku fizycznym.

W okresie poposiłkowym endogenne procesy wytwarzania glukozy są zahamowane, co przy utrzymywaniu się tego stanu przez zbyt długi okres prowadzi do przejściowego obniżenia stężenia glukozy we krwi.

## Wykorzystanie węglowodanów podczas wysiłku

Udział glukozy i pozostałych substratów energetycznych podczas wysiłku zależy od rodzaju wysiłku oraz intensywności i czasu jego trwania. Na początku każdego wysiłku dynamicznego wykorzystywana jest energia, pochodząca z rozpadu glikogenu mięśniowego i glukozy wychwytywanej przez mięśnie z krwi. Wykorzystanie glukozy jest najwyższe (do 60%) podczas wysiłków o intensywności umiarkowanej, pomiędzy 30-60% maksymalnego pobierania tlenu ( $VO_{2max}$ ). Podczas lżejszych, dłużej trwających wysiłków wykorzystanie węglowodanów stopniowo zmniejsza się, kosztem zwiększonego udziału wolnych kwasów tłuszczowych (WKT). Długotrwały i ciężki wysiłek fizyczny, mimo nasilenia glukoneogenezy, może doprowadzić do hipoglikemii i niemal całkowitego wyczerpania zasobów glikogenu z pracujących mięśni.

### Mechanizm glukostatyczny

Ilość glukozy dostarczanej z przewodu pokarmowego do krwi zależy od ilości, składu i częstości spożywanych posiłków. Z drugiej strony zapotrzebowanie energetyczne tkanek i narządów jest zmienne. Pomimo tego stężenie glukozy we krwi zdrowego człowieka utrzymywane jest w stosunkowo wąskich granicach na poziomie około 4,5 - 9,0 mmol/l (81 - 162 mg/dl). Mechanizmy zapobiegające obniżaniu się stężenia glukozy we krwi jak i jej nadmiernemu wzrostowi mają niezwykle ważne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jak wspomniano obniżenie stężenia glukozy we krwi poniżej 2,5-3,5 mmol/l (45-63 mg/dl) czyli hipoglikemia prowadzi do dramatycznych zakłóceń w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. U ludzi zdrowych zdarza się to rzadko, natomiast u pacjentów z cukrzycą, leczonych egzogenną insuliną lub doustnymi lekami stymulującymi wydzielanie insuliny, hipoglikemia może stanowić zagrożenie dla życia. Hiperglikemia nie wywołuje bezpośredniego zagrożenia, uważana jest jednak za czynnik ryzyka uszkodzenia naczyń krwionośnych (Esposito i Giugliano, 2002) oraz zaburzeń wydzielania insuliny i wrażliwości tkanek na ten hormon (Rossetti, 1995). Długo utrzymująca się hiperglikemia prowadzi do nieenzymatycznej glikozytacji wielu białek zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych, akumulacji sorbitolu (na szlaku aldozo-reduktazy), aktywacji izoform kinazy białkowej C, redukcji

wytwarzania tlenu azotu oraz generacji wolnych rodników tlenowych. Zmiany te określane są mianem toksycznego działania glukozy.

Mechanizmy regulujące stężenie glukozy we krwi i przystosowujące tempo wytwarzania glukozy do tempa jej wykorzystania przez tkanki, działają na poziomie substratowym, hormonalnym i nerwowym.

### **Substratowy mechanizm regulacji stężenia glukozy we krwi**

Zasadą działania mechanizmu substratowego jest bezpośrednia kontrola przemian glukozy w tkankach, zależna od jej dopływu do komórek lub dostępności innych substratów. W komórkach tkanek, w których transport glukozy przez błonę jest niezależny od insuliny, np. w hepatocytach, istnieje układ autoregulacyjny polegający na zmianach w tempie syntezy lub rozpadu glikogenu, w zależności od stężenia glukozy we krwi dopływającej do wątroby. Istotne znaczenie w kontroli metabolizmu tego narządu ma też dopływ substratów glukoneogenezy, wpływający na tempo wytwarzania glukozy *de novo*. W przypadku głodu głównym substratem wykorzystywanym w tym procesie jest alanina, zaś w czasie wysiłku fizycznego – mleczan.

Ważnym elementem w zapobieganiu obniżeniu się stężenia glukozy we krwi jest hamowanie jej zużycia przez wolne kwasy tłuszczowe (WKT). Mechanizm ten, zwany cyklem Randle'a, polega na hamowaniu glikolizy i glikogenolizy przez zwiększony dopływ WKT do komórek i ich utlenianie (Randle i wsp., 1963).

### **Hormonalna regulacja stężenia glukozy we krwi**

Najważniejszym hormonem **obniżającym stężenie glukozy we krwi** jest insulina. Działanie insuliny w wątrobie sprowadza się głównie do stymulacji syntezy glikogenu i hamowania glukoneogenezy. W mięśniach i tkance tłuszczowej insulina wpływa natomiast na białka transportujące glukozę przez błony komórkowe, stymulując wychwyt glukozy przez te tkanki, a także pobudzając utlenianie glukozy i syntezę glikogenu (Kelley i wsp. 1988). Pośrednie działanie insuliny na wychwyt, utlenianie i wielkość zasobów glikogenu polega na jej wpływie hamującym tempo lipolizy i utleniania tłuszczów (Randle i wsp., 1963; Roden i wsp., 1996). Tkanka tłuszczowa jest bardziej wrażliwa na działanie insuliny niż mięśnie, a wzrost zużycia glukozy przez mięśnie pod wpływem insuliny jest w znacznym stopniu związany z hamowaniem dopływu kwasów tłuszczowych. W nowszych badaniach zwraca się



uwagę na znaczenie modyfikacji uwalniania i wychwytu samej glukozy. Pojawia się jeszcze bliżej niesprecyzowany termin “efektywności glukozy” dla opisu elementu homeostazy glukozy zależnego od stężeń glukozy i insuliny (Alzaid i wsp., 1994; Basu i wsp., 1997).

Wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$  wysp Langerhansa w trzustce zależy od wielu czynników, włączając w to samą glukozę, aminokwasy, WKT, acetylocholinę wydzielaną przez zakończenia włókien nerwu błędnego unerwiającego trzustkę oraz hormony przewodu pokarmowego m.in. żołądkowy peptyd hamujący. Hormonem hamującym czynność komórek  $\beta$  wysp trzustkowych jest somatostatyna wydzielana w samej trzustce (komórki  $\delta$  wysp trzustki), w mózgu i w przewodzie pokarmowym.

Równocześnie ze wzrostem stężenia glukozy i insuliny we krwi następuje obniżenie poziomu glukagonu. Może to być wyrazem parakrynnego wpływu insuliny na komórki  $\alpha$  trzustki wydzielające glukagon (Stagner i Samols, 1992), który jest najsilniejszym bodźcem stymulującym wydzielanie insuliny. Hamujący wpływ na wydzielanie glukagonu wywierają aminy katecholowe (poprzez receptory  $\alpha$  - adrenergiczne), somatostatyna, neurotensyna i neuropeptyd – galanina. Posiłek powoduje wzrost wydzielania insuliny. Reakcja ta składa się z dwóch etapów: pierwszym jest faza nerwowa związana ze wzrostem aktywności nerwu błędnego, wywołana widokiem i zapachem pokarmów. Drugi etap związany jest ze wzrostem wydzielania hormonów jelitowych i w końcu bezpośrednim wpływem glukozy i aminokwasów dopływających z krwią do trzustki. Głód i wysiłek fizyczny powodują zahamowanie wydzielania insuliny. System kontroli wydzielania insuliny został tu opisany w sposób uproszczony. W rzeczywistości jest on znacznie bardziej skomplikowany, np. zmiany stężenia glukozy we krwi wpływają nie tylko bezpośrednio na sekrecję insuliny, ale również kształtują wrażliwość komórek wydzielniczych na inne czynniki, np. niedobór glukozy hamuje wydzielanie insuliny w reakcji na acetylocholinę, hormony jelitowe i aminokwasy. W konsekwencji tempo wydzielania insuliny jest stale modyfikowane w zależności od aktualnych potrzeb. Warto zwrócić uwagę na to, że długotrwale utrzymująca się hiperglikemia również wpływa hamująco na wydzielanie insuliny w odpowiedzi na bodziec pokarmowy. Zjawisko to opisywane jako element “toksycznego działania” glukozy, pogłębia zaburzenia metabolizmu w stanach upośledzonej tolerancji węglowodanów i w cukrzycy.



Działanie insuliny może być modyfikowane przez zmiany wrażliwości tkanek na jej działanie. Zmiany te mogą być związane zarówno z receptorami błonowymi, pośredniczącymi w działaniu insuliny, jak i mechanizmami pozareceptorowymi. Zmniejszenie ilości receptorów insulinowych na powierzchni błon komórkowych następuje pod wpływem hiperinsulinemii („down regulation”). Do mechanizmów pozareceptorowych należy np. hamowanie działania insuliny przez aminy katecholowe, hormon wzrostu, kortyzol. Ważnym czynnikiem modyfikującym działanie insuliny jest adenozyzna, która zwiększa wrażliwość tkanki tłuszczowej na insulinę, zmniejsza natomiast wrażliwość mięśni szkieletowych. Zmniejszenie wrażliwości na insulinę występuje w otyłości. Hiperinsulinemia, będąca tego następstwem, jest czynnikiem ryzyka zachorowania na cukrzycę (Sun i wsp., 2001). Insulinooporność jest obecnie kojarzona nie tylko z cukrzycą, ale również z nadciśnieniem, zaburzeniami gospodarki lipidowej i chorobą niedokrwienną serca (Rao, 2001)

Zwraca się też uwagę na związek insulinooporności z hormonami i związkami powstającymi w tkance tłuszczowej. Jako mediatory insulinooporności wymienia się WKT, TNF- $\alpha$ , leptynę, interleukinę-6 i rezystynę (Kinalska, 2002). Ostatnie badania potwierdziły znaczenie rezystyny jako hormonu, który wpływa na wychwyt glukozy stymulowany przez insulinę, prawdopodobnie przez obniżenie aktywności związków transportujących glukozę przez błony komórkowe (Moon i wsp., 2003).

Do najważniejszych hormonów wpływających na **podwyższenie stężenia glukozy we krwi** należą glukagon, adrenalina, kortyzol i hormon wzrostu. Glukagon u człowieka działa przede wszystkim w wątrobie, stymulując glikogenezę i glukoneogenezę. Adrenalina, głównie poprzez receptory  $\beta$ -adrenergiczne, wpływa bezpośrednio na podwyższenie stężenia glukozy we krwi na kilku drogach: stymulacji glikogenezę i glukoneogenezę w wątrobie, hamowania zużycia glukozy przez mięśnie, oraz pośrednio stymulując wydzielanie glukagonu i podwyższając stężenie WKT poprzez stymulację lipolizy. Natomiast poprzez receptory  $\alpha$ -adrenergiczne adrenalina hamuje wydzielanie insuliny. Podobnie, zwiększając wytwarzanie glukozy i hamując jej wykorzystanie, działają kortyzol i hormon wzrostu, przy czym działanie to jest znacznie słabsze i nie odgrywa większej roli w natychmiastowej reakcji na hipoglikemię.

## Mechanizmy nerwowej regulacji stężenia glukozy we krwi

Nerwowa kontrola stężenia glukozy we krwi zachodzi za pośrednictwem obu gałęzi autonomicznego układu nerwowego. Układ przywspółczulny pobudza syntezę glikogenu w wątrobie i wydzielanie insuliny, przyczyniając się w ten sposób do obniżenia stężenia glukozy. Aktywacja tego układu, związana ze spożyciem posiłku, następuje na drodze odruchowej inicjowanej przez bodźce węchowe i smakowe oraz obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym. Co więcej, dopływ glukozy poprzez żyłę wrotną do wątroby hamuje toniczną aktywność włókien czuciowych nerwu błędnego i wywiera na drodze odruchowej, za pośrednictwem unerwienia przywspółczulnego trzustki, stymulujący wpływ na wydzielanie insuliny (Nijima, 1989). Zakończenia nerwów czuciowych w łożysku żyły wrotnej spełniają więc rolę obwodowych glukoreceptorów. Glukoreceptory te, stymulujące aktywność układu przywspółczulnego, znajdują się też prawdopodobnie w samym przewodzie pokarmowym. Konwergencja informacji z przewodu pokarmowego i wątroby zachodzi w pniu mózgu, przypuszczalnie w obrębie jądra pasma samotnego (Chambert i wsp., 1993).

Układ współczulny, poprzez wpływ na komórki wątrobowe za pośrednictwem receptorów typu  $\alpha$ , stymuluje glikogenezę i bezpośrednio przyczynia się do podwyższenia stężenia glukozy we krwi. Układ ten działa też pośrednio poprzez pobudzający wpływ na wydzielanie niektórych hormonów, np. adrenaliny, glukagonu i hormonu wzrostu. Noradrenalina, uwalniana z zakończeń pozazwojowych włókien współczulnych unerwiających komórki  $\beta$  wysepek trzustki, hamuje wydzielanie insuliny za pośrednictwem receptorów  $\alpha$ . Działanie amin katecholowych na wydzielanie insuliny jest jednak dwojaki: oprócz działania hamującego wywierają one wpływ pobudzający na syntezę i wydzielanie insuliny za pośrednictwem receptorów  $\beta$ . Ważne znaczenie w mechanizmie glukostatycznym ma także stymulujący wpływ unerwienia współczulnego (za pośrednictwem receptorów adrenergicznych typu  $\beta_3$ ) na lipolizę w tkance tłuszczowej, powodujący poprzez zwiększony dopływ WKT do komórek (np. mięśni), zmniejszenie obwodowego zużycia glukozy i glikogenu, a więc oszczędzanie węglowodanów (Nonogaki, 2000).

W kontroli aktywności unerwienia autonomicznego biorą udział wyspecjalizowane neurony znajdujące się w różnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego. Między innymi w jądrze boczo-



przysiódkowym podwzgórza znajdują się neurony spełniające rolę ośrodkowych glukodetektorów reagujących na zwiększony dopływ glukozy i insuliny. Hamują one aktywność unerwienia współczulnego a pobudzają aktywność nerwu błędnego. W części bocznej podwzgórza zlokalizowane są natomiast neurony reagujące wzrostem aktywności na niedobór glukozy i sprzyjające aktywacji układu współczulnego. Inne struktury ośrodkowego układu nerwowego (w pniu mózgu i rdzeniu przedłużonym) wywierają również działanie hiperglikemiczne za pośrednictwem układu współczulnego. Zarówno glukodetektory ośrodkowe, jak i glukoreceptory obwodowe odgrywają ważną rolę nie tylko w bezpośredniej regulacji stężenia glukozy we krwi, ale również w kontroli przyjmowania pożywienia.

Na uwagę zasługuje to, że mechanizmy nerwowe biorące udział w regulacji stężenia glukozy we krwi działają na zasadzie mechanizmu sprzężenia z wyprzedzeniem („feedforward”). Tak więc wzrost aktywności unerwienia przywspółczulnego i stymulacja wydzielania insuliny, towarzyszące spożywaniu posiłku wyprzedzają rzeczywisty wzrost stężenia glukozy we krwi. Podobnie, wzrost aktywności współczulnego unerwienia wątroby i stymulacja glikogenolizy w tym narządzie podczas wysiłku wyprzedza obniżanie się stężenia glukozy we krwi, na skutek wzmożonego wychwytu jej przez mięśnie. W efekcie tego działania stężenie glukozy we krwi w czasie krótkotrwałych wysiłków nie tylko nie obniża się, ale wzrasta.

## **Zaburzenia tolerancji węglowodanów**

### **Normy stężenia glukozy we krwi**

Prawidłowe stężenie glukozy we krwi na czczo (co definiuje się jako pomiar dokonany rano, co najmniej 8 godz. po ostatnim posiłku) wynosi pomiędzy 3,54 – 5,32 mmol/l (65-95 mg/dl). Wartości glikemii w osoczu są o około 10-15% wyższe niż w pełnej krwi. Według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1980 roku graniczną wartością jest 7,8 mmol/l (140 mg/dl), natomiast Komitet Ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) w 1997 roku zaproponował wartość 7 mmol/l (126 mg/dl), przy zastrzeżeniu, że jest to jedno z kilku kryteriów przy diagnozowaniu cukrzycy. W konsekwencji przyjęto jako górną granicę normy przy obniżonej tolerancji glukozy wartość 6,1-6,9 mmol/l (110-125 mg/dl). Norma ta jest

jednak ostatnio krytykowana i dyskutowana, ze względu na zbyt dużą ilość wyników fałszywie dodatnich. Przyjęcie górnej granicy stężenia glukozy wynikało z badań stwierdzających, że przy tej ocenie stężenia glukozy zanika pierwsza (ostra) faza wydzielania insuliny po dożylnym podaniu glukozy. W świetle najnowszych badań (Shaw, 2000) glikemia określana na czczo powyżej 5,8 mmol/l powinna stanowić kryterium diagnostyczne umieszczające badanego w kategorii osób obciążonych ryzykiem cukrzycy.

### **Metody oceny tolerancji węglowodanów**

Tolerancja węglowodanów polega na zdolności do szybkiego usuwania glukozy z krwi po spożyciu węglowodanów i tym samym zapobiegania długo utrzymującej się hiperglikemii po-posiłkowej. Upośledzenie tolerancji węglowodanów wiąże się z nadmiernym i/lub długotrwałe utrzymującym się podwyższeniem stężenia glukozy we krwi po spożyciu węglowodanów. W populacji ludzi o prawidłowym stężeniu glukozy na czczo (bez cukrzycy) zmniejszenie tolerancji glukozy występuje w starszym wieku, u osób otyłych lub prowadzących siedzący tryb życia (Kelley i Goodpaster, 1999). Jest wysoce prawdopodobne, że przyczyną tego zjawiska jest podobny w tych trzech grupach skład ciała charakteryzujący się zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej. Obniżenie tolerancji glukozy wraz z wiekiem jest łączone raczej ze stylem życia - małą aktywnością ruchową - natomiast upośledzenie wydzielania insuliny jest raczej wynikiem samego procesu starzenia (Muller i wsp., 1996 a, b; Elahi i Muller 2000; Reaven, 2003), Problem ten będzie omawiany w dalszej części Wstępu. Obniżenie tolerancji glukozy towarzyszy także długotrwałemu unieruchomieniu w pozycji leżącej (*bed-rest*) (Myllynen i wsp., 1987), natomiast po wysiłku fizycznym obserwuje się poprawę tolerancji (do ok. 48 godz.) (Smorawiński i wsp., 2000). Zmniejszenie tolerancji glukozy można też stwierdzić u osób stosujących dietę ubogą w węglowodany.

Do określenia zakłóceń homeostazy gospodarki węglowodanowej związanej z hiperglikemią ważne są metody oceny tej tolerancji. Obecnie w diagnostyce cukrzycy i ocenie stopnia obniżenia tolerancji węglowodanów stosuje się następujące pomiary i testy (Lewiński, 1999):

- pomiar stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej – oznaczenie takie



może być przeprowadzone o dowolnej porze dnia bez względu na okres od ostatniego posiłku. Jako górną granicę normy przyjmuje się stężenie 11,1 mmol/l (200 mg/dl). Przy występowaniu objawów klinicznych (częste oddawanie moczu, chudnięcie, suchość w ustach) tak wysokie stężenie glukozy upoważnia do podejrzenia cukrzycy, która powinna być jednak potwierdzona dodatkowymi badaniami.

- spożycie glukozy (OGTT- doustny test tolerancji glukozy) stanowi powszechnie stosowaną próbę standardową. Celem testu jest prześledzenie dynamiki zmian stężenia glukozy we krwi i ocena tempa w jakim jest ona eliminowana z krwi. Test przeprowadzany jest na czczo w pozycji leżącej lub siedzącej. Polega on na doustnym podaniu roztworu glukozy w ilości najczęściej 75 g w 200 ml wody oraz oznaczeniu stężenia glukozy na czczo przed jej podaniem, a następnie w odstępach 30 min. w czasie 120 min. Zbyt wysokie stężenie glukozy w pierwszej próbce pobranej na czczo (patrz wyżej) jest przeciwwskazaniem do przeprowadzenia testu. U osób z prawidłową tolerancją glukozy glikemia na czczo nie powinna przekraczać wartości 6,4 mmol/l, natomiast w dwie godziny po jej podaniu powinna obniżyć się, do co najmniej 7,8 mmol/l. Ponadto, wzrost stężenia glukozy po jej doustnym podaniu nie powinien przekraczać 11,1 mmol/l w czasie 120 min. Dla pełnej oceny dynamiki zmian metabolicznych wskazane jest równoczesne oznaczanie stężenia insuliny we krwi. Fałszywe wyniki (dodatnie) testu występują u osób głodzących się lub znajdujących się w fazie ostrego stresu. Przyjmowanie niektórych leków (moczopędnych, glikokortykosteroidów, doustnych środków antykoncepcyjnych, środków psychotropowych) prowadzi również do fałszywych wyników testu.

- dożylnie podanie glukozy. Cel tego testu jest podobny jak w OGTT, jednak stanowi on metodę bardziej wyrafinowaną ze względu na możliwość precyzyjniejszej oceny procesu wychwytu glukozy przez tkanki (współczynnik k) dzięki analizie kąta nachylenia krzywej zmian stężenia glukozy w funkcji czasu. Test polega na szybkim wstrzyknięciu 50% roztworu glukozy w ilości 0,33 g/kg masy ciała i oznaczeniu stężenia glukozy przed jej podaniem, a następnie co 10 min w ciągu 60 min. Wyższy współczynnik k oznacza szybsze tempo wychwytu glukozy przez tkanki. U ludzi zdrowych wynosi on około  $1,74 \times 10^2$  mg (100 ml x min), natomiast w cukrzycy typu II poniżej  $0,54 \times 10^2$  mg (100 ml x min), co jest wyrazem powolnego tempa eliminacji tego cukru z krwi,

a zatem upośledzenia jej wychwyty przez tkanki. Dla porządku trzeba zaznaczyć, że niskie wartości współczynnika obserwuje się u osób otyłych, starszych lub nadmiernie wychudzonych.

W ocenie sprawności mechanizmów regulujących gospodarkę węglowodanową pomocne są również metody oznaczania wrażliwości na insulinę. W tym miejscu trzeba podkreślić, że oporność tkanek na insulinę występuje w cukrzycy Typu II, chorobie Cushinga, niedoczynności tarczycy i marskości wątroby. Często pojawia się również w otyłości.

W celu stwierdzenia zwiększonej oporności tkanek na insulinę pomocne jest oznaczenie stężenia we krwi peptydu C, które w tej sytuacji jest podwyższone. Rozpoznanie insulinooporności jest także możliwe przy zastosowaniu testu tolerancji insuliny i metodzie tzw. klamry metabolicznej.

Test obciążenia insuliną polega na oznaczaniu stężenia glukozy po dożylnym wstrzyknięciu tego hormonu w ilości 0,1 j /kg masy ciała. Pierwszy pomiar stężenia glukozy przeprowadza się przed wstrzyknięciem insuliny, następne zaś w 3, 6, 9, 12, 15, 20 i 30 min. po jej podaniu, przy czym czas trwania testu może być przedłużony nawet do 180 min. W przypadku insulinooporności nie obserwuje się zmniejszenia glikemii.

W metodzie klamry metabolicznej ocenia się wrażliwość tkanek na insulinę na podstawie stosunku pomiędzy ilością glukozy wykorzystanej przez tkanki ( $M$  w  $\text{mg} \times \text{min}/\text{m}^2$ ), a stężeniem insuliny potrzebnej do utrzymywania określonego poziomu glukozy ( $I$  w  $\mu\text{j}/\text{ml}$ ). Rozróżniamy dwa typy tego testu: (1) klamrę normoglikemiczną - na podstawie, której ocenia się wrażliwość tkanek na insulinę. Test polega na infuzji dużych dawek insuliny przez 120 min, w celu utrzymania stałego stężenia tego hormonu (około 500 pmol/l) oraz zmiennych ilości glukozy w celu utrzymania stałego poziomu glukozy (około 5 mmol/l). Im niższy jest stosunek  $M/I$  tym oporność na insulinę jest większa (prawidłowa wartość  $M/I$  wynosi powyżej  $5 \text{ mg}/\text{m}^2 \times \text{min}/\mu\text{j}/\text{ml}$  natomiast przy wysokiej oporności tkanek na ten hormon około  $3 \text{ mg}/\text{m}^2 \times \text{min}/\mu\text{j}/\text{ml}$ ). (2) Celem stosowania klamry hiperglikemicznej jest oszacowanie wrażliwości komórek  $\beta$  wysp trzustkowych na glukozę. Próba ta polega na utrzymywaniu podwyższonego stężenia glukozy we krwi (na poziomie około 11 mmol/l) przez 20 min dożylną infuzją glukozy i utrzymywanie tego stanu przez następne 100 min poprzez infuzję zmiennych ilości



glukozy. Podobnie jak w poprzednim teście prawidłowe wartości M/I są wysokie (powyżej  $6 \text{ mg/m}^2 \times \text{min} / \mu\text{j./ml}$ ), natomiast u osób z insulinoopornością nie przekraczają  $4,5 \text{ mg/m}^2 \times \text{min} / \mu\text{j./ml}$ ).

Wymienione wyżej testy stosowane są zarówno w badaniach klinicznych, jak i naukowych. Zakres testów diagnostycznych stosowanych w klinice jest jednak znacznie szerszy i obejmuje m.in.: stwierdzenie obecności glukozy w moczu, oznaczanie hemoglobiny glikowanej lub innych białek glikowanych w surowicy, próby obciążenia steroidami i glukozą, próbę obciążenia tolbutamidem. W przewidywaniu możliwości wystąpienia cukrzycy stosuje się także oznaczanie przeciwciał przeciwwypowych

### **Hiperglikemia**

Nadmierny lub długo utrzymujący się wzrost stężenia glukozy po posiłku może wynikać ze zwiększonego tempa uwalniania tego cukru do krwi przy równoczesnym zmniejszeniu tempa jego wychwytu przez tkanki. Należy zaznaczyć, że tempo uwalniania glukozy z przewodu pokarmowego jest podobne u osób zdrowych i u osób z upośledzoną tolerancją glukozy (Butler i Rizza, 1991; Ferry i Balasse, 1994; Frank i wsp., 1995). U tych ostatnich oraz u chorych na cukrzycę wykazano jednak wyższe tempo uwalniania glukozy z wątroby (Mitrakou i wsp., 1992; Ferry i Balasse, 1994; Dinneen, 1997) czego skutkiem jest zwiększenie stężenia glukozy we krwi (Firth i wsp., 1986; Butler i Rizza, 1991; Mitrakou, 1992; Ferry i Ballasse, 1994). Co więcej, uwalnianie glukozy z wątroby po spożyciu posiłku jest proporcjonalne do stopnia hiperglikemii na czczo. Oszacowano, że w okresie poposiłkowym z wątroby osoby chorej na cukrzycę uwalnia się do 25 g glukozy (Butler i Rizza, 1991). U chorych po spożyciu posiłku stwierdzono wyższe tempo glukoneogenezy niż u ludzi zdrowych (Mitrakou i wsp., 1992). Proces glikogenolizy w okresie wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego nie jest całkowicie zahamowany (Magnusson i wsp., 1994). Wstępne badania sugerują jednak, że po spożyciu posiłku tempo glikogenolizy nie różni się istotnie u ludzi zdrowych i cierpiących na cukrzycę (Dinneen i wsp., 1994), co ponownie sugeruje, że za zwiększone uwalnianie glukozy do krwi u osób chorych odpowiedzialne jest nasilenie glukoneogenezy.

## **Zaburzenia regulacji metabolizmu glukozy przy obniżonej tolerancji tego cukru**

Utrzymanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi po spożyciu węglowodanów wymaga szybkiego wydzielania insuliny i prawidłowej wrażliwości tkanek na ten hormon. W przypadku obniżonej tolerancji glukozy występuje upośledzenie zarówno sekrecji insuliny jak, i jej działania. U chorych na cukrzycę niezależną od insuliny (NIDDM) po spożyciu posiłku wydzielanie insuliny jest zmniejszone i opóźnione. U osób z upośledzoną tolerancją glukozy występuje opóźnienie (lecz nie obniżenie) najwyższego stężenia insuliny, w porównaniu z ludźmi z prawidłową tolerancją glukozy (Butler i Rizza, 1991; Mitrakou i wsp., 1992). Istnieje wysoka współzależność pomiędzy stężeniem insuliny w 30 minucie po spożyciu glukozy, a stopniem upośledzenia tolerancji węglowodanów. (Mitrakou i wsp., 1992). Na zaburzenia w wydzielaniu insuliny w reakcji na dożylnie podanie glukozy składają się obniżenie reakcji w pierwszej fazie sekrecji (Erikson i wsp., 1989) oraz brak pulsacyjnego charakteru wydzielania tego hormonu w fazie późniejszej (O’Rahilly i wsp., 1988). Jest wysoce prawdopodobne, że sama hiperglikemia odgrywa w tym zjawisku pewną rolę (Vague i Moulin, 1982), aczkolwiek nie można wykluczyć innych wpływów jak np. defekt genetyczny powodujący nadmierne gromadzenie się amyloidu w komórkach wyspowych trzustki prowadzące do ich śmierci (Janson i wsp., 1996).

Poprzez zastosowanie “normoglikemicznej klamry metabolicznej” możliwe było wykazanie oporności na insulinę u chorych na cukrzycę (Alzaid i wsp., 1994), osób z upośledzoną tolerancją glukozy (Erikson i wsp., 1989), a nawet u osób z prawidłową tolerancją glukozy, lecz predysponowanych do rozwoju cukrzycy insulino- nie zależnej (Henriksen i wsp., 1994). Mięśnie są główną tkanką, w której komórki rozwijają oporność na insulinę, aczkolwiek zjawisko to może występować także w komórkach wątroby (Alzaid i wsp., 1994,). Jest prawdopodobne, że w obu tych miejscach mechanizm oporności na insulinę jest odmienny.

Zaburzenia zarówno w wydzielaniu insuliny, jak i oporności na nią mogą prowadzić do hiperglikemii. W tym miejscu powstaje pytanie, jaki jest udział obu wymienionych zaburzeń w rozwoju poposiłkowej hiperglikemii? Aby uzyskać odpowiedź na to pytanie, Basu i wsp., (1997) przeprowadzili badania u osób o różnym stopniu oporności na



insulinę. Stwierdzili oni że większe znaczenie w rozwoju hiperglikemicznej reakcji na glukozę odgrywają zaburzenia w działaniu insuliny niż zakłócenia jej wydzielania.

Przy ocenie mechanizmów obniżonej tolerancji glukozy, poza zaburzeniami w wydzielaniu i działaniu insuliny, należy wziąć pod uwagę również inne czynniki. Jednym z nich jest brak hamowania wydzielania glukagonu po posiłku. Wykazano, że u osób z upośledzoną tolerancją węglowodanów lub z cukrzycą stosunek stężenia insuliny do glukagonu po posiłku bywa znacznie niższy w porównaniu z ludźmi o prawidłowej tolerancji. Dzieje się tak pośrednio poprzez uwalnianie glukozy z wątroby (Dinneen i wsp., 1995) i jej przemiany w tym narządzie (Butler i Rizza, 1991), prowadzące do nasilenia poposiłkowej hiperglikemii.

Jak wspomniano uprzednio, sama glukoza jest niezwykle istotnym czynnikiem regulującym jej własne przemiany metaboliczne. Wiadomo, że hiperglikemia pobudza wychwyt glukozy przez tkanki i ogranicza jej uwalnianie z wątroby. Niektórzy autorzy (Dinneen i wsp. 1997) wprowadzają termin "skuteczności glukozy" w celu opisanie zdolności tego cukru do zmian tempa jego przemian. Pewną trudność stanowi jednak rozróżnienie efektów glukozy od wpływu insuliny, ponieważ w warunkach fizjologicznych istnieje pomiędzy nimi interakcja. Bergman i wsp. (1979) w celu ilościowego oszacowania wrażliwości na insulinę wprowadzają w swoim modelu wskaźnik  $S_G$  dla oceny "skuteczności glukozy" przy podstawowym stężeniu insuliny. Stwierdzono, że wskaźnik ten jest wyższy u osób obarczonych czynnikami ryzyka rozwoju NIDDM niższy natomiast u chorych z tą formą cukrzycy (Welch i wsp., 1990). W późniejszych badaniach opracowano inne alternatywne metody oceny "skuteczności" glukozy (Alzaid i wsp., 1994; Basu i wsp., 1997). Sugeruje się, że "skuteczność glukozy" w cukrzycy typu NIDDM jest obniżona w warunkach podstawowego stężenia insuliny we krwi (Basu i wsp., 1997), nie zmieniając się podczas pomiarów dokonanych przy stężeniu insuliny w stanie po spożyciu posiłku (Alzaid i wsp., 1994).

Czynnikiem modyfikującym tolerancję węglowodanów jest również dostępność WKT. Ich podwyższenie u chorych na NIDDM może stanowić mechanizm, poprzez który dochodzi do oporności na insulinę (Roden i wsp., 1996)

## II. Wydatek energetyczny organizmu

Zapotrzebowanie energetyczne człowieka determinowane jest przez trzy następujące czynniki: podstawową (spoczynkową) przemianę materii, ciepłotwórcze (termogenne) działanie posiłku oraz aktywność ruchową. Udział poszczególnych czynników w całkowitym wydatku energetycznym człowieka wynosi: podstawowa przemiana materii – 65-70%, termogeneza wywołana posiłkiem – około 10%, natomiast wydatek energii związany z aktywnością fizyczną około 20%, (Sims i Danforth, 1987; Delany i Lovejoy, 1996).

### Metody pomiaru wydatku energetycznego

1. Kalorymetria bezpośrednia. Zasada tej metody opiera się na bezpośrednim pomiarze całkowitej ilości ciepła wytworzonego przez organizm. Badanie takie przeprowadza się w specjalnych bardzo dobrze termicznie izolowanych, komorach kalorymetrycznych. Ciepło wytwarzane przez badanego oddawane jest do urządzeń, przez które przepływa woda. Znając temperaturę wody wchodzącej i wychodzącej z obiegu oblicza się ilość ciepła pobranego z komory. Metoda ta jest bardzo kosztowna i niezbyt często stosowana.

2. Kalorymetria pośrednia. Jest to metoda obecnie szeroko rozpowszechniona i nie ustępująca dokładnością kalorymetrii bezpośredniej. Różnice w wynikach otrzymanych przy zastosowaniu obu metod nie przekraczają  $\pm 1,0\%$ . Metoda ta polega na pomiarze powietrza wydechowego i jego analizie. Dokonuje się przy tym pomiarów ilości zużytego przez badanego tlenu i wyprodukowanego przez niego dwutlenku węgla.

Zasada tej metody opiera się na zależności pomiędzy ilością tlenu zużywanego przez organizm a ilością energii uwalnianej w procesach utleniania. Ilość energii jaka powstaje przy zużyciu 1 l tlenu w procesie utleniania stanowi równoważnik kaloryczny tlenu. Ma on różną wartość przy utlenianiu różnego rodzaju substratów energetycznych. Podczas utleniania węglowodanów wynosi on 21 kJ, tłuszczów 19,7 kJ, a 19,3 kJ podczas utleniania białek. W praktyce wydatek energetyczny oblicza się mnożąc ilość pobranego przez organizm tlenu przez równoważnik energetyczny 1 l tlenu. Wartość równoważnika kalorycznego tlenu odczytuje się w specjalnych tabelach posługując się przy tym **współczynnikiem oddechowym** zwanym także ilorazem oddechowym (**RQ**).

Współczynnik oddechowy jest stosunkiem ilości wydalanego  $\text{CO}_2$  do pobranego  $\text{O}_2$ . Jego wartość waha się pomiędzy 0,7 a 1,0. Pomiary współczynnika oddechowego mogą być obarczone pewnym błędem wynikającym z hiperwentylacji płuc. Podczas wykonywania bardzo ciężkich wysiłków fizycznych RQ przekracza często wartość 1,0. U osób z dużą ilością tkanki tłuszczowej, pozostających na diecie bogatej w węglowodany, współczynnik RQ jest również bliski wartości 1,0. Z drugiej zaś strony, w okresach głodowania lub w cukrzycy, ze względu na wykorzystywanie w tych sytuacjach ciał ketonowych, wartość RQ może się obniżyć do około 0,6.

W opisany powyżej sposób często oznacza się zarówno spoczynkową przemianę materii, jak i zmiany wydatku energetycznego np. podczas wysiłku, po posiłku lub spożyciu glukozy.

3. Zastosowanie podwójnie znakowanej wody. Wydaje się, że ta metoda jest rewolucją w dziedzinie oznaczeń bilansu energetycznego organizmu. Zasada metody polega na tym, że osoba, u której chcemy określić wydatek energetyczny wypija określoną ilość wody znakowanej deuterem  $^2\text{H}$  i tlenem  $^{18}\text{O}$ . Pierwiastki te biorą udział w przemianach energetycznych organizmu (deuter jest znacznikiem wody w organizmie, zaś izotop tlenu zostaje wbudowany w cząsteczki wody i dwuwęglanów, których ilość zależna jest od ilości dwutlenku węgla wytwarzanego w przemianach energetycznych). Oznaczając następnie ich stężenie w dowolnym płynie ustrojowym (moczu, ślinie, krwi) możemy obliczyć tempo zanikania obydwu pierwiastków z organizmu, a w konsekwencji ilość energii wydatkowanej w okresie od podania znakowanej wody do momentu pobrania wybranej próbki płynu. Metoda ta jest całkowicie bezpieczna dla badanego, ponieważ izotopy  $^2\text{H}$  i  $^{18}\text{O}$  nie są promieniotwórcze. Dokładność pomiaru wydatku energii wynosi około  $\pm 2\%$  w porównaniu z metodami tradycyjnymi, natomiast ta metoda pozwala na badanie wydatku energetycznego w przebiegu codziennego życia. Niedogodność metody polega na konieczności użycia niezwykle czułych, a więc drogich technik analitycznych. Metoda ta umożliwiła jednak po raz pierwszy w historii nauki określenie niemożliwych do tej pory wydatków energetycznych ludzi lub zwierząt i ocenę np. wydatku energetycznego niemowląt lub kosztu energetycznego lotu ptaka.



## **Podstawowa (PPM) i spoczynkowa (SPM) przemiana materii**

Podstawowa przemiana materii jest to tempo przemian energetycznych mierzone u człowieka pozostającego w warunkach zupełnego spokoju fizycznego, rano na czczo (nie mniej niż w 12 godzin po ostatnim posiłku), po co najmniej 8 godzinach snu, w temperaturze komfortu cieplnego otoczenia (około 24°C), oraz po kilkudniowej diecie niskobiałkowej lub bezbiałkowej (Jeszka, 1998) Można by zatem przyjąć, że PPM odzwierciedla minimalne tempo przemian energetycznych organizmu niezbędne dla zachowania prawidłowego jego funkcjonowania. Jednak podczas snu, po dłuższej głodówce lub w czasie medytacji przemiana materii może się obniżyć poniżej poziomu podstawowego (Weststrate, 1989; Berke i wsp., 1992). U człowieka o masie ciała 70 kg wydatek związany z PPM wynosi około 1400–1600 kcal/24 godz., co stanowi 60-65% całkowitego dobowego wydatku energetycznego człowieka prowadzącego umiarkowanie aktywny tryb życia (Weststrate, 1989).

Obecnie, w praktyce, pomiary podstawowej przemiany materii zastępuje się oceną spoczynkowej przemiany materii (SPM), która jest o około 10% wyższa od PPM. Pomiary SPM wymagają mniej rygorystycznych warunków – wg. Berkego i wsp. (1992) pomiar ten może być przeprowadzany w pozycji siedzącej już w 6 godzin po spożyciu ostatniego posiłku. Teoretycznym uzasadnieniem stosowania pomiarów SPM jest to, że o wynikach PPM decyduje stałość warunków pomiaru, co eliminuje wpływy różnych czynników na jej wielkość, a nie to, że jest ona odbiciem minimalnych potrzeb organizmu. Spoczynkowa przemiana materii jest obrazem przede wszystkim takich procesów, jak przemiana metaboliczna składników komórek, utrzymywanie ich stałego składu strukturalnego (synteza białka – 15-20% PPM), praca osmotyczna (energetyczny koszt pompy sodowo-potasowej utrzymującej wyższe stężenia jonów sodu na zewnątrz komórek a jonów potasu wewnątrz komórek – 20-40 % PPM) i przekształcanie energii chemicznej w energię zmian bioelektrycznych, praca mechaniczna serca i mięśni oddechowych, utrzymanie napięcia mięśni szkieletowych w spoczynku, czynności nerek, gruczołów wydzielania wewnętrznego itd. Ponad 5 % PPM przypada na cykle substratowe (jałowe), zwłaszcza związane z metabolizmem węglowodanów (Glick, 1990). Ocenia się, że około 25% energii zużywane jest na pracę układu nerwowego, 20% wątroby,

po 7% nerek i serca, pozostała zaś energia zużywana jest przez mięśnie szkieletowe, układ oddechowy, kostny, skórę i inne narządy.

## **Czynniki kształtujące spoczynkową przemianę materii**

### **Rozmiary ciała**

SPM wyrażona w kJ przeliczonych na m<sup>2</sup> powierzchni ciała i kilogram jego masy jest wielkością charakterystyczną i względnie stałą u ludzi w tym samym wieku i jednakowej płci.

### **Wiek**

SPM maleje wraz z wiekiem, głównie ze względu na zmieniający się wraz z procesem starzenia się skład ciała (zmniejszanie się masy mięśniowej i zwiększanie ilości tkanki tłuszczowej, (mniej aktywnej metabolicznie od mięśni). Wielu autorów stwierdziło obniżanie się SPM wraz z wiekiem (Tzankoff i Norris, 1977, 1978; Morgan i York, 1983; Glick, 1990; Fukagawa i wsp., 1990; Poehlman i Horton, 1990; McCarter, 1995). Tzankoff i Norris (1977) w klasycznej pracy, przeprowadzonej na 959 uczestnikach programu Baltimore Longitudinal Study on Aging, stwierdzili liniowe zmniejszanie się masy mięśniowej wraz z wiekiem. Autorzy ci twierdzą, że zjawisko to jest niemal w całości odpowiedzialne za obniżenie SPM. Sparti i wsp. (1997) zwracają uwagę na fakt, że beztłuszczowa masa ciała jest związana nie tylko z masą mięśni. Stosując tomografię komputerową do oceny zawartości tłuszczu w nerkach i wątrobie, echokardiografię serca oraz podwójną absorpcjometrię promieni X masy mięśni, z równoczesnymi pomiarami kalorymetrycznymi, autorzy ci stwierdzili, że masa wewnętrznych narządów nie jest głównym czynnikiem kształtującym SPM. Prowadzić to może do wniosku, że zmienność wyników tego wskaźnika jest związana ze zmiennością wydatku energetycznego na kilogram masy poszczególnych organów. Glick (1990) na podstawie przeprowadzonych badań ocenia, że w okresie między 25 a 70 rokiem życia SPM obniża się od 10 do 20%, co autor ten wiąże nie tylko z malejącą masą mięśniową, ale również z obniżeniem wydzielania hormonu wzrostu i testosteronu. Z kolei Klausen i wsp. (1997) stwierdzili u osób starszych obniżoną reakcję na noradrenalinę, co może dodatkowo przyczyniać się do zmniejszenia SPM wraz z wiekiem. Według Glicka (1990), wśród wielu procesów, na które składa się wydatkowanie energii związane z SPM, wraz z wiekiem obniża się tylko tempo obrotu białek, nie ma

natomiast dowodów na zmniejszenie się aktywności pompy sodowo – potasowej.

### **Płeć**

U mężczyzn SPM jest wyższa o około 50 kcal/24 h niż u kobiet (Glick, 1990; Ravussin i Swinburn, 1993; Goran i wsp., 1994; McCarter, 1995; Goran, 1997; Molnar i Schutz, 1997; Klausen i wsp., 1997). Wydawać by się mogło, że przyczyną tego zjawiska są różnice w składzie ciała i większa niż u kobiet masa mięśni (o około 5-10%). Niektórzy powyżej cytowani autorzy twierdzą jednak, że różnice w SPM pomiędzy płciami utrzymują się przez całe życie i są niezależne od beztłuszczowej masy ciała (FFM).

### **Beztłuszczowa masa ciała (FFM)**

Porównując ludzi w różnym wieku i o różnej płci wykazano, że podstawowa przemiana materii zależna jest od beztłuszczowej masy ciała. Hoffmans i wsp. (1979) stwierdzili, że SPM w przeliczeniu na kg masy ciała była niższa u otyłych kobiet w porównaniu z kobietami o prawidłowej masie ciała. Jednak po przeliczeniu na kg beztłuszczowej masy ciała, wydatek energetyczny w spoczynku był u tych kobiet wyższy. Badacze sugerują, że dla porównania SPM w populacji kobiet otyłych i kobiet o prawidłowej masie ciała najlepiej jest stosować przeliczenia zarówno w odniesieniu do FFM, jak i w przeliczeniu na masę tkanki tłuszczowej. Ludzie otyli poza zwiększoną ilością tłuszczu mają często także podwyższoną FFM. Stwierdza się u nich zwiększone tempo metabolizmu (wyrażone w wartościach absolutnych), w porównaniu z osobami szczupłymi tej samej płci, wieku i wzrostu. Wykazano również, że SPM w przeliczeniu na jednostkę beztłuszczowej masy ciała zwiększa się, gdy osoba tyje, zmniejsza się natomiast w okresie odchudzania. Tym samym bezwzględne wartości SPM są wyższe zarówno u dorosłych, jak i u otyłych dzieci, w porównaniu z osobami o prawidłowej lub niewielkiej masie ciała przy istniejącym pomiędzy nimi zróżnicowaniu FFM. Schutz i wsp. (1984, b), po przeliczeniu SPM na kilogram masy beztłuszczowej, nie zaobserwowali różnic pomiędzy osobami szczupłymi i otyłymi. Z kolei wyniki badań Tounian i wsp. (1993) są odmienne i stwierdzona przez nich różnica w wartościach SPM jest tłumaczona większą masą beztłuszczową u ludzi otyłych w porównaniu ze szczupłymi. Znaczenie FFM oraz masy tłuszczu w kształtowaniu spoczynkowej przemiany materii stwierdzano w



wielu pracach (Ravussin i wsp., 1962, 1985 b; Garrow, 1987; Ravussin i Swinburn, 1993; Glick 1990; Swinburn i Ravussin, 1993; McCarter, 1995; DeLany i Lovejoy, 1996; Goran, 1994; Molnar i Schutz, 1997). W części cytowanych badań wysoka korelacja spoczynkowego tempa przemiany materii z FFM tłumaczyć może wysoką, sięgającą nawet 80%, zmienność w zakresie SPM.

### **Aktywność ruchowa**

Doniesienia dotyczące wpływu wysokiej aktywności ruchowej (treningu) na SPM są sprzeczne. Wielu autorów (Gleeson i wsp., 1982; McCarter, 1995; DeLany i Lovejoy, 1996; Goran, 1997) wykazało wyższą SPM u osób bardzo aktywnych fizycznie. Ravussin i Swinburn (1993) stwierdziłi obniżenie SPM po zaprzestaniu treningu. Beidleman i wsp. (1995) oraz Visser i wsp. (1995) zależności takiej nie potwierdzają. Pogląd o wpływie treningu na zwiększenie SPM wydaje się uzasadniony ze względu na stymulujący wpływ wzmożonej aktywności ruchowej na współczulny układ nerwowy i zwiększenie tempa utleniania tłuszczów (Hunter i wsp., 1998). Na podkreślenie zasługuje fakt, że już jednorazowy wysiłek fizyczny prowadzi do podwyższenia tempa przemiany materii po jego zakończeniu, przy czym jego zakres zależy od intensywności i czasu pracy. Wpływ ten może się utrzymywać przez dłuższy czas, trwający nawet do 48 godzin po zakończeniu wysiłku, co można by wiązać z odbudową zasobów glikogenu (Hunter i wsp., 1998).

Van Pelt i wsp. (1997) przeprowadzili badania SPM u kobiet wykonujących regularne ćwiczenia fizyczne, stwierdzając podwyższone wartości tego wskaźnika u aktywnych kobiet w średnim (21-35 lat) i starszym (50-72 lat) wieku, co zdaniem autorów przyczynia się do osiągania przez nie mniejszej masy ciała i tkanki tłuszczowej w porównaniu z kobietami prowadzącymi siedzący tryb życia.

### **Czynniki neurohormonalne**

Ważne znaczenie w kształtowaniu SPM ma toniczna aktywność współczulnego układu nerwowego. Wykazano, że blokada receptorów  $\beta$  adrenergicznych za pomocą dożylniej infuzji propranololu prowadzi do zmniejszenia SPM o około 5%, u zdrowych, nie otyłych, dorosłych kobiet i mężczyzn, przy czym wielkość tego obniżenia jest skorelowana z podstawowym stężeniem noradrenaliny w osoczu (Monroe i wsp., 2001).

Do znanych czynników stymulujących podstawową przemianę materii należą hormony tarczycy. Przed zastosowaniem w badaniach klinicznych oceny profilu hormonalnego, badanie PPM miało podstawowe znaczenie diagnostyczne w nadczynności i niedoczynności tarczycy, aczkolwiek Acheson i Burger (1980) twierdzą, że samo obniżenie stężenia trijodotyroniny (T3) we krwi jest niewystarczające dla obniżenia tempa przemiany materii. Przynajmniej częściowo wpływ trijodotyroniny (T3) na metabolizm może być związany ze zwiększeniem wrażliwości receptorów  $\beta$  adrenergicznych przez ten hormon. Zastosowanie blokady receptorów  $\beta$ -adrenergicznych u pacjentów z nadczynnością tarczycy nie obniża jednak skutecznie tempa metabolizmu, podczas gdy efekt taki wywołuje zahamowanie wytwarzania hormonów tarczycy, co przemawia za bezpośrednim wpływem hormonów tarczycy na spoczynkową termogenezę (Gefland i wsp., 1987). W innych badaniach wykazano, że efekt T3 na tempo metabolizmu jest nasilony przez hipoinsulinemię wywołaną podaniem somatostatyny, chociaż samo obniżenie poziomu insuliny nie wpływa na SPM (Piolino i wsp., 1990). Insulina może więc hamować wpływ T3 na tempo metabolizmu.

Spośród innych hormonów wywierających stymulujący wpływ na SPM wymienić należy hormon wzrostu (Jorgensen i wsp., 1998), glukagon (Vansant i wsp., 1991) i dehydroandrosteron (De Pergola, 2000).

Kontrowersyjny jest wpływ fazy cyklu miesięczkowego na SPM. Niektórzy badacze (Solomon i wsp., 1982; Klausen i wsp., 1997; Matsuo i wsp., 1998) wykazali w badaniach młodych kobiet wyższe tempo SPM w fazie lutealnej, w porównaniu z fazą folikularną. Sugerują oni, że różnice w wartościach SPM w poszczególnych fazach cyklu miesięczkowego związane są z sekrecją progesteronu, która jest podwyższona w fazie lutealnej i należy do hormonów stymulujących wzrost produkcji ciepła.

Wpływ leptyny na SPM nie został udowodniony. Stwierdzano ujemną (Wauters i wsp., 2002) i dodatnią (Jorgensen i wsp., 1998) korelację między stężeniem leptyny we krwi a SPM, oraz brak takiej zależności (Roberts i wsp., 1997; Svobodova i wsp., 1999; Soares i wsp., 2000).

### **Temperatura otoczenia**

Jak wspomniano wyżej, oceny PPM dokonuje się w temperaturze

około 24°C, co stanowi dla człowieka temperaturę komfortu cieplnego. Warunek ten wynika z faktu, że temperatura otoczenia wpływa na tempo przemian energetycznych organizmu. Obniżenie temperatury otoczenia powoduje wzrost produkcji ciepła, niezbędny dla utrzymania stałej wewnętrznej temperatury ciała i utrzymania procesów życiowych na niezmiennym poziomie. Mechanizm wzrostu produkcji ciepła przy obniżonej temperaturze otoczenia wynika z dwóch czynników:

- termogenezy drżeniowej - czyli zwiększonego napięcia mięśni szkieletowych oraz wystąpienia drżenia wszystkich mięśni, które generują dodatkowe ciepło;

- termogenezy bezdrżeniowej - czyli wzrostu tempa przemiany materii na skutek przemian w wydzielaniu hormonów o działaniu ciepłotwórczym, do których zalicza się noradrenalinę, trijodotyroninę i adrenalinę.

Wytwarzanie ciepła w brązowej tkance tłuszczowej (BTT) stanowi istotny element termogenezy u zwierząt (Cannon i Nedergaard, 2004). U ludzi brązowa tkanka tłuszczowa odgrywa istotną rolę u niemowląt, u których stanowi 1-1,5% ogólnej masy ciała (Sims i Danforth, 1987; McCarter, 1995; Schröder i Power, 1997). Z wiekiem BTT stopniowo zanika, aczkolwiek u ludzi dorosłych stwierdzono występowanie pojedynczych komórek typowych dla brązowej tkanki tłuszczowej, rozproszonych wśród adipocytów białej tkanki tłuszczowej (McCarter, 1995). Faktu tego, jak się wydaje, nie należy przeceniać w związku z postępującą wraz z wiekiem zmianą reaktywności tkanek na działanie hormonów stymulujących termogenezę.

### **Czynniki żywieniowe**

Głód całkowity i dieta niskoenergetyczna należą do znanych czynników powodujących obniżenie tempa spoczynkowej przemiany materii, które może sięgać 20-30% (Benedict, 1915, 1919, patrz Nazar i wsp., 1999). Efekt ten jest związany z ubytkiem masy tkanek aktywnych metabolicznie i zahamowaniem syntezy białek. Ważne znaczenie w obniżaniu SPM ma zmniejszenie wytwarzania trijodotyroniny z jednoczesnym zwiększeniem produkcji nieaktywnej pochodnej tyroksyny – rT3 (Cahill, 1981; Webber i Macdonald, 2000). Stwierdzono ponadto obniżenie podstawowego stężenia noradrenaliny we krwi, świadczące o zmniejszeniu aktywności współczulnego układu nerwowego (Young i wsp., 1984). Do zahamowania syntezy białek przyczyniać się może



zmniejszenie wydzielania hormonów o działaniu anabolicznym, np. IGF1 (Thissen i wsp., 1999).

Stosunkowo mniej liczne są badania dotyczące wpływu nadmiernego spożywania pokarmu (hiperfagii) na tempo metabolizmu. Wykazano, że w tej sytuacji dochodzi do zwiększenia całkowitego dobowego wydatku energii. Jednak tylko około 25% nadmiaru energii dostarczonej do organizmu ulega rozproszeniu, przy czym wzrost SPM jest odpowiedzialny za około 20-30% tego efektu (Ravussin i wsp. 1985 b, 1985; Klein i Goran, 1993). Mechanizm zwiększenia SPM w warunkach nadmiernego spożywania pokarmu jest niejasny. Stwierdzono, że T3 i aminy katecholowe nie odgrywają w tym mechanizmie istotnej roli (Acheson i Burger, 1980; Welle i wsp., 1986), aczkolwiek wykazano, że w okresie hiperfagii występuje zwiększona sekrecja TSH w odpowiedzi na TRH oraz obniżone stężenie rT3 we krwi (Oppert i wsp., 1994).

### **Termogeneza poposiłkowa (TPP)**

Każde spożycie posiłku prowadzi do zwiększenia tempa przemiany materii. W piśmiennictwie zjawisko to ma wiele terminów (Laciejewska, 2000):

Termogeneza poposiłkowa (TPP - "post-prandial thermogenesis", McCarter, 1995).

Termogeneza wywołana spożyciem posiłku (DIT - „dietary-induced thermogenesis”, Sims i Danforth, 1987; Glick, 1990; Mc Carther, 1995).

Swoiście dynamiczne działanie pokarmu (SDA - „specific dynamic action of food”, Blaxter, 1989).

Termogenny wpływ posiłku (TEM - “thermic effect of meal”, Sims i Danforth, 1987; Glick, 1990).

Termogenna reakcja na posiłek (TRF – „thermic caloric response to food”. Houde-Nadeau i wsp., 1995).

Ze względu na to, że przedmiotem wielu poprzednich badań oraz obecnej rozprawy były reakcje organizmu na spożycie glukozy, uzasadniony wydaje się również termin ciepłotwórcze działanie glukozy – TEG (termogenny efekt glukozy).

Wytwarzanie ciepła zwiększa się również po dożylnym podaniu substratów energetycznych. Nie stwierdzono przy tym statystycznie

znamiennej różnicy między ilością ciepła powstającego po podaniu składników odżywczych doustnie i dożylnie.

Wzrost tempa przemiany materii po spożyciu pojedynczego posiłku utrzymuje się na ogół przez kilka godzin aczkolwiek może trwać nawet do kilkunastu godzin (Schutz i wsp., 1985; Blaxter, 1989).

Wielkość TPP wykazuje różnice indywidualne, jednak średnio stanowi około 10% wartości energetycznej dziennego spożycia posiłków (Woo i wsp., 1985). Zwiększa się ona wraz z ilością zawartej w pokarmie energii. Wzrost tempa przemiany materii jest różny po spożyciu różnych składników pokarmowych. Najszybciej efekt ten pojawia się po spożyciu węglowodanów, natomiast najdłużej utrzymuje się po posiłku białkowym. Najsilniejszy efekt termiczny wywiera białko, następnie węglowodany i tłuszcze. Z badań Swifta (1957) wynika, że u ludzi pozostających na diecie wysokobiałkowej spoczynkowa przemiana materii jest wyższa o około 6% w porównaniu z osobami stosującymi dietę niskobiałkową. Z tego powodu jest całkowicie uzasadnione dokonywanie pomiaru podstawowej przemiany materii po kilkudniowej diecie niskobiałkowej.

Mechanizm ciepłotwórczego działania pożywienia wciąż jeszcze nie jest dokładnie poznany. Według klasycznych poglądów w skład TPP wchodzi dwa składniki:

1. Termogeneza obligatoryjna – czyli koszt energetyczny poposiłkowych przemian pożywienia związany z wchłanianiem, trawieniem, przemianami metabolicznymi i magazynowaniem składników pokarmowych w postaci glikogenu i lipidów (Keller, 1996).
2. Termogeneza fakultatywna - związana ze stymulacją współczulnego układu nerwowego (Acheson i wsp., 1984 a; Djazayery, 1987; Weststrate, 1989; Glick, 1990; McCarter, 1995; DeLany i Lovejoy, 1996).

Leblanc i Labrie (1997) dodają do termogenezy fakultatywnej fazę “przed absorpcyjną” (przed spożyciem pożywienia) wynikającą z pobudzenia układu współczulnego w reakcji na smak i zapach posiłku.

Poszczególni autorzy reprezentują nieco odmienne poglądy na udział poszczególnych procesów w wydatku energetycznym składającym się na TPP. Według Kellera (1996) obligatoryjny wydatek energii jest związany z udziałem samego układu pokarmowego w spożyciu i trawieniu posiłku, natomiast część fakultatywna zależy od procesów

jakim podlegają poszczególne składniki pokarmowe. Dla przykładu wchłonięta glukoza może ulec utlenieniu w całości (TPP - około 2% spożytej energii), zostać częściowo zmagazynowana (TPP - około 5%), a częściowo przekształcona w kwasy tłuszczowe (TPP – około 20–23%). Udział tych procesów może wpływać na różnice termogenezy fakultatywnej. Inni autorzy do termogenezy obligatoryjnej zaliczają koszt trawienia, wchłaniania, a następnie przemiany w białka, tłuszcz i glikogen magazynowany w organizmie (Djazayery, 1987; Westerstrate, 1989; Glick, 1990; McCarter, 1995; DeLany i Lovejoy, 1996). Jest jednak oczywiste, że energochłonność przemian związanych ze spożyciem pożywienia, w obligatoryjnej części wydatku energetycznego zależy od składu posiłku i jego ilości. Zdaniem Simsa i Danforth (1987) procesy wchłaniania i transportu składników pokarmowych wymagają niewielkich ilości energii w porównaniu z 60-70% nakładem energii niezbędnej do ich magazynowania. Do obligatoryjnej części termogenezy zalicza się również m.in. procesy syntezy i rozpadu aminokwasów oraz lipogenezy w wątrobie (Acheson i wsp., 1984 b; Djazayery, 1987; Glick 1990).

Według Simsa i Danforth (1987) miejscem, w którym zachodzi znaczna część TPP u człowieka są mięśnie szkieletowe. Wskazują na to wyniki badań Simonsena i wsp. (1992), którzy stwierdzili, że termogeneza wywołana adrenaliną i glukozą zachodzi w mięśniach szkieletowych. Autorzy ci twierdzą, że biorąc pod uwagę masę mięśni szkieletowych, około 40% termogenezy wywołanej adrenaliną, zachodzi właśnie w tej tkance, zaś około 5% w tkance tłuszczowej. Udział metabolizmu mięśni w fakultatywnej części TPP wydaje się wysoce prawdopodobny ze względu na fakt, że to właśnie w nich zachodzą cykle substratowe, polegające na jednoczesnym przebiegu procesów katabolicznych i anabolicznych, np. rozkład i synteza glikogenu (Sims i Danforth, 1987; McCarter 1995).

Dotychczas poznano tylko niektóre z czynników determinujących fakultatywny składnik TPP. Warto podkreślić, że stopień nadwagi i zależna od niego hiperinsulinemia odgrywają tu pewną rolę. Insulina bowiem wpływa zarówno w sposób pośredni, jak i bezpośredni na termogenezę fakultatywną. Czynnikiem nasilającym termogenezę fakultatywną jest również nadmierne spożywanie węglowodanów (bezpośrednie stymulowane przez część współczulną układu autonomicznego



i pośrednio przez insulinę). Mechanizmy te będą omawiane w dalszej części rozprawy. Wykazano również, że na wielkość ciepłotwórczego działania pokarmu wpływa jego smak, poprzez pobudzenie wczesnej fazy wydzielania insuliny. LeBlanc i Labrie (1997) sugerują, że pokarm atrakcyjny smakowo zwiększa aktywność współczulnej części układu autonomicznego i w ten sposób stymuluje termogenezę. Badania te wykonano na szczurach i opisane zjawisko wynikało z aktywacji brunatnej tkanki tłuszczowej przez współczulną część układu autonomicznego. Nie można jednak wykluczyć, że smakowitość posiłku lub nawet jego widok odgrywać może również pewną rolę w kształtowaniu termogenezy u człowieka.

### **Neurohormonalna regulacja termogenezy poposiłkowej**

W kontroli metabolizmu po posiłku bierze udział zarówno współczulna, jak i przywspółczulna część autonomicznego układu nerwowego (Nacht i wsp., 1987; Acheson, 1993; Kim i wsp., 1994; De Jonge i Garrel, 1997)

Wykazano, że najsilniejsza aktywacja współczulnego układu nerwowego, czego wyrazem jest podwyższenie stężenia noradrenaliny (NA) w osoczu, występuje po spożyciu glukozy, w nieco mniejszym stopniu po posiłku mieszanym (zawierającym białko, węglowodany i tłuszcze). Zjawisko to nie występuje natomiast po spożyciu samego białka lub tłuszczu (Welie i wsp., 1981). Według Kima i wsp. (1994) spożycie pojedynczych posiłków białkowych powoduje pobudzenie współczulnego układu nerwowego poprzez receptory adrenergiczne typu  $\alpha_1$ , natomiast, glukoza, fruktoza i sacharoza oddziałują poprzez receptory  $\beta_1$ . Autorzy ci stwierdzili również hamowanie tego pobudzenia przez blokery receptorów  $\alpha$  i  $\beta$ .

W celu udowodnienia roli układu współczulnego w TPP Cox i wsp. (1995) mierzyli zużycie tlenu i aktywność współczulną w różnych narządach. Stwierdzono, że spożycie bogato-energetycznego posiłku wywołuje znaczne i stosunkowo wybiórcze zwiększenie aktywności unerwienia współczulnego nerek i mięśni szkieletowych. W wielu badaniach nad rolą receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej stosowano związki blokujące te receptory. Acheson i wsp. (1983) dokonywali pomiaru wydatku energetycznego podczas testów z zastosowaniem kłamr metabolicznych: hiperinsulino-

wej, hiperglikemicznej i normoglikemicznej przy dwóch poziomach hiperinsulinemii, przed i po podaniu propranololu. Stwierdzili oni, że po blokadzie receptorów  $\beta$ -adrenergicznych wydatek energetyczny ulegał obniżeniu przy niezmiennym wychwycie glukozy, co wskazuje na rolę tych receptorów w kształtowaniu termogenezy przez współczulną część układu nerwowego. Również De Fronzo i wsp. (1984) potwierdzili udział receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w kształtowaniu termogenezy wywołanej infuzją glukozy. Stosując metodę normoglikemicznej klamry metabolicznej badacze ci wykazali, że podanie fentolaminy nie zmienia, wywołanej insuliną, reakcji termicznej na infuzję glukozy i insuliny, podczas gdy propranolol zmniejsza wydatek energetyczny i przemiany glukozy wywołane przez insulinę. Sugerowano także, że fakultatywna część termogenezy może być przynajmniej w części zależna od aktywacji układu współczulnego (Acheson i wsp., 1983; De Fronzo i wsp., 1984).

Przedstawionym poglądom na temat roli układu współczulnego przeczą jednak liczne badania. W części prac nie stwierdzono, aby blokada receptorów  $\beta$ -adrenergicznych propranololem wpływała na termogenezę poposiłkową (Zwillich i wsp., 1981; Welle i Campbell, 1983 a; Seaton i wsp., 1984; Morgan i wsp., 1986; Nacht i wsp., 1987; Thörne i Wahren, 1989). Zwillich i wsp. (1981) stwierdzili, że istnieją wprawdzie podobieństwa pomiędzy stymulacją receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i spożyciem posiłku zawierającego węglowodany lecz wielkość termogenezy nie zmienia się pod wpływem zablokowania receptorów adrenergicznych.

Zastosowanie metody klamry metabolicznej prowadzi do stałego utrzymywania się wysokiego stężenia insuliny, podczas gdy doustne obciążenie glukozą powoduje jedynie przejściowy wzrost stężenia tego hormonu. Różnice te usiłowali wyjaśnić Minaker i wsp. (1982) stosując zarówno klamry metaboliczne jak i obciążenia glukozą u ludzi młodych i w starszym wieku. Hiperinsulinemia osiądana przy zastosowaniu klamr metabolicznych powodowała znaczny wzrost stężenia NA u młodych badanych, podczas gdy u starszych zjawiska tego nie zaobserwowano.

Przejściowe podwyższenie stężenia insuliny po doustnym obciążeniu glukozą powodowało natomiast różne zmiany stężenia noradrenaliny u osób młodych i starszych. Na podstawie tych badań można wnioskować, że udział  $\alpha$  lub  $\beta$ -receptorów adrenergicznych w kształtowaniu

termogenezy jest względnie ograniczony przez нефизиологичną reakcję wywołaną przez normoglikemiczne, hiperinsulinizujące klamry metaboliczne oraz farmakologiczne dawki stosowanych blokerów receptorowych. Propranolol nie przechodzi przez barierę krew–mózg. Jeżeli w kształtowaniu reakcji termogennej u człowieka bierze udział podwzgórze (co sugerowano w badaniach na zwierzętach – Atrens i wsp., 1985), mogłoby to tłumaczyć brak reakcji na ten bloker. Astrup i wsp., (1986, a) stwierdzili po 4 godzinach od podania glukozy wyższe o ponad 200% wartości stężenia adrenaliny we krwi tętniczej, co znacznie przewyższa fizjologiczny próg termogennego działania tego hormonu. Odpowiedni wzrost stężenia adrenaliny w krwi żyłnej przedramienia wynosił zaledwie około 50%, w związku ze zwiększonym wychwytem tego hormonu przez tkanki obwodowe. Wyniki te prowadziły do wniosku o istotnej, wcześniej pomijanej, roli adrenaliny jako hormonu o działaniu ciepłotwórczym oraz o znaczeniu termogenezy zachodzącej w mięśniach szkieletowych w późnej fazie termogenezy poposiłkowej. Badacze ci zwrócili również uwagę, że termogeneza fakultatywna może mieć istotne znaczenie w kontroli masy ciała u ludzi.

Podsumowując klasyczne badania Astrupa i wsp. (1986, b, 1989) autorzy ci stwierdzili, że spożycie węglowodanów wywołuje dwufazową aktywację układu adrenergicznego. Jedną ze składowych tej reakcji jest pobudzenie układu współczulnego przez insulinę, częściowo na drodze odruchu hemodynamicznego. Powoduje to niewielki wzrost termogenezy w tkance tłuszczowej, wątrobie i sercu poprzez receptory adrenergiczne typu  $\beta_1$ . Druga składowa reakcji adrenergicznej występuje później, kiedy stężenie glukozy zbliża się do wartości podstawowych. Wywołuje to zwiększenie sekrecji adrenaliny z rdzenia nadnerczy i wzrost stężenia tego hormonu we krwi ponad pewien próg, dla wywołania efektu termogenego. W tej sytuacji tkanką docelową są mięśnie szkieletowe gdzie termogeneza zachodzi za pośrednictwem receptorów  $\beta_2$ .

Cryer (1993) również uważa, że adrenalina odgrywa istotną rolę w kształtowaniu termogenezy zarówno w przemianach glukozy jak i procesach lipolizy oraz ketogenezy. Według tego autora adrenalina jest niewątpliwie w sposób ciągły zaangażowana w procesy przebiegające „z minuty na minutę”, a zatem spełnia podstawową rolę w warunkach wyjątkowego obciążenia organizmu (stresu), jak również w sytuacjach



patologicznych np. zaburzonej regulacji przemian glukozy u pacjentów ze stabilną insulinozależną cukrzycą. Pomimo tego, że wpływ farmakologicznych dawek adrenaliny na termogenezę był przedmiotem dyskusji przez niemal 100 lat (Griffith, 1951), fizjologiczne znaczenie tego hormonu w kontroli termogenezy poposiłkowej wciąż jeszcze nie jest w pełni udowodnione (Sjöström i wsp., 1983; Mansell i wsp., 1990; Müller i wsp., 1992).

Na szczególną uwagę zasługują badania Blaaka i wsp (1993), których celem było określenie roli podtypów receptorów adrenergicznych  $\alpha$  i  $\beta$  w kontroli termogenezy. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że w kontroli termogenezy zaangażowane są receptory typu  $\beta_1$  i  $\beta_2$ , natomiast receptory  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  i  $\beta_3$  nie odgrywają roli. Wnioski te wskazują na istotną rolę w procesach termogenezy mięśni szkieletowych (zaopatrzonych głównie w receptory adrenergiczne typu  $\beta_2$ ). We wcześniejszych pracach Thorin i wsp. (1986), stosując metodę klamry insulinowej otrzymali wyniki, wskazujące na większą rolę receptorów typu  $\beta_1$  niż  $\beta_2$  w kształtowaniu termogenezy.

Jak wynika z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa badania, dotyczące udziału układu współczulnego w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej, a zwłaszcza roli poszczególnych receptorów adrenergicznych są wciąż jeszcze niejednoznaczne. Obecnie większość badaczy nie kwestionuje jednak znaczącej roli, ani współczulnego ani, przywspółczulnego układu nerwowego w tych procesach. Z drugiej strony jak się okazuje układ przywspółczulny, może brać również udział w kształtowaniu termogenezy obligatoryjnej, np. tempa trawienia, wchłaniania i przemian metabolicznych składników pokarmowych w różnych tkankach organizmu.

W reakcji na spożycie pokarmu następuje pobudzenie komórek  $\beta$  wysp trzustki na drodze nerwowej i humoralnej, co prowadzi do zwiększonego wydzielania insuliny. Zdaniem Rothwella i Stocka (1988) ze względu na klasyczną rolę insuliny jako hormonu o działaniu anabolicznym, stymulującym odbudowę zasobów organizmu ze składników pokarmowych, sugestia, że insulina stanowi równocześnie sygnał dla pobudzenia termogenezy wydaje się mało prawdopodobna. Insulina wywiera jednak bardzo różnorodne działanie zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i w tkankach obwodowych, toteż jej przynajmniej pośredniego udziału w pobudzaniu termogenezy nie można wykluczyć.

Badania nad wpływem insuliny na termogenezę można podzielić na trzy grupy: a) analizę zależności pomiędzy stężeniem insuliny a wielkością termogenezy; b) pomiar termogenezy i równowagi energetycznej organizmu w zależności od doraźnego lub chronicznego podawania insuliny; c) ocenę wpływu TPP na zmiany wrażliwości na insulinę.

○ ile według powyższego podziału stosunkowo łatwo jest usystematyzować wyniki bogatego piśmiennictwa, uzyskanego w badaniach na zwierzętach, to ograniczona ilość badań wykonanych u ludzi utrudnia wyciąganie wiążących wniosków na ten temat u człowieka. Znaczna część tych badań dotyczy roli insuliny w patogenezie otyłości, co zostanie omówione w następnych rozdziałach. Inne, w których stosowano metody klamr metabolicznych z infuzjami glukozy i insuliny szerzej omówiono poprzednio. Wskazują one na udział insuliny w kontroli termogenezy. Landsberg (1990) twierdzi jednoznacznie, że „*insulina jest głównym sygnałem pomiędzy spożyciem pokarmu a aktywnością układu współczulnego*”, a oporność na insulinę jest mechanizmem, który w otyłości ogranicza dalsze zwiększanie masy ciała stabilizując ją. W klasycznej pracy Ravussina i Bogartusa (1982) badano termogenezę euglikemiczną klamrą metaboliczną z zastosowaniem infuzji glukozy i insuliny. Badania te wskazują, że “za 2/3 do 3/4 stwierdzonego podwyższenia termogenezy ponad spoczynkową przemianę materii po infuzji glukozy i insuliny odpowiada koszt energetyczny budowania zasobów glikogenu, natomiast 24-35% może być tłumaczona przez inne mechanizmy, takie jak wzrost aktywności współczulnego układu nerwowego”.

Jedną z dróg stymulacji wydzielania insuliny polega na aktywacji przywspółczulnych włókien nerwu błędnego unerwiającego trzustkę. Działanie to zachodzi za pośrednictwem receptorów muskarynowych. Jednakże badania z zastosowaniem infuzji glukozy z atropiną (blokerem receptorów muskarynowych) u osób otyłych i u ludzi o prawidłowej masie ciała prowadzą do następujących wniosków: 1) hiperinsulinemia wywołana glukozą jest niezależna od pobudzenia układu przywspółczulnego, oraz 2) hamowanie układu przywspółczulnego nie wpływa na termiczny efekt glukozy (Schneeberger i wsp., 1991).

Obraz opisywanej “gry hormonalnej” ulega dalszej komplikacji, jeżeli weźmiemy pod uwagę wpływ adrenaliny na wydzielanie insuliny, a zatem część obserwowanych efektów może wynikać z interakcji obu

hormonów lub/i wykorzystania lub mobilizacji materiałów energetycznych wpływających na te hormony. Stwierdzono bowiem zwiększoną reakcję termogenną na adrenalinę u osób z hiperinsulinemią, głodujących przez 48 godz. (Mansell i wsp., 1990) oraz u dzieci z cukrzycą typu I, niezależnie od kontroli glikemii u tych pacjentów (Müller i wsp., 1989). Müller i wsp. (1992) sugerują, że termogenne działanie adrenaliny jest częściowo hamowane przez podstawowe stężenie insuliny. Z kolei Selberg i wsp. (1991) stwierdzili, że podczas gdy adrenalina zwiększa tempo przemiany materii o 12,9% w normoinsulinemii, to w hipersinsulinemii efekt ten jest nieco mniejszy (8,9%). Hiperinsulinemia może zatem obniżać termogenne działanie adrenaliny.

Niewiele badań poświęcono roli innych hormonów w regulacji poposiłkowej termogenezy. Silnym hormonem hiperglikemicznym jest glukagon. Aktywuje on cykle substratowe w wątrobie (Miyoshi i wsp., 1988) i z tego względu może być podejrzewany o udział w kontroli termogenezy. Stwierdzono, że w sytuacji niedoboru insuliny glukagon wywiera działanie termogenne (Nair, 1987). Calles-Escadon (1994) na podstawie wyników swoich badań twierdzi jednak, że cykle substratowe glukozy nie odgrywają istotnej roli, ani w kształtowaniu spoczynkowej przemiany materii ani, w przemianie materii indukowanej glukagonem. Vansant i wsp (1991) na podstawie badań przeprowadzonych u otyłych kobiet sugerowali, że kontrola przemian energetycznych przez glukagon ma większe znaczenie na czczo, niż po obciążeniu glukozą; w istocie w pracy tej nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem glukagonu a termogennym efektem glukozy.

Udział hormonów tarczycy w TPP jest niejasny. U szczurów z niedoczynnością tarczycy wykazano zmniejszenie ciepłotwórczego działania posiłku (Iossa i wsp. 1996), natomiast u ludzi z nadczynnością tarczycy wykazano podobną wielkość TPP jak u osób zdrowych (Randin i wsp., 1986).

Ostatnio pojawiają się doniesienia wskazujące na rolę leptyny w kontroli bilansu energetycznego organizmu (Jéquier, 2002). Tuominen i wsp. (1997) dokonywali pomiarów stężenia leptyny i produkcji ciepła stosując klamry euglikemiczno-hiperinsulinowe. Stwierdzili oni, że hiperinsulinemia podwyższa stężenie leptyny we krwi, co wiąże się z tempem przemiany materii i sugeruje znaczenie tego hormonu w regulacji wydatku energetycznego u człowieka.



## Czynniki modyfikujące wielkość termogenezy poposiłkowej

### Wiek

Starzenie się organizmu związane jest ze zwiększonym występowaniem wielu przewlekłych chorób metabolicznych, zwłaszcza układu krążenia i cukrzycy typu 2 (NIDDM). Jednym z czynników ryzyka tych chorób jest związany ze starzeniem przyrost masy ciała, często prowadzący do otyłości (Fielding, 1995) i zmiany w składzie ciała, a zwłaszcza zwiększenie tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej (cechy te zaliczane są do czynników ryzyka wymienionych chorób). Z drugiej strony starzenie się może być związane ze zmienionym nakładem na poszczególne komponenty dobowego wydatku energetycznego (PPM, aktywność ruchowa, TPP).

Przytoczone wyżej okoliczności usprawiedliwiają istnienie hipotezy o obniżeniu termogenezy poposiłkowej u ludzi w podeszłym wieku. W istocie po zastosowaniu diet mieszanych stwierdzono obniżenie TPP (Morgan i York, 1983; Schwartz i wsp., 1990; Thörne i Wahren, 1990 b). Również w badaniach, w których stosowano obciążanie glukozą stwierdzano obniżenie TEG (Golay wsp., 1982; Bloesh i wsp., 1988). Bloesch i wsp. (1988) zakładają, że termogeneza obligatoryjna jest niezależna od wieku, natomiast termogeneza fakultatywna jest zmniejszona u ludzi starszych w wyniku obniżonej aktywności układu współczulnego. Zależność zmniejszenia termogenezy od obniżenia aktywności układu współczulnego u osób w podeszłym wieku potwierdzili Schwartz i wsp. (1990). Również Kerckhofss i wsp. (1998) wykazali, że proces starzenia się jest związany z obniżeniem udziału receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w kształtowaniu termogenezy.

### Masa ciała

**Otyłość.** Bogate piśmiennictwo dotyczy roli termogenego działania pożywienia w patogenezie otyłości. W licznych pracach badano reakcję termogeną na pojedyncze posiłki lub poszczególne składniki żywieniowe u osób otyłych oraz u pacjentów z cukrzycą niezależną od insuliny (NIDDM). Początkowo w wielu pracach stwierdzono zmniejszenie termicznego działania glukozy u osób otyłych, w porównaniu z ludźmi szczupłymi. W jednym z wcześniejszych badań Robson i wsp. (1977) wykazali, że wielkość obniżenia TPP jest ściśle skorelowana z procentowym zwiększeniem masy ciała w stosunku do masy idealnej.

Innymi słowy, im większy stopień otyłości tym większe obniżenie termogenezy wywołanej posiłkiem. W wielu następnych pracach u osób otyłych stwierdzano mniejsze (Kaplan i Laville, 1976; Pittet i wsp., 1976; Shetty i wsp., 1981; Golay i wsp., 1982, 1986; Bessard i wsp., 1983; Schwartz i wsp., 1983; Schutz i wsp., 1984 b; Swaminathan i wsp., 1985; Segal i wsp., 1985; Katch i wsp., 1992) lub podobne, jak u osób szczupłych, termogenne działanie pojedynczego posiłku lub glukozy (Scharief i wsp., 1982; Welle i Campbell, 1983 b; Felig i wsp., 1983; Segal i Gutin, 1983; Blaza i Garrow, 1983; Anton-Kuchly i wsp., 1985; Vernet i wsp., 1986). W istocie badania, w których stwierdzono podobną reakcję termogenną w otyłości, jak u osób o prawidłowej masie ciała są tak samo liczne jak te, w których wykazano jej obniżenie u osób otyłych (D'Allesio i wsp., 1988).

Valensi i wsp. (1998) na podstawie uzyskanych wyników twierdzą, że glukoza hamuje tempo utleniania tłuszczów u otyłych kobiet z dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego, pomimo podobnej reakcji termogennej na glukozę w porównaniu z osobami o prawidłowym układzie autonomicznym dobranymi pod względem wieku, BMI, WHR i FFM. Autorzy ci sugerują, że obniżenie aktywności współczulnej części tego układu jest prawdopodobnie odpowiedzialne za to zjawisko.

Obserwacje wskazujące na udział współczulnego układu nerwowego w kształtowaniu TPP skłoniły do badań nad zastosowaniem sympatomimetyków w leczeniu otyłości. Aczkolwiek wykazano, że infuzje NA nie prowadzą do znaczących różnic w reakcji termogennej pomiędzy kobietami otyłymi, przed i po redukcji masy ciała (Jung i wsp., 1979), zastosowanie sympatomimetyków przyniosło obiecujące wyniki u mężczyzn (Astrup i wsp., 1986 a; Dulloo i Miller, 1986). W badaniach tych wykazano nie tylko pobudzenie termogenezy, ale również zwiększenie wychwytu glukozy (Scheidegger i wsp., 1984) i zmiany w składzie ciała przy zwiększeniu wykorzystania tłuszczów w organizmie (Astrup i wsp. 1986 a.)

W swojej pracy przeglądowej de Jonge i Bray (1997) stwierdzają, że obniżenie termogenezy poposiłkowej u osób otyłych jest związane ze zmianami oporności na insulinę i niską aktywnością układu współczulnego. Różny stopień insulinooporności w tym stanie może tłumaczyć rozbieżności w wynikach uzyskiwanych przez różnych badaczy. Ze względu na to, że sekrecja insuliny i metabolizm glukozy mogą być

związane ze stymulacją współczulnego układu nerwowego, to zmiany oporności na insulinę w otyłości mogą również prowadzić do zmniejszenia reakcji układu współczulnego na spożycie posiłku (Ravussin i wsp., 1983, 1985 a; Acheson, 1987; Rothwell i Stock, 1988; Cooney i Storlien, 1994).

Badania Wellego i Campbella (1983) wskazują, że wielkość TEG nie zależy od wzrostu stężenia NA i insuliny w osoczu, ani też od masy ciała czy BMI. Ponadto, u badanych, u których stwierdzono niską termogenezę po podaniu glukozy stwierdzono prawidłową jej wartość po spożyciu fruktozy (Simonson i wsp., 1988; Tappy i Jéquier, 1993 a) lub aminokwasów (Tappy i wsp., 1993 b). Van Gaal i wsp. (1999) porównywali termogenezę po podaniu fruktozy i glukozy otyłym kobietom. Jak się okazało, tempo termogenezы po fruktozie było istotnie wyższe niż po glukozie niezależnie od niższych stężeń glukozy i insuliny we krwi. Autorzy ci nie stwierdzili zależności pomiędzy wielkością termogenezы a aktywacją układu współczulnego, mierzonego na podstawie zawartości amin katecholowych w moczu. Wyniki te wskazują więc, że nie insulina a tempo metabolizmu węglowodanów na poziomie komórkowym jest odpowiedzialne za reakcję termogenną na różne węglowodany. Z kolei Connaher i wsp. (1988) twierdzą, że u większości otyłych pacjentów termogeneza po infuzji NA jest prawidłowa i tylko u niektórych z nich jest zmniejszona.

Według Van Gaala i wsp. (1994) wyższy TEG u otyłych kobiet jest istotnie skorelowany ze wskaźnikiem WHR, natomiast takiej zależności nie stwierdzono z BMI. Z kolei Camasatra i wsp. (1999) na podstawie wyników wieloczynnikowej analizы regresji twierdzą, że u zdrowych ludzi niezależnymi czynnikami kształtującymi termogenezę spoczynkową są wiek, BMI i RQ, natomiast głównymi wskaźnikami kształtującymi wartość TEG jest wrażliwość na insulinę, a w mniejszym stopniu otyłość typu brzuszного.

### **Aktywność ruchowa**

Rola aktywności ruchowej w kształtowaniu termogenezы poposiłkowej jest przedmiotem kontrowersji. Wyniki części badań sugerują, że pojedynczy wysiłek fizyczny, poprzedzający zjedzenie posiłku, prowadzi do zwiększenia termogenezы. Podwyższenie termogenezы po wysiłku stwierdzono jednak u osób szczupłych natomiast nie było go lub było istotnie niższe u badanych otyłych, przy czym niektórzy



badacze w ogóle nie wykazali wpływu wysiłku na termogenezę poposiłkową (Zahorska-Markiewicz, 1980; Dallosso i James, 1984; Schutz i wsp., 1987; Segal i wsp., 1984, 1990 a, b; 1992; Barenys i wsp. 1993). Różnice w wynikach mogą być spowodowane różną wartością energetyczną, składem stosowanych posiłków, dietą poprzedzającą badanie, czasem, jaki upłynął pomiędzy wysiłkiem a posiłkiem, a także intensywnością i czasem trwania wysiłku oraz stopniem oporności na insulinę (Schutz i wsp., 1987; Segal i wsp., 1992 c, Obnaka i wsp., 1998). Obnaka i wsp. (1998) sugerują, że wpływ wysiłku fizycznego na wielkość termogenezy wynika z zależności pomiędzy tempem syntezy glikogenu w mięśniach a wydzielaniem insuliny.

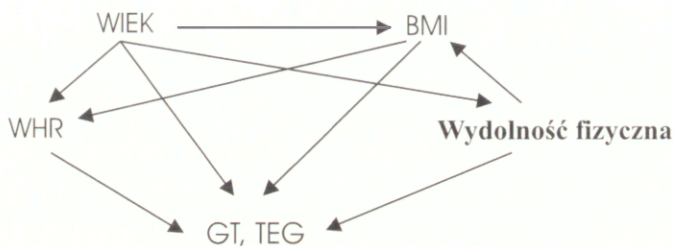
### **Podsumowanie**

Na podstawie danych z dostępnego piśmiennictwa można stwierdzić, że na kształtowanie zarówno tolerancji glukozy, jak i wielkości termogennego działania glukozy wpływa szereg czynników. Z jednej strony są to czynniki hormonalne i neurohormonalne, wśród których o najsilniejsze działanie podejrzewa się insulinę, noradrenalinę i adrenalinę. Jak wykazano powyżej, udział tych hormonów w kształtowaniu termogenezy jest przedmiotem licznych kontrowersji (dotyczy to zwłaszcza A i NA). Zarówno tolerancja glukozy, jak i wywołana glukozą termogeneza są również zależne od wskaźników biologicznych takich jak wiek, masa ciała, rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, aktywność ruchowa i wydolność fizyczna. Część z nich (jak np. masa ciała lub wydolność fizyczna) może być potencjalnie modyfikowana. Jednak, również w przypadku niektórych innych wskaźników dane dotyczące ich wpływu na termogenezę nie są jednoznaczne. Ponadto należy zwrócić uwagę na to, że wiek, masa ciała, dystrybucja tkanki tłuszczowej i wydolność fizyczna stanowią kompleks wzajemnie powiązanych czynników, które w różny i odmienny sposób mogą oddziaływać na cechy metaboliczne kształtujące tolerancję glukozy i termogenezę (Ryc.1).

Jak wspomniano powyżej masa ciała wzrasta wraz z wiekiem. Zmianom tym towarzyszy obniżenie wydolności fizycznej. Z drugiej strony tolerancja glukozy może ulec upośledzeniu zarówno wraz z wiekiem, jak niezależnie od procesu starzenia się ze względu na zwiększenie masy ciała lub niską wydolność fizyczną. Procesom tym towarzyszą zmiany aktywności przywspółczulnej i współczulnej układu nerwowego-

go wpływając na regulację metabolizmu i zmiany wrażliwości tkanek na insulinę. Wszystko to w różnorodny, i do końca nie wyjaśniony sposób wpływa, na kształtowanie termogenezy wywołanej glukozą, która odgrywa istotną rolę w ogólnym bilansie energetycznym organizmu.

Wyjaśnienie tych mechanizmów jest również ważne z klinicznego punktu widzenia, bowiem udział termogenezy wywołanej spożyciem węglowodanów lub glukozy może mieć istotne znaczenie w patogenezie otyłości



**Ryc. 1.** Zespół wzajemnie powiązanych ze sobą wskaźników biologicznych potencjalnie kształtujących tolerancję glukozy i wielkość termogenezy wywołanej glukozą. BMI - wskaźnik masy ciała, WHR - wskaźnik rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, GT - tolerancja glukozy, TEG - termogeny efekt glukozy.

## CEL PRACY

Biorąc pod uwagę złożony zespół współzależności pomiędzy czynnikami biologicznymi i wskaźnikami metabolicznymi w kształtowaniu tolerancji glukozy, a także często sprzeczne dane piśmiennictwa dotyczące ich wpływu na kształtowanie termogenezy wywołanej glukozą głównym

**CELEM** niniejszej pracy było:

- 1. Oszacowanie znaczenia poszczególnych czynników zarówno biologicznych, jak i metabolicznych w kształtowaniu tolerancji glukozy u osób obu płci w różnym wieku, o zróżnicowanej masie ciała i poziomie wydolności fizycznej.**
- 2. Ocena znaczenia poszczególnych czynników biologicznych i metabolicznych w procesie termogenezy wywołanej glukozą w dużej populacji osób obu płci, w różnym wieku, o zróżnicowanej masie ciała i poziomie wydolności fizycznej.**

## MATERIAŁ I METODY

W badaniach wzięło udział ogółem 269 osób, w tym 157 kobiet w wieku od 16 do 88 lat i BMI pomiędzy 17,0 a 45,1 kg/m<sup>2</sup>, oraz 112 mężczyzn w wieku od 18 do 68 lat i BMI pomiędzy 18,0 a 40,1 kg/m<sup>2</sup>. Wszyscy oni zostali szczegółowo poinformowani o celu i przebiegu badań oraz wyrazili zgodę na udział w nich. Wyłączono osoby z uprzednio stwierdzoną cukrzycą, nadciśnieniem i chorobą niedokrwienną serca.

Przeprowadzono 4 serie badań. Na każdą z nich uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Etycznej.

**Seria I.** Celem tej serii było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, **które z ocenianych czynników biologicznych (płeć, wiek, wydolność fizyczna), antropometrycznych (masa i skład ciała) oraz wskaźników metabolicznych i neurohormonalnych, wywierają największy wpływ na kształtowanie tolerancji glukozy i jej termogenne efekty.**

Badania przeprowadzono u 247 osób w tym 112 mężczyzn i 135 kobiet. Ich charakterystykę przedstawiono w Tabeli I.

**Tabela I.** Charakterystyka osób biorących udział I w serii badań. Przedstawiono wartości średnie z błędem standardowym ( $\pm$ SE): wieku, Wskaźnika Masy Ciała (BMI), pułapu tlenowego (VO<sub>2</sub>max) oraz procentowej zawartości tłuszczu w masie ciała (TŁ%). Gwiazdkami zaznaczono istotność różnic pomiędzy mężczyznami i kobietami: \* p<0,005, \*\*p<0,0001,

Grupy	Wiek (lata)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	VO <sub>2</sub> max (l/min)	TŁ% (%)
Mężczyźni	31 $\pm$ 1 (18-68)	25,2 $\pm$ 0,4 (18,8-40,8)	2,3 $\pm$ 0,1 (1,12-3,64)	21,0 $\pm$ 1,4 (4,6-37,4)
Kobiety	43,7 $\pm$ 1,4** (16-66)	2,5 $\pm$ 0,6 (17,0-43,3)	1,83 $\pm$ 0,12** (0,77-3,16)	27,6 $\pm$ 1,6* (8,9-44,9)

**Seria II.** Celem tej serii badań była **ocena tolerancji glukozy i jej termogenne działanie oraz zmian metabolicznych i neurohormonalnych wywołanych doustnym obciążeniem glukozą u kobiet w różnym wieku o zbliżonym Wskaźniku Masy Ciała.**

Badania przeprowadzono u 22 klinicznie zdrowych, niepalących kobiet w podeszłym wieku (grupa A) oraz u 41 kobiet w średnim wieku lecz o zbliżonych wartościach Wskaźnika Masy Ciała. (grupa B), które stanowiły grupę kontrolną. Charakterystykę badanych przedstawiono w Tabeli II.



**Tabela II.** Charakterystyka badanych biorących udział w II serii badań. Podano wartości średnie ( $\pm$ SE) oraz zakres wartości wieku, masy ciała i Wskaźnika Masy Ciała (BMI). Gwiazdki oznaczają istotność różnic pomiędzy grupami: \*\* $p < 0,0001$ .

Kobiety	Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	BMI
Grupa A (n=22)	73 $\pm$ 2 (68-88)	66,7 $\pm$ 2,4 (48,0-92,0)	26,3 $\pm$ 0,9 (19,2-36,8)
Grupa B (n=41)	47,1 $\pm$ 0,7** (40-57)	70,7 $\pm$ 2,5 (46,0-108,0)	26,2 $\pm$ 0,8 (26,2-37,5)

**Seria III.** Celem tej serii badań było **porównanie reakcji metabolicznych i neurohormonalnych na doustne obciążenie glukozą u dziewcząt prowadzących siedzący tryb życia oraz u dziewcząt aktywnych fizycznie - uczennic szkoły baletowej.**

W tej serii badań wzięło udział 13 dziewcząt, uczennic liceum ogólnokształcącego prowadzących siedzący tryb życia (grupa A) i 12 uczennic szkoły baletowej (grupa B). U wszystkich badanych dziewcząt, pomiędzy 7 a 13 dniem cyklu miesięczkowego, przeprowadzono test tolerancji glukozy (OGTT). Charakterystykę badanych dziewcząt przedstawiono w Tabeli III.

**Tabela III.** Charakterystyka badanych biorących udział w III serii badań. Podano wartości średnie ( $\pm$ SE). Gwiazdki oznaczają istotność różnic pomiędzy grupami odpowiednio: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

Wskaźniki	Grupa A	Grupa B
Wiek (lata)	17,3 $\pm$ 0,5	16,6 $\pm$ 0,2
Masa ciała (kg)	54,8 $\pm$ 1,6	54,1 $\pm$ 1,3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20,2 $\pm$ 0,6	19,2 $\pm$ 0,3
Zawartość tkanki tłuszczowej (%)	27,5 $\pm$ 2,5	16,94 $\pm$ 1,6 *
Zawartość tkanki tłuszczowej (kg)	15,4 $\pm$ 1,4	9,2 $\pm$ 0,9 **
Beztłuszczowa masa ciała (LBM) (%)	72,5 $\pm$ 2,5	83,1 $\pm$ 1,6 *
Beztłuszczowa masa ciała (LBM) (kg)	39,5 $\pm$ 2,0	44,9 $\pm$ 1,3 *

**Seria IV.** Celem ostatniej serii badań była **ocena wpływu redukcji masy ciała na wartości wybranych wskaźników metabolicznych i hormonalnych u kobiet w średnim wieku.**

Badania w tej serii przeprowadzono u 15 kobiet w wieku 31 - 46 (średnio 38 $\pm$ 2) lat, przed i po 8-tygodniowej dietetycznej kuracji

odchudzającej. Przed przystąpieniem do kuracji ich wyjściowa masa ciała wynosiła  $91,7 \pm 3,7$  kg (77,5-115,5 kg), a BMI  $33,9 \pm 1,2$  kg/m<sup>2</sup> (28,6-43,3 kg/m<sup>2</sup>).

**Program redukcji masy ciała.** Kobietom uczestniczącym w tej serii badań zalecano stosowanie, diety opracowanej przez Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie, o dziennej wartości energetycznej około 1000 Kcal (4,2 MJ). Dieta ta pozwalała na wybór różnych składników żywieniowych, które charakteryzują się niską zawartością tłuszczu, a jednocześnie są bogate w węglowodany i białka. W celu kontroli przestrzegania diety badane były proszone o prowadzenie zapisów ilości i rodzaju spożywanych przez nie produktów. W czasie trwania programu wszystkie kobiety prowadziły normalny tryb życia zawodowego i rodzinnego. Żadna z badanych w tym okresie nie zwiększała swojego dziennego wydatku energetycznego poprzez jakąkolwiek inną formę aktywności ruchowej nie związanej ze zwyczajowym stylem życia. Dla kontroli przebiegu programu jego uczestniczki brały udział w cotygodniowych wizytach w Zakładzie, podczas których przeprowadzono ogólne badania lekarskie, mierzono masę ciała i kontrolowano przestrzeganie diety na podstawie prowadzonych zapisów. Testy i pomiary wskaźników fizjologicznych przeprowadzano w 4 tygodniu trwania programu oraz w chwili jego zakończenia w 8 tygodniu.

### **Procedury badawcze**

Pomiary antropometryczne. U 37 mężczyzn i 41 kobiet obliczano procentową zawartość tłuszczu w organizmie (%TŁ) na podstawie pomiarów grubości fałdów skórnych na ramieniu nad mięśniem trójgłowym i dwugłowym, w okolicy podłopatkowej i nad talerzem kości biodrowej, stosując wzory uwzględniające wiek i płeć opracowane przez Durnina i Womersleya (1974).

Ocena tolerancji glukozy i reakcji neurohormonalnych na doustne obciążenie glukoza. Badani zgłaszali się do laboratorium Zakładu na czczo w godz. 8:30 – 9:00 rano. Temperatura w pomieszczeniach, w których wykonywano badania wynosiła 22° – 24°C. Badanym zakładano do żyły odłokciowej cewnik, za pomocą którego po 30 minutach odpoczynku w pozycji leżącej pobierano próbkę krwi w celu oznaczenia podstawowego stężenia glukozy, insuliny i amin katecholowych:

adrenaliny (A) i noradrenaliny (NA). Następnie przeprowadzano dostny test tolerancji glukozy (OGTT) (75 g glukozy w 200 ml wody). W 30, 60, 90 i 120 min po podaniu glukozy pobierano próbki krwi w celu pomiaru stężenia glukozy i insuliny. Próbki krwi do oznaczeń stężenia amin katecholowych w osoczu pobierano w 90 i 120 min po podaniu glukozy. Czas ten został wybrany na podstawie wyników uzyskanych przez Mathiasa i wsp. (1989), którzy wykazali, że najwyższy poziom noradrenaliny (NA) we krwi pojawia się w drugiej godzinie testu. Podczas OGTT badani przez cały czas testu pozostawali w pozycji leżącej.

Pomiar spoczynkowej przemiany materii i ciepłotwórczego działania glukozy (TEG). We wszystkich seriach doświadczalnych, po 30 minutowym pozostawianiu badanych w pozycji leżącej przeprowadzono pomiary pobierania tlenu ( $VO_2$ ) i produkcji dwutlenku węgla ( $VCO_2$ ) przy użyciu aparatu Medgraphics (USA) w czasie 20 minut przed podaniem glukozy, a następnie przez ostatnie 5 minut każdego kwadransu trwania OGTT. U dziesięciu losowo wybranych badanych pomiary tempa przemiany materii przeprowadzono co 15 min w czasie 2 godzin bez podawania glukozy (grupa kontrolna).

Ocena wydolności fizycznej. Wydolność fizyczną oceniano na podstawie maksymalnego pobierania tlenu ( $VO_{2max}$ ). Pomiar  $VO_{2max}$  przeprowadzono u 53 mężczyzn i 42 kobiet. W tym celu badani wykonywali stopniowany wysiłek na cykloergometrze. Obciążenie zwiększano co 3 min do odmowy. Wentylację minutową płuc i skład powietrza wydechowego analizowano podczas całej trzeciej minuty każdego obciążenia, przy zastosowaniu analizatora gazowego (Medgraphics USA).

### **Analizy biochemiczne**

Stężenie glukozy we krwi badanych oznaczano metodą enzymatyczną przy użyciu komercyjnych zestawów odczynników (Boehringer, Mannheim, Niemcy). Stężenie insuliny w osoczu mierzono metodą radioimmunologiczną stosując zestaw odczynników MI-130 produkowanych przez Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Izotopów POLATOM (Świerk, Polska), natomiast stężenie adrenaliny i noradrenaliny w osoczu oznaczano metodą radioenzymatyczną wg Da Prada i Zurcher (1979), stosując zestaw odczynników KATECHOLA produkowany przez Immunotech (Praga, Czechy). Błąd metody dla noradrenaliny wynosił 6,8%, a dla adrenaliny 4,7%.



## Obliczenia

W celu sumarycznej oceny zmian stężenia glukozy i insuliny we krwi po obciążeniu glukozą obliczano pola pod krzywą stężeń glukozy i insuliny (BG<sub>auc</sub> i IR<sub>Iauc</sub>) w czasie dwóch godzin OGTT (po odjęciu odpowiednich wartości wyjściowych). Ponadto obliczano stosunek BG<sub>auc</sub> do IR<sub>Iauc</sub>.

Na podstawie pomiarów stężenia glukozy i insuliny na czczo wyliczano wskaźnik insulinooporności (HOMA) wg wzoru

$$\text{HOMA} = [\text{IRI}-0] \cdot [\text{BG}-0] / 22,5$$

Wydatek energetyczny (E) w kJ·min<sup>-1</sup> obliczano na podstawie wyników pomiarów VO<sub>2</sub> i VCO<sub>2</sub> w wydychanym powietrzu. Od każdej wartości E, otrzymanej po obciążeniu glukozą, odejmowano wydatek energetyczny zmierzony na czczo przed podaniem glukozy. Ogólny efekt ciepłotwórczy glukozy (TEG) obliczano jako pole pod krzywą podczas 2 godzin OGTT.

## Metody statystyczne

Otrzymane wyniki przedstawiano jako wartości średnie wraz z błędem standardowym (±SE). Przy ocenie zgodności rozkładu badanych wskaźników (zmiennych) z rozkładem normalnym zastosowano test Shapiro–Wilka. Przy porównaniu wartości średnich w dwóch grupach badanych stosowano test t-Studenta, natomiast przy porównaniu kilku wartości średnich wskaźników fizjologicznych stosowano analizę wariancji.

W serii I badań obliczono współczynniki korelacji liniowej Pearsona (r). Na podstawie przeprowadzonej analizy korelacji przyjęto liniowy model regresji wielokrotnej dla zależności BG<sub>auc</sub> i TEG (zmiennie zależne) od zmiennych niezależnych (predykcyjnych, objaśniających), które podzielono na wskaźniki biologiczne (wiek, płeć, BMI, VO<sub>2</sub>max, %TŁ) oraz hormonalne i metaboliczne (A, NA, IR<sub>Iauc</sub>, BG<sub>auc</sub>, BG<sub>auc</sub>/IR<sub>Iauc</sub>). Dla płci przyjęto wartości: dla mężczyzn - 0, dla kobiet - 1. Zgodnie z przyjętymi założeniami i podziałem wskaźników rozważano następujące postaci liniowych równań regresji:

### 1. dla BG<sub>auc</sub>

$$\text{BG}_{\text{auc}} = b + a_1 \text{PŁEĆ} + a_2 \text{WIEK} + a_3 \text{BMI} + a_4 \text{VO}_{2\text{max}}$$

$$\text{BG}_{\text{auc}} = b + a_1 \text{PŁEĆ} + a_2 \text{NA}_{\text{max}} + a_3 \text{IR}_{\text{Iauc}}$$

Równanie ogólne uwzględniające udział wszystkich analizowanych zmiennych:

$$BG_{auc} = b + a_1 \text{ PŁĘĆ} + a_2 \text{ WIEK} + a_3 \text{ BMI} + a_4 \text{ VO}_{2,max} + a_5 \text{ NAm}_{ax} + a_6 \text{ IR}_{Iauc}$$

### 1. dla TEG

$$TEG = b + a_1 \text{ PŁĘĆ} + a_2 \text{ WIEK} + a_3 \text{ BMI} + a_4 \text{ VO}_{2,max}$$

$$TEG = b + a_1 \text{ PŁĘĆ} + a_2 \text{ NAm}_{ax} + a_3 \text{ BG}_{auc} + a_4 \text{ IR}_{Iauc}$$

$$TEG = b + a_1 \text{ PŁĘĆ} + a_2 \text{ NAm}_{ax} + a_3 \text{ BG}_{auc} / \text{IR}_{Iauc}$$

Równania ogólne uwzględniające udział wszystkich analizowanych zmiennych:

$$TEG = b + a_1 \text{ PŁĘĆ} + a_2 \text{ WIEK} + a_3 \text{ BMI} + a_4 \text{ VO}_{2,max} + a_5$$

$$\text{NAm}_{ax} + a_6 \text{ BG}_{auc} + a_7 \text{ IR}_{Iauc}$$

$$TEG = b + a_1 \text{ PŁĘĆ} + a_2 \text{ WIEK} + a_3 \text{ BMI} + a_4 \text{ VO}_{2,max} + a_5$$

$$\text{NAm}_{ax} + a_6 \text{ BG}_{auc} / \text{IR}_{Iauc}$$

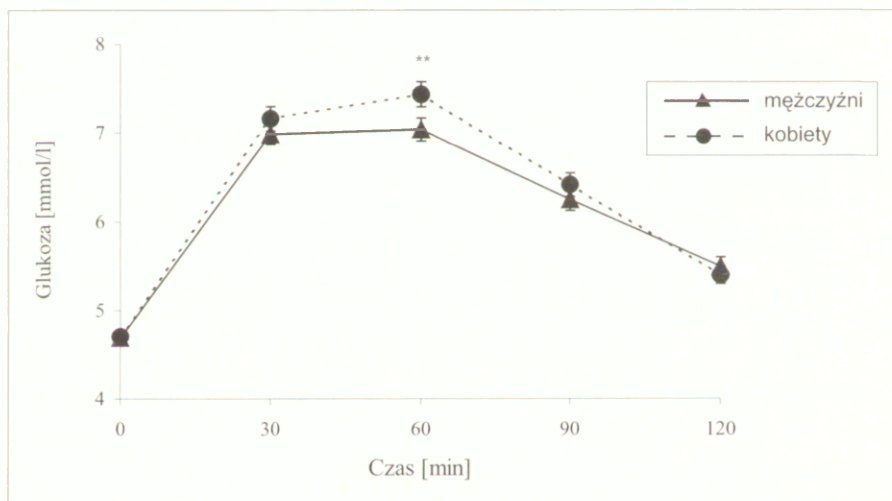
gdzie  $b$  oznacza szacowany wyraz wolny w równaniach regresji, zaś  $a_1$ ,  $a_2$ , ...,  $a_7$  współczynniki regresji. W analizie regresji wielokrotnej oprócz analizy standardowej, przeprowadzano również analizę regresji krokowej, postępującej lub wstecznej. Metoda regresji krokowej pozwoliła na wybór w równaniach tych spośród analizowanych wskaźników, których wpływ na  $BG_{auc}$  i  $TEG_{auc}$  okazał się najsilniejszy. W analizie regresji standardowej rozważano dwa modele prostych regresji: z lub bez wyrazu wolnego ( $b=0$ ). Przy oszacowaniu parametrów modelu, w tabelach regresyjnych podawano postać liniowego równania regresji, następnie kolejno wartości: średniego błędu szacunku parametrów równania (SE), poziom istotności oceny tych parametrów (P), standaryzowane współczynniki BETA (które są znormalizowanymi parametrami równania regresji). Podano również dla oszacowanej postaci równania współczynnik korelacji wielokrotnej  $R$  (informujący o stopniu skorelowania zmiennej zależnej ze wszystkimi zmiennymi niezależnymi; przyjmuje on tylko wartości dodatnie z przedziału  $<0,1>$ ); współczynnik determinacji  $R^2$  (mierzący jaką część ogólnej zmienności zmiennej zależnej jest wyjaśniona przez regresję liniową; jest liczbą z przedziału  $<0,1>$ ); poziom istotności równania regresji P; błąd standardowy estymacji SEE (informujący o przeciętnej wielkości odchylen empirycznych wartości zmiennej zależnej od wartości teoretycznych wyliczonych z modelu).

We wszystkich analizach statystycznych za poziom istotny statystycznie przyjęto  $p < 0,05$ . Obliczeń dokonano korzystając z komputerowego pakietu statystycznego Statistica wersja 6 PL, firmy StatSoft.

## WYNIKI

**Seria I. Zmiany badanych wskaźników u mężczyzn i kobiet podczas testu tolerancji glukozy (OGTT).**

Na ryc. 2 przedstawiono średnie stężenie glukozy we krwi podczas OGTT u kobiet i mężczyzn. Analiza wariancji nie wykazała istotnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami. Średnie podstawowe stężenie glukozy wynosiło u mężczyzn  $4,69 \pm 0,05$  mmol/l, natomiast u kobiet  $4,71 \pm 0,04$  mmol/l ( $p > 0,05$ ). Po podaniu glukozy jej wartości wzrosły istotnie osiągając najwyższy poziom w 60 min OGTT, u mężczyzn stężenie to wynosiło  $7,04 \pm 0,13$  mmol/l, zaś u kobiet  $7,44 \pm 0,14$  mmol/l ( $p < 0,0001$ ). W 120 min OGTT wartości glukozy utrzymywały się na nieznacznie podwyższonym poziomie w stosunku do wartości wyjściowych i wynosiły odpowiednio  $5,49 \pm 0,1$  mmol/l i  $5,39 \pm 0,1$  mmol/l u mężczyzn i kobiet.



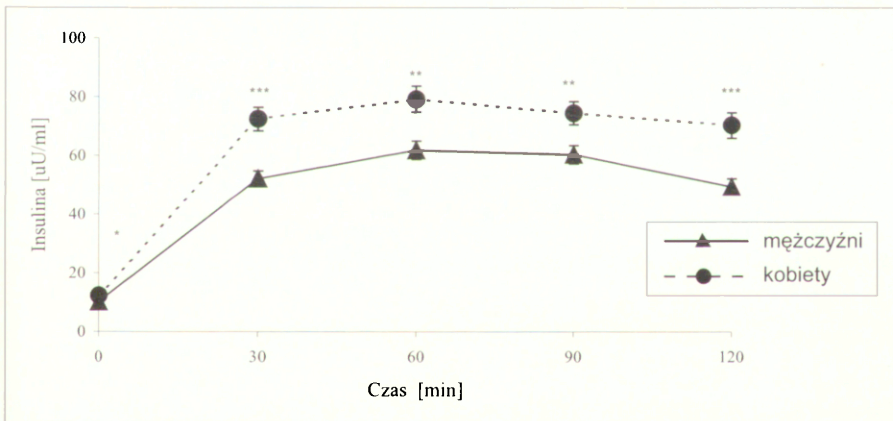
**Ryc. 2.** Wyjściowe stężenie glukozy we krwi i jej zmiany po doustnym podaniu tego cukru u mężczyzn i kobiet. Gwiazdami oznaczono istotność różnic  $**p < 0,0001$



Obliczone na podstawie krzywych glikemii, BG<sub>AUC</sub> wynosiło średnio u mężczyzn  $196,3 \pm 8,7$  mmol·l<sup>-1</sup>·min. U kobiet wartość ta była nieco wyższa i wynosiła  $212,4 \pm 9,6$  mmol·l<sup>-1</sup>·min. Różnica pomiędzy tymi wartościami była nieistotna statystycznie.

Na ryc. 3 przedstawiono średnie wyjściowe wartości stężenia insuliny w osoczu (IRI) oraz zmiany stężenia tego hormonu podczas OGTT. Wyjściowe stężenie IRI we krwi wynosiło  $10,1 \pm 0,6$  μU/ml u mężczyzn, zaś u kobiet  $12,3 \pm 0,7$  μU/ml. Po podaniu glukozy stężenie IRI wzrastało u obu płci, przy czym obserwowano istotnie wyższe wartości stężenia IRI u kobiet niż u mężczyzn ( $p < 0,01$ ). Najwyższe wartości IRI stwierdzono w 60 min trwania OGTT ( $61,9 \pm 3,1$  μU/ml u mężczyzn i  $79,2 \pm 4,5$  μU/ml u kobiet,  $p < 0,005$ ). W porównaniu z wartościami wyjściowymi w chwili zakończenia OGTT (w 120 min po podaniu glukozy) stężenie insuliny utrzymywało się na podwyższonym poziomie (u mężczyzn wynosiło  $49,5 \pm 3,0$  μU/ml, i było znacząco niższe niż u kobiet,  $70,3 \pm 4,0$  μU/ml ( $p < 0,0001$ )).

Średnia wartość pola pod krzywą zmian insuliny podczas testu tolerancji glukozy (IRI<sub>AUC</sub>), wynosiła u mężczyzn  $4854 \pm 227$  μU·ml<sup>-1</sup>·min i  $5611 \pm 292$  μU·ml<sup>-1</sup>·min u kobiet ( $p < 0,05$ ).

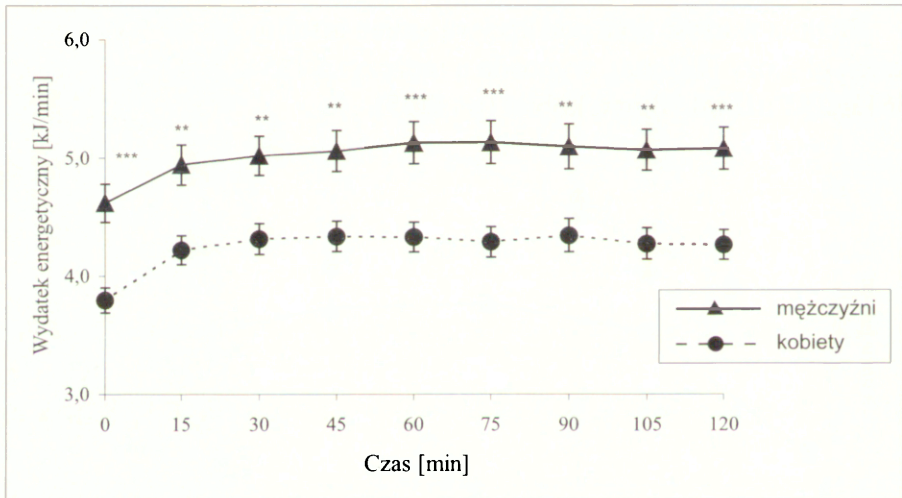


**Ryc. 3.** Wyjściowe średnie stężenie IRI i zmiany stężenia tego hormonu we krwi u mężczyzn i kobiet po doustnym podaniu glukozy Gwiazdkami oznaczono różnice istotne statystycznie pomiędzy kobietami i mężczyznami (\*\*\*)  $p < 0,0001$ , \*\*  $p < 0,005$ , \*  $p < 0,01$ ).

Stosunek  $B_{Gauc}/IR_{Iauc}$  u mężczyzn wynosił  $0,05 \pm 0,003 \text{ mmol} \cdot \text{mU}^{-1}$ , a u kobiet  $0,04 \pm 0,003 \text{ mmol} \cdot \text{mU}^{-1}$ . Różnica ta była nieistotna statystycznie.

Obliczony na podstawie wartości glukozy i insuliny na czczo wskaźnik insulinooporności HOMA wynosił u mężczyzn  $2,67 \pm 0,17$ , zaś u kobiet  $3,00 \pm 0,19$  ( $p > 0,05$ ).

Na Ryc. 4 przedstawiono średnie wartości spoczynkowej przemiany materii (SPM) i wydatku energetycznego (E) po podaniu glukozy. Średnia wartość SPM wynosiła u mężczyzn  $4,6 \pm 0,2 \text{ kJ/min}$  i była istotnie wyższa niż u kobiet -  $3,8 \pm 0,1 \text{ kJ/min}$  ( $p < 0,0001$ ). Po podaniu glukozy wartość wydatku energetycznego wzrosła i utrzymywała się na podwyższonym poziomie do 120 min trwania testu, przy czym wartości E we wszystkich punktach czasowych były istotnie wyższe u mężczyzn. Wartość TEG wynosiła u mężczyzn  $54,9 \pm 4,8 \text{ kJ}$  w porównaniu z kobietami  $36,4 \pm 2,3 \text{ kJ}$  ( $p < 0,0001$ ).



**Ryc. 4.** Średnie wartości spoczynkowej przemiany materii (SPM) i wydatku energii (E) podczas 120 min trwania OGTT u kobiet i mężczyzn. Gwiazdkami oznaczono różnice istotne statystycznie pomiędzy kobietami i mężczyznami w poszczególnych punktach krzywej (\*\*\*)  $p < 0,001$ , \*\*)  $p < 0,01$ .

W tabeli IV. przedstawiono średnie wartości wyjściowe i maksymalne NA i A w osoczu krwi osiągnięte podczas OGTT u kobiet i mężczyzn. Jak wynika z tabeli wartości spoczynkowe adrenaliny nie różniły się istotnie u kobiet i mężczyzn. Podanie glukozy spowodowało u badanych obu płci istotny wzrost stężenia tego hormonu we krwi, przy czym maksymalne stężenie A było istotnie wyższe u mężczyzn niż u kobiet ( $p < 0,05$ ). Średnie wyjściowe wartości podstawowego stężenia noradrenaliny były istotnie wyższe u kobiet ( $p < 0,001$ ). W czasie testu tolerancji glukozy stężenie tego hormonu wzrastało istotnie u obu płci, przy czym wzrost ten był istotnie większy u kobiet ( $p < 0,001$ ).

**Tabela IV.** Podstawowe stężenie adrenaliny (A-0) i noradrenaliny (NA-0) oraz maksymalne wartości stężenia tych hormonów w osoczu (nmol/l) podczas OGTT u kobiet i mężczyzn. Gwiazdkami oznaczono różnice istotne statystycznie pomiędzy kobietami i mężczyznami (\* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ ), znakami + istotność różnic pomiędzy wartością wyjściową a maksymalną (++ $p < 0,01$ , +++ $p < 0,001$ )

	Mężczyźni (n=89)	Kobiety (n=91)
A-0	0,23±0,02	0,22±0,02
Amax	0,38±0,03+++	0,30±0,02*++
NA-0	0,96±0,05	1,40±0,09***
NAmx	1,48±0,07+++	2,20±0,11***+++

Badania kontrolne przeprowadzono u 10 losowo wybranych osób, którym nie podawano glukozy. Jak przedstawiono w Tabeli V, stwierdzono tendencję do obniżania się tempa przemiany materii, podczas gdy stężenie glukozy pozostawało na stałym poziomie w czasie 120 min dokonywania pomiarów.

**Tabela V.** Średnie wartości ( $\pm$ SE) stężenia glukozy we krwi (BG) i wydatku energii (E) w grupie kontrolnej w czasie 120 min, w spoczynku.

Czas(min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
BG (mmol/l)	4,7 $\pm 0,2$		4,7 $\pm 0,1$		4,6 $\pm 0,1$		4,5 $\pm 0,1$		4,7 $\pm 0,1$
E (kJ/min)	4,3 $\pm 0,4$	4,0 $\pm 0,4$	3,7 $\pm 0,3$	3,8 $\pm 0,2$	4,1 $\pm 0,6$	4,0 $\pm 0,7$	3,7 $\pm 0,6$	4,5 $\pm 0,6$	4,0 $\pm 0,4$



Spośród ogólnej liczby 112 przebadanych mężczyzn, u 4 nie stwierdzono wzrostu termogenezy po podaniu glukozy co stanowi 3,5% badanych. U kobiet odsetek ten był nieznacznie wyższy: na 135 badanych kobiet brak tej reakcji stwierdzono u 6 kobiet (4,4%). Charakterystykę tych osób przedstawiono w tabeli VI.

**Tabela VI.** Średnie wartości badanych wskaźników u osób, u których nie stwierdzono wzrostu termogenezy podczas OGTT. W nawiasach podano zakres wartości.

Wskaźnik	Mężczyźni n=4	Kobiety n=6
Wiek (lata)	58±5 (46-68)	53±3 (16-63)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,0±2,47 (27,1-37,4)	24,9±1,8 (19,7-29,7)
VO <sub>2</sub> max(l/min)	1,3±0,18 (1,2-1,49)	1,29±0,37 (0,88-2,00)

### Zależności pomiędzy badanymi wskaźnikami

W Tabeli VIIa przedstawiono współczynniki korelacji liniowej Pearsona (r) pomiędzy badanymi wskaźnikami u mężczyzn, natomiast w tabeli VIIb u kobiet.

Analiza korelacji wykazała, że w badanej populacji BMI podwyższał się wraz z wiekiem:  $r = 0,35$  ( $p < 0,0001$ ) u mężczyzn i  $r = 0,19$  ( $p < 0,05$ ) u kobiet. Istotną zależność stwierdzono też między wiekiem a procentową zawartością tłuszczu (%TŁ) w masie ciała:  $r = 0,65$ ,  $p < 0,0001$  u mężczyzn i  $r = 0,64$  ( $p < 0,005$ ) u kobiet. U obu płci BMI było wysoce, dodatnio skorelowane z %TŁ w organizmie ( $r = 0,86$  u mężczyzn i  $r = 0,65$  u kobiet,  $p < 0,0001$ ). Wydolność fizyczna oceniana na podstawie VO<sub>2</sub>max wykazywała ujemną korelację: z wiekiem (u mężczyzn  $r = -0,47$ , u kobiet  $r = -0,85$ ,  $p < 0,0001$ ), z BMI ( $r = -0,46$  u mężczyzn,  $r = -0,66$  u kobiet,  $p < 0,0001$ ) oraz z %TŁ (u kobiet  $r = -0,71$ ,  $p < 0,0001$ , u mężczyzn  $r = -0,97$ ,  $p < 0,05$ ).

Spoczynkowa przemiana materii (SPM) była ujemnie skorelowana z wiekiem jedynie u mężczyzn ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ), natomiast u obydwu badanych płci stwierdzono istotną, dodatnią zależność pomiędzy SPM i BMI ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,005$  u mężczyzn i  $r = 0,61$ ,  $p < 0,0001$  u kobiet).

Wyjściowe stężenie insuliny w osoczu (IRI-0) u mężczyzn obniżało się nieznacznie wraz z wiekiem ( $r = -0,22$ ,  $p < 0,05$ ), a u kobiet nie stwierdzono istotnej zależności między tymi wskaźnikami. Tylko u kobiet stwierdzono dodatnią zależność IRI-0 od BMI ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,0001$ ) i SPM ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,0001$ ).

Stężenie glukozy we krwi na czczo (BG-0) u mężczyzn wzrastało wraz z wiekiem ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,005$ ), BMI ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,0001$ ) oraz %TŁ ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,005$ ), natomiast obniżało się ze wzrostem  $VO_{2max}$  ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ). U kobiet stwierdzono jedynie dodatnią zależność pomiędzy BG-0 i BMI ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,005$ ).

Wskaźnik insulinooporności (HOMA) zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, zależał w większym stopniu od podstawowego stężenia insuliny (odpowiednio  $r = 0,41$ , i  $r = 0,98$ ,  $p < 0,0001$ ) niż od podstawowego stężenia glukozy (u mężczyzn zależność ta była nieistotna, zaś u kobiet wynosiła  $r = 0,28$ ,  $p < 0,005$ ). Wskaźnik ten był skorelowany z BMI ( $r = 0,42$  u mężczyzn i  $r = 0,48$  u kobiet,  $p < 0,0001$ ). U kobiet wykazano też słabą ujemną korelację HOMA z wiekiem ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,05$ ). Istotną zależność wskaźnika HOMA od %TŁ stwierdzono jedynie u mężczyzn ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ). U mężczyzn stwierdzono też zależność HOMA od wyjściowego stężenia NA ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,005$ ). U obu płci wykazano zależność między SPM i HOMA (u mężczyzn  $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ , u kobiet  $r = 0,44$ ,  $p < 0,0001$ ), natomiast tylko u mężczyzn HOMA obniżało się wraz z  $VO_{2max}$  ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ).

Podstawowe stężenie adrenaliny w osoczu (A-0) u mężczyzn wykazywało zależność jedynie od wieku ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ), a podstawowe stężenie noradrenaliny (NA-0) było dodatnio skorelowane z wiekiem ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,0001$ ), BMI ( $r = 0$ ,  $p < 0,05$ ), %TŁ ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,005$ ) oraz z A-0 ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,0001$ ). U kobiet nie wykazano istotnych korelacji pomiędzy A-0 a badanymi wskaźnikami, stwierdzono natomiast zależność NA-0 od BMI ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,005$ ) i %TŁ ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ). U kobiet stwierdzono także ujemną zależność NA-0 od  $VO_{2max}$  ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ) oraz dodatnią korelację z SPM ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,005$ ), a także z A-0 ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,0001$ ).

Pole pod krzywą zmian stężenia glukozy we krwi (BG<sub>auc</sub>) podczas OGTT u mężczyzn było słabo dodatnio skorelowane jedynie z IRI<sub>auc</sub> ( $r = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ). U kobiet stwierdzono dodatnie korelacje z BMI ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,005$ ), %TŁ ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,005$ ), SPM ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,0001$ )

oraz zmniejszenie tego wskaźnika wraz z podwyższeniem  $VO_{2max}$  ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Ponadto u kobiet wykazano także dodatnie zależności BGauc z IRIauc ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ), z NA-0 ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,0001$ ) i NAmac podczas OGTT ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,0001$ ).

Pole pod krzywą stężenia insuliny w osoczu w czasie OGTT (IRIauc) zależne było u obu płci od BMI (u mężczyzn  $r = 0,27$ ,  $p < 0,005$ , i kobiet  $r = 0,37$ ,  $p < 0,0001$ ). Wykazano dodatnią zależność pomiędzy IRIauc a SPM u kobiet ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ). Ponadto stwierdzono istotną dodatnią zależność pomiędzy IRIauc i HOMA (u mężczyzn:  $r = 0,37$ ,  $p < 0,0001$ , u kobiet  $r = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ).

Maksymalne stężenie adrenaliny w osoczu po podaniu glukozy było zależne u obu płci od wyjściowego poziomu tego hormonu (u mężczyzn  $r = 0,50$ , u kobiet  $r = 0,68$ ,  $p < 0,0001$ ) oraz u kobiet z maksymalnym poziomem NAmac ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ). U mężczyzn Amac korelowało także ujemnie z wyjściowym stężeniem insuliny ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,005$ ).

U obu płci obserwowano dodatnią istotną zależność pomiędzy maksymalnym stężeniem noradrenaliny w osoczu (NAmac) podczas OGTT a wyjściowym poziomem tego hormonu (u mężczyzn  $r = 0,62$ , u kobiet  $r = 0,69$ ,  $p < 0,0001$ ). U mężczyzn stwierdzono też istotną dodatnią zależność pomiędzy NAmac a wyjściowym IRI-0 ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ) oraz wskaźnikiem HOMA ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ). U kobiet NAmac było skorelowane z wiekiem ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ), z BMI ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ), SPM ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,01$ ), BGauc ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,0001$ ).

Wartość TEG u obu płci obniżała się wraz z wiekiem ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,05$ ) i BMI ( $r = -0,35$  u mężczyzn,  $r = -0,23$  u kobiet,  $p < 0,05$ ). U obu płci TEG wzrastał również z poziomem wydolności fizycznej  $VO_{2max}$  (u mężczyzn  $r = 0,35$ , u kobiet  $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ). U mężczyzn TEG był ujemnie skorelowany z % TŁ w organizmie ( $r = -0,80$ ,  $p < 0,005$ ). Stwierdzono ponadto istotną ujemną zależność pomiędzy TEG i IRIauc (u mężczyzn  $r = -0,43$ , u kobiet  $r = -0,32$ ,  $p < 0,005$ ) oraz dodatnią pomiędzy TEG i BGauc/IRIauc ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,005$  u mężczyzn i  $r = 0,42$ ,  $p < 0,0001$  u kobiet). Jedynie u kobiet stwierdzono istotną zależność TEGauc od BGauc ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,005$ ). Zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet wykazano zależność pomiędzy TEG i NAmac (odpowiednio  $r = 0,42$ , oraz  $r = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ).



**Tabela VIIa.** Zależności pomiędzy badanymi wskaźnikami u mężczyzn. Podano wartości współczynnika korelacji liniowej Pearsona (r) oraz poziom istotności odpowiednio: \* p< 0,05, \*\* p<0,005, \*\*\* p<0,0001.

	BMI	VO <sub>2</sub> max	%TL	SPM	IRI-0	BG-0	A-0	Amax	NA-0	NAmax	TEG	IRIauc	BGauc	BGauc/IRIauc	HOMA
Wiek	0,35***	-0,47***	0,65***	-0,38*	-0,22*	0,27**	0,26*	NS	0,37***	NS	-0,30*	NS	NS	NS	NS
BMI		-0,46***	0,86***	0,56**	NS	0,45***	NS	NS	0,24*	NS	-0,35*	0,27**	NS	NS	0,42***
VO <sub>2</sub> max			-0,97*	NS	NS	-0,33*	NS	NS	NS	NS	0,35*	NS	NS	0,36*	-0,32*
%TL				NS	NS	0,42**	NS	NS	0,48**	NS	-0,80**	NS	NS	NS	0,37*
SPM					NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,43*
IRI-0						NS	NS	-0,28**	NS	0,23*	NS	NS	NS	NS	0,41***
BG-0							NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
A-0								0,50***	0,57***	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Amax									NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
NA-0										0,62***	NS	NS	NS	NS	0,31**
NAmax											0,42*	NS	NS	NS	0,25*
TEG												-0,43**	NS	0,46**	NS
IRIauc													0,21*	-0,56***	0,37***
BGauc														0,49***	NS
BGauc/IRIauc															NS
HOMA															

**Tabela VIIIb.** Zależności pomiędzy badanymi wskaźnikami u kobiet. Podano wartości współczynnika korelacji liniowej Pearsona (r) oraz poziom istotności odpowiednio: \* p< 0,05, \*\* p<0,005, \*\*\* p<0,0001.

	BMI	VO <sub>2</sub> max	%TL	SPM	IRI-0	BG-0	A-0	Amax	NA-0	NAmax	TEG	IRIauc	BGauc	BGauc /IRIauc	HOMA
Wiek	0,19*	-0,85***	0,64**	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,28*	-0,30*	NS	NS	NS	-0,21*
BMI		-0,66***	0,65***	0,61***	0,46***	0,23**	NS	NS	0,31**	0,25*	-0,23*	0,37***	0,28**	NS	0,48***
VO <sub>2</sub> max			-0,71***	NS	NS	NS	NS	NS	-0,40*	NS	0,47*	NS	-0,45*	NS	NS
%TL				NS	NS	NS	NS	NS	0,41*	NS	NS	NS	0,41**	NS	NS
SPM					0,44***	NS	NS	NS	0,32**	0,27*	NS	0,25*	0,30***	NS	0,44***
IRI-0						NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,98***
BG-0							NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,28**
A-0								0,68***	0,61***	0,43***	NS	NS	NS	NS	NS
Amax									0,31**	0,24**	NS	NS	NS	NS	NS
NA-0										0,69***	NS	NS	0,39***	NS	NS
Namax											0,29*	NS	0,41***	NS	NS
TEG												-0,32**	0,30**	0,42***	NS
IRIauc													0,23*	-0,54***	0,22*
Bgauc														0,47***	NS
Bgauc /IRIauc															NS
HOMA															

## Wyniki regresji wielokrotnej reakcji glikemicznej na doustne obciążenie glukozą (BGauc)

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki regresji wielokrotnej z zastosowaniem modelu liniowego, w której to analizie uwzględniono płeć badanych jako jedną ze zmiennych niezależnych (płeć była zmienną dychotomiczną, przyjmującą wartości: zero w przypadku mężczyzn i jeden w przypadku kobiet).

W Tabeli VIII przedstawiono równanie regresji dla potencjalnych czynników biologicznych kształtujących BGauc. Żaden ze wskaźników wprowadzonych do liniowego równania regresji (wiek, płeć,  $VO_{2max}$ ) nie wpływał istotnie na BGauc, a obliczone równanie w niewielkim stopniu wyjaśniało wpływ tych wskaźników na BGauc (zaledwie w 6%, współczynnik determinacji  $R^2 = 0,06$ , współczynnik korelacji wielokrotnej  $R = 0,24$ ). Przyjęcie modelu liniowego bez wyrazu wolnego pozwoliło na uzyskanie równania istotnego statystycznie ( $p < 0,000001$ ), w którym także zgodnie, z wynikiem regresji krokowej, istotny był jedynie wpływ BMI ( $p < 0,000001$ ) wg. zależności:

$$BGauc = 7,6 \text{ BMI} \pm 106;$$

W tabeli IX przedstawiono wyniki analizy dla BGauc w zależności od płci, maksymalnego stężenia  $NA_{max}$  i  $IRI_{auc}$ . Oszacowane równanie regresji liniowej dla badanych wskaźników aczkolwiek było istotne statystycznie ( $p < 0,004$ ) wyjaśnia zmiany BGauc zaledwie w 11% ( $R^2 = 0,11$ ,  $R = 0,32$ ). W analizie regresji krokowej wykazano istotny wpływ  $NA_{max}$  ( $p < 0,002$ ) i  $IRI_{auc}$  ( $p < 0,01$ ). Oszacowane równanie przybrało postać:

$$BGauc = 22,8 \text{ NA}_{max} + 0,008 \text{ IRI}_{auc} + 119 \pm 101;$$

W tabeli X przedstawiono równanie regresji dla BGauc jako funkcji jednocześnie wskaźników biologicznych (płeć, wiek, BMI,  $VO_{2max}$ ) i hormonalnych ( $NA_{max}$ ,  $IRI_{auc}$ ). Równanie to było nieistotne statystycznie ( $p = 0,30$ ). Współczynniki regresji w analizie standardowej dla badanych wskaźników były nieistotne statystycznie zarówno w modelu z wyrazem wolnym, jak i bez niego. Z przeprowadzonej analizy krokowej wynika zaś, że wyznaczone równanie wskazuje na zależność BGauc wyłącznie od  $NA_{max}$  ale i objaśnia zaledwie 7% zmienności BGauc ( $R^2 = 0,07$ ,  $R = 0,26$ ).



**Tabela VIII.** Zmienna BGauc jako funkcja płci, wieku, BMI i wydolności fizycznej (VO<sub>2</sub>max).**Analiza standardowa**

<b>BGauc =</b>	<b>96,02</b>	<b>-2,73 PŁEĆ</b>	<b>+0,70 WIEK</b>	<b>+3,46 BMI</b>	<b>-3,19 VO<sub>2</sub>max</b>
SE	123,06 NS	27,63 NS	1,09 NS	2,62 NS	25,70 NS
P	0,438	0,922	0,522	0,191	0,902
BETA		-0,01	0,10	0,17	-0,02
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej			R	<b>0,24</b>
<b>Standardowa</b>	Współczynnik determinacji			R <sup>2</sup>	0,06
	Poziom istotności			P	<b>0,392</b>
	Błąd standardowy estymacji			SEE	106,81

<b>BGauc =</b>	<b>0,64 PŁEĆ</b>	<b>+1,19 WIEK</b>	<b>+4,87 BMI</b>	<b>+13,92 VO<sub>2</sub>max</b>	
SE	27,22 NS	0,89 NS	1,90 *	13,37 NS	
P	0,981	0,187	0,012	0,301	
<b>REGRESJA:</b>	Poziom istotności			P	<b>0,000001</b>
<b>Standardowa</b>	Błąd standardowy estymacji			SEE	106,52

(Model regresji bez wyrazu wolnego)

**Analiza krokowa**

<b>BGauc =</b>	<b>7,64 BMI</b>		
SE	0,45 *		
P	<0,000001		
<b>REGRESJA:</b>	Poziom istotności	P	<b>&lt;0,000001</b>
<b>Krokowa</b>	Błąd standardowy estymacji	SEE	106,09

**Tabela IX.** Zmienna BGauc jako funkcja płci i NAm<sub>ax</sub> i IRIm<sub>ax</sub>**Analiza standardowa**

<b>BGauc =</b>	<b>120,96</b>	<b>-10,51 PLEĆ</b>	<b>+24,31 NAm<sub>ax</sub></b>	<b>+0,008 IRIm<sub>ax</sub></b>	
SE	21,85 *	17,43 NS	7,64 *	0,003 *	
P	0,000001	0,547	0,002	0,008	
BETA		-0,05	0,26	0,21	
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej			R	<b>0,33</b>
<b>Standardowa</b>	Współczynnik determinacji			R <sup>2</sup>	0,11
	Poziom istotności			P	<b>0,0004</b>
	Błąd standardowy estymacji			SEE	101,53

**Analiza krokowa**

<b>BGauc =</b>	<b>119,37</b>	<b>+22,76NAm<sub>ax</sub></b>	<b>+0,008IRIauc</b>	
SE	21,65 *	7,18 *	0,03 *	
P	0,000001	0,002	0,010	
BETA		0,24	0,20	
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej		R	<b>0,30</b>
<b>Krokowa</b>	Współczynnik determinacji		R <sup>2</sup>	0,11
	Poziom istotności		P	<b>0,0001</b>
	Błąd standardowy estymacji		SEE	101,32

Tabela X. Zmienna BGauc jako funkcja wskaźników biologicznych i hormonalnych.

## Analiza standardowa

<b>BGauc =</b>	<b>69,75</b>	<b>-15,42 PLEC</b>	<b>+0,54 WIEK</b>	<b>+1,49 BMI</b>	<b>+2,66 VO<sub>2</sub>max</b>
SE	136,97 NS	31,13 NS	1,22 NS	3,05 NS	28,57 NS
P	0,613	0,622	0,659	0,628	0,926
BETA		-0,07	0,08	0,07	0,02
	<b>+20,81 NAmax</b>	<b>+0,007 IRIauc</b>			
SE	13,62 NS	0,01 NS			
P	0,132	0,189			
BETA	0,22	0,18			
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej			R	<b>0,34</b>
<b>Standardowa</b>	Współczynnik determinacji			R <sup>2</sup>	0,12
	Poziom istotności			P	<b>0,303</b>
	Błąd standardowy estymacji			SEE	105,88

## Analiza krokowa

<b>BGauc =</b>	<b>157,99</b>	<b>+22,74 NAmax</b>		
SE	26,22 *	11,80 *		
P	0,000001	0,040		
BETA		0,26		
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej		R	<b>0,26</b>
<b>Krokowa</b>	Współczynnik determinacji		R <sup>2</sup>	0,07
	Poziom istotności		P	<b>0,040</b>
	Błąd standardowy estymacji		SEE	104,24



## Wyniki regresji wielokrotnej dla termogennego efektu glukozy (TEG)

W Tabeli XI przedstawiono wyniki oszacowania wskaźnika TEG jako zmiennej zależnej od płci, wieku, BMI,  $VO_{2max}$ . Wyznaczone równanie regresji liniowej wyjaśnia zmienność TEG w 22% (współczynnik determinacji  $R^2 = 0,22$ , współczynnik korelacji wielokrotnej  $R = 0,47$ ). Jednakże w równaniu regresji liniowej z wyrazem wolnym wszystkie wskaźniki okazały się nieistotne statystycznie. Sytuacja ta poprawiła się, gdy przyjęto model bez wyrazu wolnego. Oszacowane wówczas równanie jest wysoce znamienne statystycznie ( $p < 0,000001$ ), a spośród badanych wskaźników istotny wpływ na TEG wywiera tylko  $VO_{2max}$  ( $p < 0,000004$ ), co potwierdza również przeprowadzona analiza krokowa. Oba wskaźniki powiązane były zależnością:

$$TEG = 19,4 VO_{2max} \pm 25,4;$$

W tabeli XIIa przedstawiono wyniki równania regresji wielokrotnej dla TEG w zależności od kolejnej grupy wskaźników, tj. płci,  $NA_{max}$ ,  $BG_{auc}$  oraz  $IRI_{auc}$ . Poziom istotności równania był wysoki ( $p < 0,000001$ ), współczynnik korelacji wielokrotnej  $R = 0,59$ , a współczynnik determinacji  $R^2 = 0,34$ , co wskazuje na istotną zależność cieplotwórczego działania glukozy od tych wskaźników. W tym przypadku istotny wpływ na TEG wywierała płeć badanych ( $p < 0,002$ ),  $BG_{auc}$  ( $p < 0,0008$ ) i  $IRI_{auc}$  ( $p < 0,0002$ ). Zależności te potwierdziło równanie otrzymane po zastosowaniu regresji krokowej ( $p < 0,000001$ ). Zatem w zależności od płci równanie to było następujące:

$$\text{dla mężczyzn: } TEG = 0,09 BG_{auc} - 0,004 IRI_{auc} + 56,2 \pm 23,5;$$

$$\text{dla kobiet: } TEG = 0,09 BG_{auc} - 0,004 IRI_{auc} + 39,1 \pm 23,5;$$

W kolejnym równaniu regresji zastąpiono  $BG_{auc}$  przez współczynnik  $BG_{auc}/IRI_{auc}$  (Tabela XIIb). Oszacowane równanie było istotne statystycznie ( $p < 0,00001$ ,  $R = 0,60$ ,  $R^2 = 0,35$ ), przy czym istotne okazały się współczynniki regresji dla badanych czynników tzn. dla płci ( $p < 0,0002$ ) oraz  $NA_{max}$  ( $p < 0,035$ ) i  $BG_{auc}/IRI_{auc}$  ( $p < 0,00001$ ). Ponieważ w analizie standardowej wszystkie wskaźniki okazały się istotne nie było konieczne przeprowadzenie analizy regresji krokowej. Oszacowane równania przybrały postać:

$$\text{dla mężczyzn: } TEG = 5,1 NA_{max} - 351,3 BG_{auc}/IRI_{auc} + 29,0 \pm 22,9;$$

$$\text{dla kobiet: } TEG = 5,1 NA_{max} - 351,3 BG_{auc}/IRI_{auc} + 7,5 \pm 22,9;$$

**Tabela XI.** Zmienna TEG jako funkcja płci, wieku, BMI i wydolności fizycznej ( $VO_2\max$ )**Analiza standardowa**

<b>TEG =</b>	<b>32,90</b>	<b>-11,08 PLEĆ</b>	<b>+0,05 WIEK</b>	<b>-0,48 BMI</b>	<b>+12,56 <math>VO_2\max</math></b>
SE	33,16 NS	7,44 NS	0,29 NS	0,71 NS	6,92 NS
P	0,325	0,142	0,872	0,497	0,075
BETA		-0,20	0,03	-0,09	0,32
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej			R	<b>0,47</b>
<b>Standardowa</b>	Współczynnik determinacji			R <sup>2</sup>	0,22
	Poziom istotności			P	<b>0,007</b>
	Błąd standardowy estymacji			SEE	25,57

<b>TEG =</b>	<b>-9,93 PLEĆ</b>	<b>+0,21 WIEK</b>	<b>-0,001 BMI</b>	<b>+18,43 <math>VO_2\max</math></b>
SE	7,35 NS	0,24 NS	0,51 NS	3,61 *
P	0,182	0,378	0,998	0,000004
<b>REGRESJA:</b>	Poziom istotności		P	<b>&lt;0,000001</b>
<b>Standardowa</b>	Błąd standardowy estymacji		SEE	25,57

(Model regresji bez wyrazu wolnego)

**Analiza krokowa**

<b>TEG =</b>	<b>19,41 <math>VO_2\max</math></b>		
SE	1,42 *		
P	<0,000001		
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej	R	<b>0,43</b>
<b>Krokowa</b>	Współczynnik determinacji	R <sup>2</sup>	0,18
	Poziom istotności	P	<b>&lt;0,000001</b>
	Błąd standardowy estymacji	SEE	25,38

**Tabela. XIIa.** Zmienna TEG jako funkcja płci, NAmax, BGauc i IRIauc.**Analiza standardowa**

<b>TEG =</b>	<b>51,79</b>	<b>-20,54 PLEĆ</b>	<b>+4,54 NAmax</b>	<b>+0,08 BGauc</b>	<b>-0,004 IRIauc</b>
SE	7,58 *	5,53 *	2,50 NS	0,02 *	0,001 *
P	<0,000001	0,0004*	0,073	0,0004	0,0002
BETA		-0,37	0,18	0,29	-0,38
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej			R	<b>0,59</b>
<b>Standardowa</b>	Współczynnik determinacji			R <sup>2</sup>	0,34
	Poziom istotności			P	<b>&lt;0,000001</b>
	Błąd standardowy estymacji			SEE	23,18

**Analiza krokowa**

<b>TEG =</b>	<b>56,28</b>	<b>-17,15 PLEĆ</b>	<b>+0,09 BGauc</b>	<b>-0,004 IRIauc</b>	
SE	7,26 *	5,28 *	0,02 *	0,001 *	
P	<0,000001	0,002	0,0008	0,0002	
BETA		-0,31	0,33	-0,38	
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej			R	<b>0,56</b>
<b>Krokowa</b>	Współczynnik determinacji			R <sup>2</sup>	0,32
	Poziom istotności			P	<b>&lt;0,000001</b>
	Błąd standardowy estymacji			SEE	23,51

**Tabela. XIIb.** Zmienna TEG jako funkcja płci, NAmax, BGauc/IRIauc**Analiza standardowa**

<b>TEG =</b>	<b>28,95</b>	<b>-21,43 PLEĆ</b>	<b>+5,14 NAmax</b>	<b>+351,26BGauc/IRIauc</b>	
SE	6,23 *	5,42 *	2,39 *	73,90 *	
P	0,00001	0,0002	0,035	0,00001	
BETA		-0,38	0,21	0,43	
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej			R	<b>0,60</b>
<b>Standardowa</b>	Współczynnik determinacji			R <sup>2</sup>	0,35
	Poziom istotności			P	<b>&lt;0,000001</b>
	Błąd standardowy estymacji			SEE	22,85



W Tabeli XIIIa przedstawiono oszacowane równania regresji dla TEG jako wskaźnika zależnego od wszystkich rozważanych dotychczas wskaźników: płci, wieku, wydolności fizycznej oraz metabolicznych i hormonalnych wskaźników reakcji na obciążenie glukozą. Oszacowanie równania regresji liniowej, w których dokładniejsze okazało się przyjęcie modelu regresji liniowej bez wyrazu wolnego, cechuje wysoka istotność statystyczna ( $p < 0,000001$ ,  $R^2 = 0,47$ ,  $R = 0,69$ ). Za wyjątkiem wieku i BMI pozostałe czynniki odgrywają istotną rolę w kształtowaniu TEG:  $VO_{2,max}$  ( $p < 0,000001$ ),  $N_{Amax}$  ( $p < 0,02$ ),  $B_{Gauc}$  ( $p < 0,004$ ) i  $IR_{Iauc}$  ( $p < 0,02$ ). Przeprowadzenie analizy regresji krokowej wykazało, że spośród wymienionych wskaźników istotny wpływ na wielkość TEG miały: płeć ( $p < 0,04$ ),  $VO_{2,max}$  ( $p < 0,000001$ ),  $N_{Amax}$  ( $p < 0,02$ ),  $B_{Gauc}$  ( $p < 0,004$ ) oraz  $IR_{Iauc}$  ( $p < 0,02$ ). Potwierdziło to zastosowanie procedury regresji krokowej. Oszacowane równania dla każdej z płci z osobna miały następującą postać:

dla mężczyzn:

$$TEG = 16,4 VO_{2,max} + 6,7 N_{Amax} + 0,08 B_{Gauc} - 0,003 IR_{Iauc} \pm 21,7;$$

dla kobiet:

$$TEG = 16,4 VO_{2,max} + 6,7 N_{Amax} + 0,08 B_{Gauc} - 0,003 IR_{Iauc} - 12,7 \pm 21,7;$$

W Tabeli XIIIb wskaźniki  $B_{Gauc}$  i  $IR_{Iauc}$  zostały zastąpione współczynnikiem  $B_{Gauc}/IR_{Iauc}$ , zaś pozostałe zmienne pozostały takie same jak w tabeli XIIIa. Oszacowane równanie regresji liniowej okazało się również wysoce istotne statystycznie ( $p < 0,000001$ ,  $R^2 = 0,47$ ). Podobnie jak poprzednio, dokładniejsze było przyjęcie modelu regresji liniowej bez wyrazu wolnego. Zgodnie z analizą krokową, istotną rolę w kształtowaniu TEG odgrywały:  $VO_{2,max}$  ( $p < 0,000004$ ),  $N_{Amax}$  ( $p < 0,01$ ) oraz  $B_{Gauc}/IR_{Iauc}$  ( $p < 0,0005$ ).

dla mężczyzn:

$$TEG = 11,7 VO_{2,max} + 6,5 N_{Amax} + 304 B_{Gauc}/IR_{Iauc} \pm 21,5;$$

dla kobiet:

$$TEG = 11,7 VO_{2,max} + 6,5 N_{Amax} + 304 B_{Gauc}/IR_{Iauc} - 16,1 \pm 21,5;$$

**Tabela. XIIIa.** Zmienna TEG jako funkcja wskaźników biologicznych (pleć, wiek, BMI i  $VO_{2max}$ ), metabolicznych (BGauc) i hormonalnych (NAmax, IRIauc).

**Analiza standardowa**

TEG =	38,67	-13,42 PLEĆ	-0,19 WIEK	-0,68 BMI	+10,26 $VO_{2max}$
SE	28,82 NS	6,55 *	0,26 NS	0,64 NS	6,00 NS
P	0,185	0,046	0,464	0,291	0,093
BETA		-0,24	-0,11	-0,13	0,26
		+7,16 NAmax	+0,08 BGauc	-0,003 IRIauc	
SE	2,92 *	0,03 *	0,001 *		
P	0,018	0,005	0,013		
BETA	0,29	0,32	-0,29		
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej			R	<b>0,68</b>
<b>Standardowa</b>	Współczynnik determinacji			R <sup>2</sup>	0,46
	Poziom istotności			P	<b>0,00002</b>
	Błąd standardowy estymacji			SEE	21,86

TEG =		-12,13PLEĆ	+0,005WIEK	-0,17BMI	+17,13 $VO_{2max}$
SE		6,53 NS	0,21 NS	0,52 NS	3,14 *
P		0,069	0,980	0,739	0,000001
		+7,06NAmax	+0,09BGauc	-0,003IRIauc	
SE	2,94 *	0,03 *	0,001 *		
P	0,020	0,004	0,022		
<b>REGRESJA</b>	Poziom istotności			P	<b>&lt;0,000001</b>
<b>Standardowa</b>	Błąd standardowy estymacji			SEE	22,03

(Model regresji bez wyrazu wolnego)

**Analiza krokowa**

TEG =	-12,68 PLEĆ	+16,40 $VO_{2max}$	+6,67 NAmax	+0,08 BGauc	-0,003 IRIauc
SE	6,04 *	2,36 *	2,64 *	0,03 *	0,001 *
P	0,040	0,000001	0,014	0,003	0,005
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej			R	<b>0,60</b>
<b>Krokowa</b>	Współczynnik determinacji			R <sup>2</sup>	0,36
	Poziom istotności			P	<b>&lt;0,000001</b>
	Błąd standardowy estymacji			SEE	21,65

**Tabela. XIIIb.** TEG jako funkcja wskaźników biologicznych (płeć, wiek, BMI, VO<sub>2</sub>max), metabolicznych i hormonalnych (NAmax i BGauc/IRIauc).

### Analiza standardowa

<b>TEG =</b>	<b>34,27</b>	<b>-14,22 PŁEĆ</b>	<b>-0,31 WIEK</b>	<b>-0,67 BMI</b>	<b>+7,14 VO<sub>2</sub>max</b>
SE	27,89 NS	6,42 *	0,26 NS	0,61 NS	6,00 NS
P	0,224	0,031	0,229	0,275	0,239
BETA		-0,25	-0,18	-0,13	0,18
	<b>+8,18 NAmax</b>		<b>+323,00 BGauc/IRIauc</b>		
SE	2,82 *		85,68 *		
P	0,005		0,0004		
BETA	0,33		0,40		
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej			R	<b>0,69</b>
<b>Standardowa</b>	Współczynnik determinacji			R <sup>2</sup>	<b>0,47</b>
	Poziom istotności			P	<b>&lt;0,000001</b>
	Błąd standardowy estymacji			SEE	<b>21,50</b>

<b>TEG =</b>		<b>-12,98 PŁEĆ</b>	<b>-0,14 WIEK</b>	<b>-0,17 BMI</b>	<b>+13,24 VO<sub>2</sub>max</b>
SE		6,37 *	0,22 NS	0,45 NS	3,37 *
P		0,047	0,523	0,712	0,0002
	<b>+8,11 NAmax</b>		<b>+323,37 BGauc/IRIauc</b>		
SE	2,83 *		86,08 *		
P	0,006		0,0004		
<b>REGRESJA:</b>	Poziom istotności			P	<b>&lt;0,000001</b>
<b>Standardowa</b>	Błąd standardowy estymacji			SEE	<b>21,60</b>

(Model regresji bez wyrazu wolnego)

### Analiza krokowa

<b>TEG =</b>	<b>-16,11 PŁEĆ</b>	<b>+11,74 VO<sub>2</sub>max</b>	<b>+6,47 NAmax</b>	<b>+304,35 BGauc/IRIauc</b>
SE	5,75 *	2,29 *	2,42 *	82,26 *
P	0,007	0,000004	0,010	0,0005
<b>REGRESJA:</b>	Współczynnik korelacji wielokrotnej		R	<b>0,66</b>
<b>Krokowa</b>	Współczynnik determinacji		R <sup>2</sup>	<b>0,44</b>
	Poziom istotności		P	<b>&lt;0,000001</b>
	Błąd standardowy estymacji		SEE	<b>21,48</b>



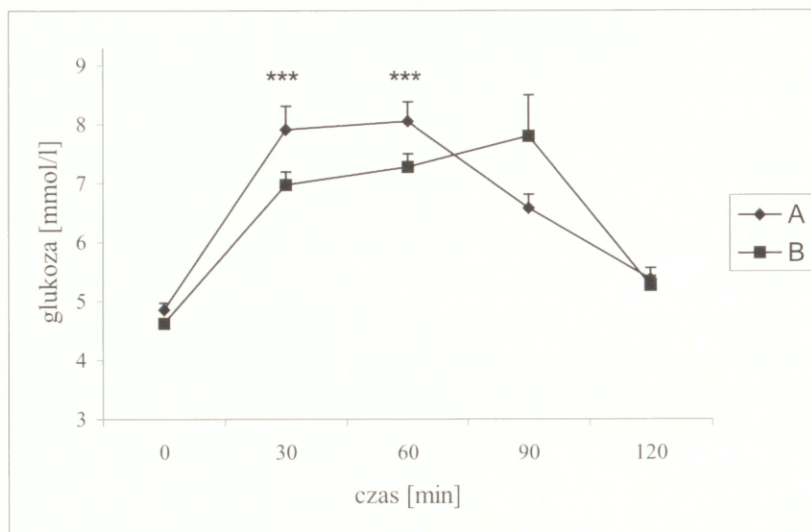
**Seria II. Ocena tolerancji glukozy i jej termogennego działania oraz zmian metabolicznych i neurohormonalnych wywołanych doustnym obciążeniem glukozą u kobiet w różnym wieku o zbliżonych wskaźniku masy ciała.**

Badane kobiety w wieku podeszłym (grupa A) charakteryzowały się nieco wyższym średnim stężeniem glukozy we krwi na czczo niż kobiety młodsze (grupa B). W 30 i 60 minucie po obciążeniu glukozą, jej stężenie we krwi w grupie A było wyższe ( $p < 0,001$ ), natomiast w 90 i 120 minucie trwania testu różnice te nie były już istotne (Ryc. 5).

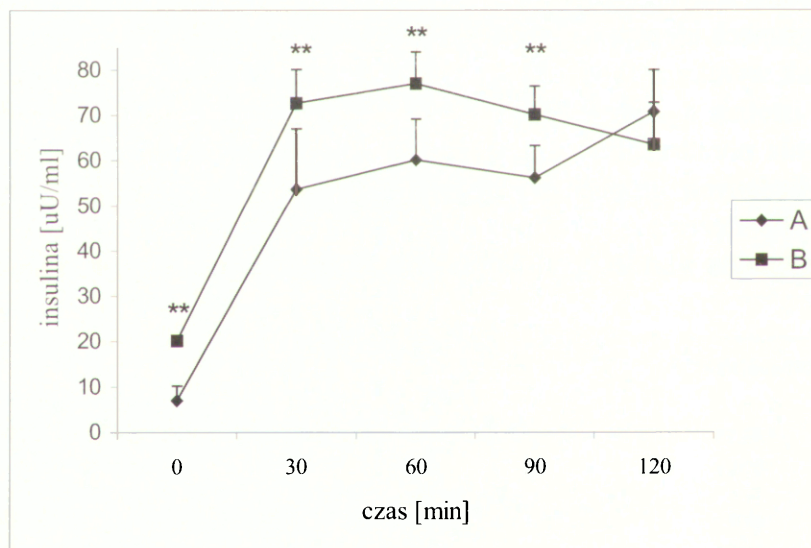
Zarówno podstawowe stężenie insuliny w osoczu jak i poziom tego hormonu w 30, 60 i 90 min. po obciążeniu glukozą były istotnie niższe w grupie A niż w grupie B ( $p < 0,002$ ). Natomiast pod koniec OGTT czyli w 120 min od podania glukozy różnica ta była nieistotna statystycznie (Ryc. 6).

Obliczone pole pod krzywą stężeń glukozy (BG<sub>auc</sub>) w grupie A wynosiło  $246,2 \pm 23,5$  mmol/min i było podobne jak w grupie B ( $252,4 \pm 20,0$  mmol/min). Pole pod krzywą stężeń insuliny (IRI<sub>auc</sub>) w ocenianych grupach wynosiło odpowiednio  $5434,9 \pm 588,4$  oraz  $5568,0 \pm 63,0$  mU/l · min. Różnice w BG<sub>auc</sub> i IRI<sub>auc</sub> pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Wartości współczynnika BG<sub>auc</sub>/IRI<sub>auc</sub> były w obu grupach identyczne:  $0,04 \pm 0,005$  mmol/mU,  $p > 0,05$ ).

Jak wynika z Tabeli XIV wyjściowe stężenie adrenaliny w osoczu było istotnie wyższe u kobiet w podeszłym wieku ( $p < 0,05$ ), natomiast stężenia noradrenaliny nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. W obu badanych grupach po podaniu glukozy nastąpił istotny wzrost zarówno stężenia adrenaliny, jak i noradrenaliny ( $p < 0,05$ ), przy czym maksymalne wartości tych hormonów osiągały podobne wartości.



**Ryc. 5.** Zmiany stężenia glukozy po jej doustnym podaniu u kobiet w podeszłym wieku (grupa A) w porównaniu z grupą kobiet w średnim wieku (grupa B). Gwiazdkami oznaczono różnice istotne statystycznie (\*\*\*)  $p < 0,001$ .



**Ryc. 6.** Zmiany stężenia insuliny po doustnym podaniu glukozy u kobiet w podeszłym wieku (grupa A) w porównaniu z grupą kobiet w średnim wieku (grupa B). Gwiazdkami oznaczono różnice istotne statystycznie (\*\* $p < 0,01$ ).

**Tabela XIV.** Średnie wartości wyjściowego stężenia adrenaliny (A0) i noradrenaliny (NA0) w osoczu (nmol/l) oraz wartości maksymalne (Amax i NAmx) po obciążeniu glukozą w obu grupach badanych kobiet (grupa A – kobiety w podeszłym wieku, grupa B - kobiety w średnim wieku). Gwiazdkami oznaczono istotność różnicy pomiędzy grupami \*  $p < 0,05$ , krzyżykami istotność różnicy pomiędzy podstawowym i maksymalnym stężeniem amin katecholowych:  $+p < 0,05$ .

	A-0	Amax.	NA-0	NAmx
Grupa A	0,27 ± 0,04	0,43 ± 0,08+	1,67 ± 0,21	2,7 ± 0,21+
Grupa B	0,15 ± 0,21*	0,36 ± 0,34+	1,53 ± 0,21	2,63 ± 0,34+

Jak wynika z danych przedstawionych w Tabeli XV spoczynkowe tempo przemiany materii w grupie kobiet starszych (grupa A) wynosiło  $3,36 \pm 0,2$  KJ/min i było istotnie niższe od wartości w grupie kobiet w średnim wieku (B), które wynosiły  $4,1 \pm 0,2$  kJ/min ( $p < 0,05$ ). Po przeliczeniu wydatku energetycznego w spoczynku na kg masy ciała wartości te wynosiły odpowiednio:  $0,052 \pm 0,003$  KJ/min/kg mc. i  $0,053 \pm 0,002$  kJ/min/kg/ mc. Różnice w wartościach SPM w przeliczeniu na kg masy ciała nie były istotne statystycznie. U kobiet w starszym wieku obciążenie glukozą nie spowodowało wzrostu tempa przemiany materii, a nawet odnotowano jej obniżanie się. U kobiet z grupy B wystąpił natomiast wyraźny wzrost tempa przemiany materii.

Całość zmian tempa przemiany materii po obciążeniu glukozą wyrażone jako TEG w grupie A wynosiła  $-12,0 \pm 0,55$ kJ, zaś w grupie B  $+46,1 \pm 0,74$  kJ. Różnica ta była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

**Tabela XV.** Spoczynkowe tempo przemiany materii (SPM) oraz wydatek energetyczny w kolejnych okresach OGTT w grupie kobiet w podeszłym wieku (grupa A) oraz w grupie kobiet w średnim wieku (grupa B).

KJ/min	Grupa A	Grupa B
SPM	3,36 ± 0,18	4,1 ± 0,18*
15 min	3,32 ± 0,16	4,43 ± 0,21
30 min	3,34 ± 0,18	4,53 ± 0,22
45 min	3,30 ± 0,17	4,56 ± 0,22
60 min	3,23 ± 0,12	4,55 ± 0,22
75 min	3,19 ± 0,11	4,51 ± 0,20
90 min	3,20 ± 0,20	4,51 ± 0,19
105 min	3,23 ± 0,13	4,49 ± 0,19
120 min	3,18 ± 0,14	4,49 ± 0,18



### **Seria III. Porównanie wybranych reakcji metabolicznych i neurohormonalnych na doustne obciążenie glukozą u dziewcząt prowadzących siedzący tryb życia i uczennic szkoły baletowej.**

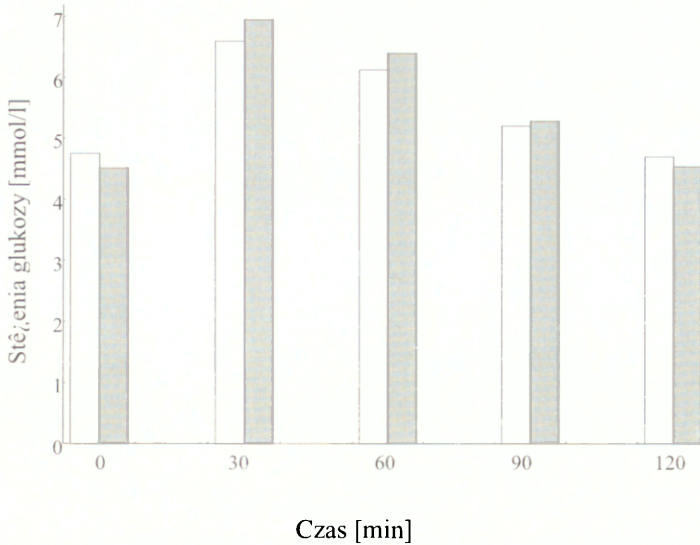
Stężenia glukozy zarówno na czczo, jak i po spożyciu 75g glukozy były podobne u dziewcząt prowadzących siedzący tryb życia i uczennic szkoły baletowej (Ryc. 7). Wartości stężenia glukozy obliczone jako pole pod krzywą nie różniły się między grupami (Tabela XVI).

Stężenie insuliny na czczo i po 30 minutach testu OGTT były podobne w obu grupach. Począwszy od 60 minuty testu stężenia insuliny były znacząco niższe u uczennic szkoły baletowej (Ryc. 8). Istotnie niższe w tej grupie były wartości pola pod krzywą insulinemii ( $3811 \pm 698$  vs  $7708 \pm 1094$   $\text{mU} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,005$ ) (Tabela XVI).

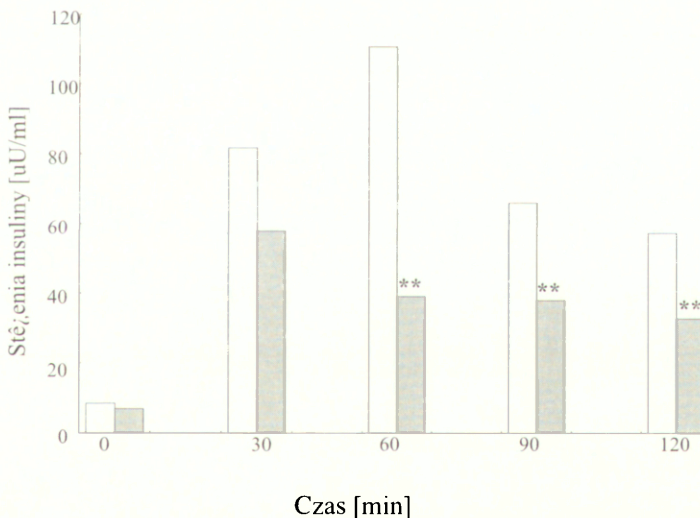
Stosunek BG<sub>auc</sub> do IRI<sub>auc</sub> nie różnił się pomiędzy grupami, natomiast stosunek wartości IRI<sub>auc</sub> do BG<sub>auc</sub> był istotnie niższy u uczennic szkoły baletowej ( $103,6 \pm 30,0$  vs  $28,1 \pm 4,9$   $\text{mU} \cdot \text{mU mol}^{-1}$ ,  $p < 0,02$ , (Tabela XVI).

Średnie wartości spoczynkowej przemiany materii (SPM) i wydatku energetycznego, po wypiciu roztworu glukozy przedstawiono na Rycinie 9. Wartości te nie różniły się istotnie pomiędzy grupami, można jednak zauważyć tendencję do wyższych wartości wydatku energetycznego w grupie B, dziewcząt aktywnych ruchowo.

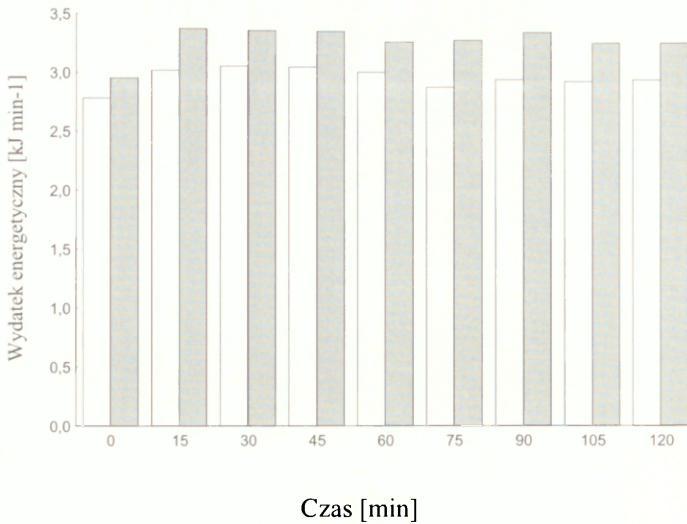
Po przeliczeniu spoczynkowej przemiany materii (SPM) na beztłuszczową masę ciała (LBM) nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą A i B (Tabela XVI). Ciepłotwórcze działanie glukozy liczone jako pole pod krzywą (TEG) było istotnie wyższe u dziewcząt ze szkoły baletowej ( $40,3 \pm 6,3$  vs  $21,4 \pm 4,8$   $\text{kJ} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,02$ ). Średni przyrost wydatku energetycznego po podaniu glukozy wynosił u dziewcząt z grupy B 11,46% spoczynkowej przemiany materii (ok. 5,1% energii zawartej w podanej glukozie). W grupie dziewcząt prowadzących siedzący tryb życia średni przyrost wydatku energetycznego po podaniu glukozy wynosił 6,4% (co odpowiada ok. 2,7% energii podanej glukozy).



**Ryc. 7.** Stężenie glukozy przed i po spożyciu 75g glukozy u dziewcząt prowadzących siedzący tryb życia (grupa A oznaczona kolorem białym) i uczennic szkoły baletowej (grupa B oznaczona kolorem szarym). Przedstawiono wartości średnie.



**Ryc. 8.** Stężenie insuliny przed i po spożyciu 75g glukozy u dziewcząt prowadzących siedzący tryb życia (grupa A oznaczona kolorem białym) i uczennic szkoły baletowej (grupa B oznaczona kolorem szarym). Przedstawiono wartości średnie. Istotność różnic określono: \*\*  $p < 0,002$ .



**Ryc. 9.** Spoczynkowa przemiana materii (SPM) i wydatek energii w czasie OGTT u dziewcząt prowadzących siedzący tryb życia (grupa A oznaczona kolorem bez wypełnienia) i uczennic szkoły baletowej (grupa B oznaczona kolorem szarym). Przedstawiono wartości średnie.

**Tabela XVI.** Spoczynkowa przemiana materii (SPM); spoczynkowa przemiana materii w przeliczeniu na masę ciała (SPM/MC) i beztłuszczową masę ciała (SPM/LBM) oraz ciepłotwórcze działanie glukozy (TEG), stężenie glukozy (BGauc), insuliny (IRIauc), stosunek BGauc do IRIauc (BGauc/IRIauc) oraz stosunek IRIauc/BGauc u dziewcząt prowadzących siedzący tryb życia (grupa A) i uczennic szkoły baletowej (B). Podano wartości średnie  $\pm$  SE, gwiazdami oznaczono istotność różnic:  $^{\dagger}p < 0,05$ ,  $^{**}p < 0,005$

	Grupa A	Grupa B
SPM (kJ·min <sup>-1</sup> )	2,78 $\pm$ 0,18	2,94 $\pm$ 0,17
SPM/MC (kJ·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	0,0489 $\pm$ 0,0035	0,0547 $\pm$ 0,0034
SPM/LBM (kJ·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	0,0661 $\pm$ 0,0051	0,0694 $\pm$ 0,0042
TEG (kJ)	21,4 $\pm$ 4,85	40,35 $\pm$ 6,27 *
BGauc [mmol·l <sup>-1</sup> ·min]	111,6 $\pm$ 15,8	153,0 $\pm$ 19,7
IRIauc [mU·l <sup>-1</sup> ·min]	7708,7 $\pm$ 1094,0	3811,1 $\pm$ 698,7 **
BGauc/IRIauc [mmol·mU <sup>-1</sup> ]	2,86 $\pm$ 0,4	3,92 $\pm$ 0,50
IRIauc/BGauc [mU·mmol <sup>-1</sup> ]	104 $\pm$ 30	28 $\pm$ 5 **



Stężenie amin katecholowych podczas OGTT przedstawiono w Tabeli XVII. Maksymalne stężenie adrenaliny u dziewcząt ze szkoły baletowej wykazywało tendencję do wyższych wartości niż u uczennic prowadzących siedzący tryb życia ( $p = 0,058$ ). Przyrost stężenia adrenaliny ( $\Delta A$ ) w grupie B był istotnie większy niż w grupie A ( $p < 0,005$ ). Różnice w stężeniach noradrenaliny ( $NA_{max}$ ) były podobne w obydwu grupach (Tabela XVII).

**Tabela XVII.** Stężenie adrenaliny (AO) i noradrenaliny (NAO) na czczo, maksymalne stężenie obu amin ( $A_{max}$ ,  $NA_{max}$ ) oraz różnica między obiema wartościami ( $\Delta A_{max}$ ,  $\Delta NA_{max}$ ) w teście OGTT u dziewcząt prowadzących siedzący tryb życia (grupa A) i uczennic szkoły baletowej (B). Podano wartości średnie  $\pm$  SE. Istotność różnic \*\*  $p < 0,01$ .

	Grupa A	Grupa B
AO [nmol/l]	0,148 $\pm$ 0,07	0,129 $\pm$ 0,04
Amax [nmol/l]	0,194 $\pm$ 0,06	0,362 $\pm$ 0,06
$\Delta a_{max}$ [nmol/l]	0,045 $\pm$ 0,01	0,229 $\pm$ 0,05 **
NAO [nmol/l]	0,68 $\pm$ 0,08	0,71 $\pm$ 0,09
Namax [nmol/l]	1,42 $\pm$ 0,18	1,8 $\pm$ 0,26
$\Delta NA$ [nmol/l]	0,73 $\pm$ 0,17	1,07 $\pm$ 0,27

#### Seria IV. Wpływ redukcji masy ciała na zmiany wybranych wskaźników metabolicznych i hormonalnych u kobiet w średnim wieku.

W Tabeli XVIII przedstawiono zmiany masy ciała i BMI po 4 i 8 tygodniach stosowania diety o obniżonej wartości energetycznej.

**Tabela XVIII.** Średnie wartości masy ciała i BMI ( $\pm$ SE) oraz ich zakres przed programem redukcji masy ciała oraz po 4 i 8 tygodniach jego stosowania

Wskaźnik	Wartości Wyjściowe	po 4 tygodniach	po 8 tygodniach
Masa ciała (kg)	91,7 $\pm$ 3,7 (77,5-115,5)	86,3 $\pm$ 3,6 (71,6 – 109,1)	82,6 $\pm$ 3,8 (68,5 – 108,2)
BMI	33,9 $\pm$ 1,2 (28,6- 43,3)	32,6 $\pm$ 3,6 (27,1-42,2)	30,7 $\pm$ 1,3 (25,4 – 41,3)

Zastosowanie diety o wartości 1000 kcal/24h po 4 tygodniach doprowadziło do obniżenia masy ciała o 5,4 kg ( $p < 0,001$ ), natomiast po 8 tygodniach o 9,14 kg ( $p < 0,01$ ). BMI obniżyło się istotnie po 8 tygodniach z 33,9 do 30,7 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ).

W Tabeli XIX przedstawiono zmiany badanych wskaźników metabolicznych i hormonalnych towarzyszące procesowi odchudzania. Wykazano tendencję do obniżenia się SPM z  $5,84 \pm 0,25$  kJ·min<sup>-1</sup> przed rozpoczęciem kuracji odchudzającej, do  $5,24 \pm 0,31$  i  $5,12 \pm 0,28$  kJ·min<sup>-1</sup> odpowiednio w 4 i 8 tygodniu ( $p > 0,05$ ).

W testach OGTT wykonywanych przed i w trakcie trwania programu redukcji masy ciała stwierdzono tendencję do obniżenia się BGauc z  $267,1 \pm 41,1$  mmol·l<sup>-1</sup>·min przed przystąpieniem do programu do  $233,1 \pm 24,2$  i  $234,2 \pm 34,7$  mmol·l<sup>-1</sup> w 4 i 8 tygodniu jego trwania. Różnice te nie były jednak znamienne statystycznie ( $p > 0,05$ ). Podczas przeprowadzonych testów nieistotnemu zwiększeniu uległo również IRlauc (z  $6059,7 \pm 798,4$  mU·l<sup>-1</sup>·min na początku programu do  $6699,6 \pm 163,8$  w 4 tygodniu i  $6778,8 \pm 790,8$  mU·l<sup>-1</sup>·min w 8 tygodniu jego trwania ( $p > 0,05$ ). Nieistotnym zmianom ulegało również maksymalne stężenie adrenaliny podczas OGTT. Tendencję do obniżenia stwierdzono natomiast w przypadku NAm<sub>ax</sub>: przed przystąpieniem do programu redukcji masy ciała jej stężenie wynosiło  $2,66 \pm 0,3$  nmol·l<sup>-1</sup>, a w 4 tygodniu trwania programu wynosiło  $2,14 \pm 0,3$  nmol·l<sup>-1</sup> ( $p > 0,05$ ). Również zmiany HOMA były nieistotne statystycznie ( $p > 0,05$ ).

W czasie trwania programu obniżenia masy ciała zaobserwowano tendencję do obniżania się TEG z  $40,2 \pm 7,98$  kJ przed przystąpieniem do programu redukcji ciała do  $31,6 \pm 3,83$  kJ po 4 tygodniach trwania programu i  $28,8 \pm 4,94$  kJ w chwili jego zakończenia. Różnice te nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ ).

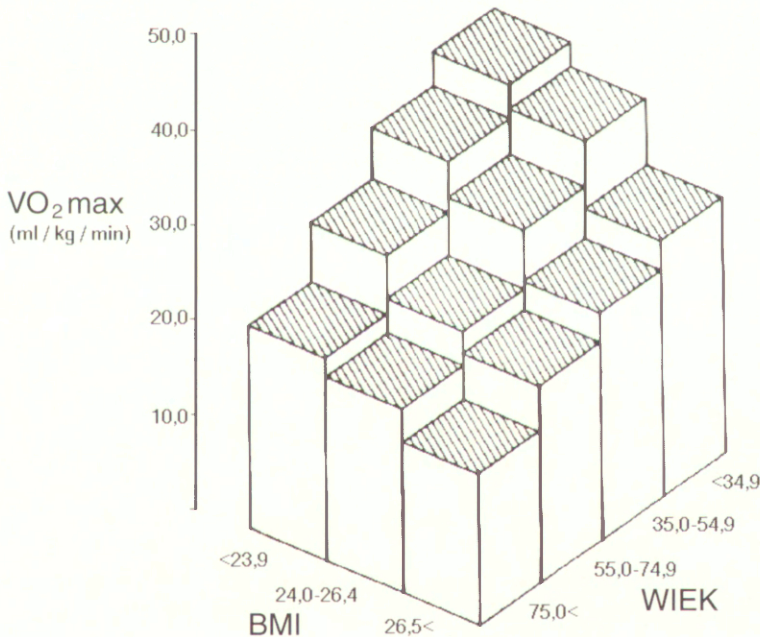
**Tabela XIX.** Spoczynkowa przemiana materii (SPM) i reakcje na doustne podanie glukozy po 4 i 8 tygodniach stosowania diety niskokalorycznej. Podano wartości średnie ( $\pm$ SE) dla pól pod krzywymi: tempa przemiany materii (TEG), glukozy (BGauc) i insuliny (IRlauc) oraz maksymalne stężenie A (A<sub>max</sub>) i NA (NA<sub>max</sub>), stosunek IRlauc/BGauc i zmiany wskaźnika wrażliwości na insulinę (HOMA)

Wskaźniki	Przed	po 4 tygodniach	po 8 tygodniach
SPM (kJ·min <sup>-1</sup> )	5,84±0,21	5,24±0,31	5,12±0,28
BGauc(mmol·l <sup>-1</sup> ·min)	267,1±41,1	233,1±24,2	234,2±34,7
IRlauc (mU·l <sup>-1</sup> ·min)	6059,7±798	6699,6±164	6778,8±791
IRlauc/BGauc(mU mmol <sup>-1</sup> )	34,2±7,93	41,8±6,90	62,7±27,1
A <sub>max</sub> (nmol·l <sup>-1</sup> )	0,28±0,06	0,24±0,06	0,27±0,07
NA <sub>max</sub> (nmol·l <sup>-1</sup> )	2,66±0,30	2,14±0,30	2,38±0,23
TEGauc (kJ)	40,2±7,98	31,6±3,83	28,8±4,94
HOMA	5,99±0,64	6,53±1,08	4,95±0,70

## DYSKUSJA

W badaniach przedstawionych w obecnej pracy starano się określić wpływ płci, wieku, masy ciała i poziomu wydolności fizycznej na kształtowanie dwóch ważnych wskaźników fizjologicznych: tolerancji glukozy i ciepłotwórczego działania tego cukru. Pomędzy wspomnianymi czynnikami zachodzą skomplikowane zależności, które ilustruje rycina 10 przedstawiająca poziom wydolności fizycznej, wyrażony jako zdolność maksymalnego pobierania tlenu ( $VO_2\max$ ) u osób w różnym wieku, w zależności od masy ciała wyrażonej jako BMI.

Rycina ta pochodzi z wcześniejszych badań autora (Ziembra i wsp., 1990b) przeprowadzonych u 278 mężczyzn, w wieku od 22 do 87 lat, w ramach programu Baltimore Longitudinal Study on Aging (BLSA) USA. Jak wynika z tych badań zarówno starzenie się, jak i przyrost masy ciała wpływają ujemnie na wydolność fizyczną. Równocześnie procesowi starzenia się organizmu towarzyszy przyrost masy ciała.



**Ryc. 10.** Zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI), wiekiem i poziomem wydolności fizycznej ( $VO_2\max$ ).



W I serii badań obecnej pracy zarówno u kobiet jak, i u mężczyzn potwierdzono powyższe zależności: W badanej populacji stwierdzono też, że wraz z procesem starzenia się organizmu następuje przyrost masy ciała (wyrażony jako BMI), związany ze zwiększeniem zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. Istnienie tych zależności powoduje, iż ocena wpływu wieku, BMI i wydolności na tolerancję glukozy i jej ciepłotwórcze działanie wymaga kompleksowego podejścia i właściwych analiz statystycznych.

### **Zależności między płcią, wiekiem, masą i składem ciała a podstawowymi wartościami mierzonych wskaźników**

W badaniach stanowiących przedmiot obecnej pracy **stężenie glukozy** we krwi na czczo nie różniło się istotnie u kobiet i mężczyzn. U mężczyzn wrosła ono wraz z wiekiem, BMI i zawartością tłuszczu w organizmie, natomiast obniżało się wraz ze wzrostem wydolności fizycznej ( $VO_{2max}$ ). U kobiet istotną zależność stwierdzono jedynie między stężeniem glukozy na czczo a BMI. Podobne zależności wykazano we wcześniejszych badaniach w ramach programu BLSA (Ziemba i wsp., 1990 a, b), w których wykazano, że podstawowy poziom glukozy u mężczyzn zwiększa się z wiekiem i BMI, natomiast u kobiet z BMI i rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej mierzonej stosunkiem obwodu talii do bioder (WHR). Inni autorzy stwierdzili u kobiet dodatnią zależność pomiędzy stężeniem glukozy na czczo i wiekiem, natomiast u mężczyzn korelacja ta okazała się nieistotna (Yates i Laing, 2002). Badania, w których nie analizowano tej zależności oddzielnie u kobiet i mężczyzn, przyniosły wyniki rozbieżne: Simon i wsp. (1989) oraz Wiener i Roberts (1999) wykazali istotną korelację między wiekiem badanych osób a stężeniem glukozy, natomiast Kilpatrick i wsp. (1996) oraz Kabadi (1988) nie stwierdzili wpływu wieku.

Podstawowe **stężenie insuliny** w osoczu u kobiet było wyższe niż u mężczyzn. We wcześniejszych badaniach nie stwierdzono różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w poziomie insuliny na czczo (Donahue i wsp., 1987; Asch, 1991) lub uzyskano zróżnicowane wyniki (Zavarroni i wsp., 1985; Fournier i wsp., 1986; Muller i wsp., 1996 a). W obecnej pracy wyjściowe stężenie insuliny u mężczyzn nie było istotnie skorelowane z masą ciała i zawartością tłuszczu w organizmie, stwierdzono natomiast ujemną zależność od wieku. U kobiet stężenie

insuliny na czczo było skorelowane z BMI, natomiast nie stwierdzono istotnego wpływu wieku. Porównanie kobiet w starszym (68-88 lat) i średnim (40-57 lat) wieku o podobnym BMI (seria II) wykazało jednak niższy poziom insuliny u kobiet starszych. W dotychczasowym piśmiennictwie na ogół nie obserwowano istotnych różnic w podstawowym stężeniu insuliny pomiędzy osobami w starszym i młodym wieku (Ahren i Paccini 1998; Basu i wsp., 2003; Dembe i wsp., 1997). Niektórzy badacze opisali jednak wyższe stężenie insuliny u osób starszych niż u osób młodych (Gumbiner i wsp., 1989). Zwrócono też uwagę na zmniejszenie ogólnego tempa usuwania insuliny z krwi u starszych badanych, które może maskować zmniejszenie sekrecji tego hormonu (Basu i wsp., 2003). Należy również zwrócić uwagę na fakt, że starsze kobiety uczestniczące w II serii badań przedstawionych w obecnej pracy, są jak się wydaje aktywniejsze ruchowo od ich rówieśniczek. Jako słuchaczki Uniwersytetu III wieku biorą one bowiem udział w wielu rekreacyjnych zajęciach ruchowych.

**Wskaźnik insulinooporności HOMA** u obu płci zależał od wyjściowego stężenia insuliny, w mniejszym natomiast stopniu od stężenia glukozy na czczo. Jest to zgodne z wynikami innych autorów, którzy sugerują nawet, że wskaźnik ten niewiele wnosi w porównaniu z wartością stężenia insuliny na czczo (Yeni-Komshian i wsp., 2000). Wartość wskaźnika HOMA była wyższa u kobiet niż u mężczyzn. Nie jest jasne czy różnice te były związane tylko z płcią, ponieważ wiek, BMI i procentowa zawartość tłuszczu w masie ciała były większe u badanych kobiet niż u mężczyzn. Wiadomo natomiast, że te trzy czynniki przyczyniają się do zmniejszenia wrażliwości na insulinę (Andres, 1971; Davidson, 1979; DeFronzo, 1981; Reaven i Reaven, 1985; Polansky i wsp., 1988; Bonadonna i wsp., 1990; Jackson, 1990; Broughton i Taylor, 1991; Abate i wsp., 1995; Muller i wsp., 1996 a, b). W piśmiennictwie wśród czynników związanych z hiperinsulinemią i opornością na insulinę wymienia się również dystrybucję tkanki tłuszczowej (Björntorp, 1992; Abate i wsp., 1995; Seidell i wsp., 1990; Muller i wsp., 1996 a), natomiast znaczenie płci nie jest udowodnione. W obecnych badaniach zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn wskaźnik HOMA wykazywał dodatnią korelację z BMI, a u mężczyzn ponadto także z procentową zawartością tłuszczu. Badania Chana i wsp. (2004) wykazały, że korelacja pomiędzy HOMA i ilością tłuszczu w podskór-

nej, a zwłaszcza w wewnątrztrzewnowej tkance tłuszczowej występuje niezależnie od stopnia otyłości. W badaniach przedstawionych w obecnej pracy nie stwierdzono zależności pomiędzy  $HOMA_A$  i wiekiem u mężczyzn, natomiast u kobiet wskaźnik ten wykazywał stosunkowo niską ujemną korelację z wiekiem. Wyniki dotychczasowych badań nad wpływem wieku na wrażliwość insulinową nie są jednoznaczne. Brak zależności pomiędzy wiekiem a wskaźnikiem insulinooporności jest zgodny z analizą badań przeprowadzonych w 20 ośrodkach europejskich, które objęły łącznie 1146 zdrowych kobiet i mężczyzn, z zastosowaniem euglikemicznej klamry metabolicznej, która stanowi „złoty standard” oceny insulinooporności. Wykazano, że wiek wywiera tylko niewielki wpływ na działanie insuliny. Co więcej, wpływ ten można przypisać zwiększaniu się zawartości tłuszczu związanej z wiekiem (Ferrannini i wsp., 1996).

U mężczyzn wyjściowe **stężenie adrenaliny i noradrenaliny** wzrastało wraz z wiekiem. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn stwierdzono ponadto wzrost stężenia spoczynkowego **noradrenaliny** wraz ze zwiększeniem się masy ciała wyrażonej jako BMI i większą procentową zawartością tłuszczu w organizmie. U kobiet stwierdzono ponadto, że obniżenie tego hormonu następowało wraz ze wzrostem wydolności fizycznej. Tak więc obecne badania przynajmniej częściowo potwierdziły wcześniejsze doniesienia, wskazując na zwiększenie się aktywności współczulnego układu nerwowego z wiekiem (Mazzeo i wsp., 1997; Seals i Esler, 2000).

Nieoczekiwany wynik obecnej pracy było natomiast wykazanie u mężczyzn dodatniej korelacji między wiekiem a stężeniem adrenaliny w osoczu. Wcześniejsze badania wykazały bowiem zmniejszenie się wydzielania adrenaliny przez rdzeń nadnerczy u osób w starszym wieku (Esler i wsp., 1995). Wpływ masy i składu ciała na aktywność układu współczulnego był w dotychczasowym piśmiennictwie rozważany na podstawie badań, w których porównywano osoby szczupłe i otyłe. Wyniki tych badań nie są jednoznaczne, stwierdzano bowiem zarówno podwyższone jak i obniżone stężenie noradrenaliny we krwi osób otyłych (Young i Macdonald, 1992). Nie wykluczone, że stwierdzona w obecnej pracy dodatnia korelacja pomiędzy BMI i zawartością tłuszczu w organizmie a stężeniem noradrenaliny w osoczu przynajmniej u mężczyzn, jest wtórna w stosunku do zależności między stężeniem noradrenaliny a wiekiem.



Jak wspomniano w obecnej pracy, wyjściowe stężenie noradrenaliny u kobiet wzrastało wraz ze zwiększaniem się BMI i zawartości tłuszczu w organizmie, natomiast nie stwierdzono u nich istotnej zależności między poziomem noradrenaliny a wiekiem. Przyczyna braku tej ostatniej zależności jest niejasna. Warto jednak zwrócić uwagę na to, że dotychczasowe prace dotyczące tego zagadnienia w dostępnym piśmiennictwie dotyczyły na ogół mężczyzn.

U badanych w obecnej pracy kobiet stwierdzono obniżenie się spoczynkowego stężenia noradrenaliny w osoczu wraz ze wzrostem poziomu wydolności fizycznej ( $VO_{2,max}$ ). Prawdopodobnie wynik ten odzwierciedla zależność między  $VO_{2,max}$  a masą ciała i zawartością tkanki tłuszczowej.

Na osobną uwagę zasługują zmiany **spoczynkowej przemiany materii (SPM)** z wiekiem. Zjawisko obniżania się podstawowej lub spoczynkowej przemiany materii z wiekiem jest stwierdzone i szeroko opisane w klasycznym piśmiennictwie naukowym (Tzankoff i Norris, 1977, 1978). W obecnej pracy ujemną korelację SPM z wiekiem wykazano jedynie u mężczyzn. Warto też podkreślić, że u kobiet podstawowe stężenie noradrenaliny w osoczu było wyższe niż u mężczyzn, równocześnie wykazano u nich dodatnią zależność między stężeniem tego hormonu w osoczu i SPM. Zwiększona aktywność współczulnego układu nerwowego u kobiet mogła więc przyczynić się do zniwelowania wpływu starzenia się. U obydwu badanych płci SPM była dodatnio skorelowana z masą ciała wyrażoną jako BMI. U kobiet stwierdzono też dodatnią korelację między SPM i podstawowym stężeniem insuliny w osoczu. Podobną zależność opisali Weyer i wsp. (1999).

W badaniach przedstawionych w obecnej rozprawie (seria III) nie stwierdzono istotnych różnic w spoczynkowej przemianie materii pomiędzy uczennicami szkoły baletowej i dziewczętami prowadzącymi siedzący tryb życia, aczkolwiek w pierwszej z tych grup wystąpiła tendencja do jej wyższych wartości. W wielu pracach wykazano, że trening fizyczny podwyższa SPM (Lennon i wsp., 1985; Tagliaferro i wsp., 1986; Ballor i Poehlman i wsp., 1988, 1991, 1992; Burke, 1993,) lub nie wpływa istotnie na jej wielkość (Davis i wsp., 1983; Wilmore i wsp., 1998). Nie wszyscy jednak badacze potwierdzają ten pogląd. Co więcej, w niektórych badaniach stwierdzono niższe tempo SPM, w przeliczeniu na kg beztłuszczowej masy ciała u wytrenowanych

kobiet (Brownell i wsp. 1987) lub u dziewcząt uczęszczających do szkoły sportowej (Burkhard-Jagodzińska, 1999) w porównaniu z ich rówieśniczkami prowadzącymi nieaktywny tryb życia. Również u kobiet uprawiających sport lub tańczącymi w balecie, z zaburzeniami miesiączkowania, stwierdzano niższą SPM niż u kobiet prawidłowo miesiączkujących (Lebenstedt i wsp., 1999, Myburgh i wsp., 1999).

W obecnej pracy (IV seria badań) stwierdzono także tendencję do obniżenia się SPM po redukcji masy ciała. Zjawisko obniżenia się tempa SPM (o około 15%) w ciągu pierwszych kilku tygodni pozostawania na diecie niskokalorycznej jest znane i dobrze udokumentowane w piśmiennictwie i prawdopodobnie jest odpowiedzialne za zmniejszenie skuteczności tej formy terapii w leczeniu otyłości. (Krotkiewski i wsp., 1981; Ravussin i wsp., 1982; Velle i wsp., 1984; Barrovs i Snook, 1987). Trzeba jednak zaznaczyć, że nie wszyscy autorzy potwierdzają zjawisko obniżenia się SPM u otyłych osób spożywających niskokaloryczną dietę (Zahorska-Markiewicz, 1981). Opisany w niniejszej pracy stosunkowo niewielki zakres obniżenia SPM u odchudzających się kobiet jest trudny do interpretacji. Być może wynika to z niedostatecznej kontroli wartości energetycznej posiłków spożywanych przez badane, opartej na prowadzonych przez nie zapisach. Można także wysunąć argument o zbyt krótkim okresie trwania badań. Argumentem tym przeczy jednak istotne obniżenie masy ciała (średnio około 10 kg w ciągu 8 tygodni). Z drugiej strony zmniejszenie wskaźnika masy ciała (BMI) w opisywanych badaniach było stosunkowo niewielkie (o 3,2 kg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) i ich uczestniczki po 8 tygodniach trwania programu redukcji masy ciała w dalszym ciągu klasyfikowane były jako osoby otyłe (BMI= 30,7 kg/m<sup>2</sup>). W świetle danych pochodzących z piśmiennictwa argumenty te nie wydają się jednak wysarczające i dynamika zmian spoczynkowej przemiany materii podczas stosowania diety niskokalorycznej wymaga przeprowadzenia dalszych lepiej kontrolowanych badań.

### **Tolerancja glukozy i czynniki ją kształtujące**

W obecnej pracy podanie standardowej dawki 75 mg glukozy prowadziło do podobnego u kobiet i mężczyzn wzrostu stężenia glukozy we krwi i insuliny w osoczu. Zgodnie z przyjętymi kryteriami (National Diabetes Data Group 1979; WHO Committee On Diabetes Mellitus,



1980; American Diabetes Assotiation, 1997) wartości glikemii podczas OGTT odpowiadały normom dla zdrowych osób. Stwierdzono, że tolerancja glukozy mierzona polem pod krzywą jej zmian (BGauc) po doustnym podaniu tego cukru była u obu płci niezależna od wieku. U mężczyzn wskaźnik ten był niezależny od masy ciała wyrażonej jako BMI i procentowej zawartości tłuszczu w organizmie w przeciwieństwie do kobiet, u których pole pod krzywą glikemii zwiększało się wraz ze wzrostem BMI i zawartości tłuszczu w organizmie. Jedynie u kobiet stwierdzono ujemną korelację między BGauc i  $VO_{2max}$ . Nieco odmiennie kształtowały się zależności pola pod krzywą zmian stężenia insuliny (IRIauc) w czasie testu tolerancji glukozy. Wprawdzie u obu płci stwierdzono, że IRIauc był niezależny od wieku i procentowej zawartości tłuszczu w organizmie, to jednak zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet obserwowano wyższe wartości tego wskaźnika wraz ze wzrostem BMI. Analiza wielokrotna, w której brano pod uwagę równoczesny wpływ płci, wieku, BMI i wydolności fizycznej, na kształtowanie glikemii podczas testu tolerancji glukozy wykazała najsilniejszy wpływ jedynie BMI. Ponadto przy zastosowaniu analizy wielokrotnej udowodniono, że spośród wskaźników neurohormonalnych najsilniejszy wpływ na glikemię po doustnym obciążeniu glukozą wywierają noradrenalina (NAmax) i insulina (IRIauc). Z kolei, jeżeli w analizie tej wzięto pod uwagę równoczesne oddziaływanie wszystkich wskaźników biologicznych (płeć, wiek, BMI i wydolność fizyczna) oraz neurohormonalnych (NAmax i IRIauc), wykazano najsilniejszy wpływ noradrenaliny na glikemię po obciążeniu glukozą.

Porównanie wielkości BGauc i IRIauc u kobiet w starszym (68 – 88 lat) i w średnim (40-57 lat) wieku o podobnym BMI (Seria II), nie wykazało różnic, chociaż w pierwszej godzinie OGTT stężenie glukozy było istotnie wyższe a stężenie insuliny niższe u kobiet starszych.

Istnieje bogate piśmiennictwo, w którym wykazano stopniowe obniżanie się tolerancji glukozy wraz z wiekiem (Andres, 1971; Davidson, 1979; DeFronzo, 1981; Rosenthal, 1981; Fink i wsp., 1983; Rowe i wsp., 1983; Broughton i Taylor, 1991; Stout, 1994; Chang i Halter, 2003). Również badania epidemiologiczne mogą świadczyć o częstym występowaniu cukrzycy typu II u osób w podeszłym wieku (Harris i wsp., 1987; Rodriguez i wsp., 1996; Wahl i wsp., 1998,). Wśród wielu pozycji piśmiennictwa do najbardziej przekonujących należą bada-



nia Haddena i Harrisa (1987), w których stwierdzano podwyższanie się stężenia glukozy mierzonego w 2 godziny po doustnym jej podaniu (75 g), o około 0,4 mmol/l w każdej dekadzie życia. W innych badaniach populacyjnych wykazano, że stężenie glukozy po jej podaniu wzrasta o około 0,33 – 0,5 mmol/l na jedną dekadę życia (Andres, 1981). Znaczenie procesu starzenia się w rozwoju nietolerancji glukozy badano przez ponad 30 lat w celu ustalenia kryteriów diagnostycznych dla cukrzycy (Andres, 1971). Badania wykonane przed 1971 rokiem nie różnicowały bowiem znaczenia samego wieku od innych wskaźników fizjologicznych związanych z procesem starzenia się (Reaven, 2003).

Próbie rozwiązania tego zagadnienia podjął autor obecnej rozprawy współpracując z Baltimore Longitudinal Study on Aging (BLSA) (Ziemba i wsp., 1990 a; Shimokata i wsp., 1991). Zastosowana w tych pracach metodyka odpowiadała surowym standardom epidemiologicznym badanej populacji ustanowionym w USA: dotyczyły one liczebności badanej populacji, jej losowego doboru i zastosowania standardowych metod badawczych i analitycznych. Pewną wątpliwość może budzić zastosowana w tych badaniach dawka glukozy podawanej w OGTT (40 g/m<sup>2</sup> powierzchni ciała). Taki standard zalecany był przez komitet statystyczny Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego (American Diabetes Association, 1969). Średnia powierzchnia ciała badanych BLSA wynosiła 1,97 m<sup>2</sup> u mężczyzn i 1,67m<sup>2</sup> u kobiet. Tym samym zastosowana dawka glukozy wynosiła u mężczyzn średnio 79g, a u kobiet 67g. Ze względu na to, że program retrospektywnych badań nad starzeniem w BLSA miał charakter długoterminowy, zmiany stosowanych metod przyjmowane były z dużą ostrożnością. W lipcu 1977 stosowaną do tej pory, w tych badaniach, dawkę glukozy 1,75 g/kg masy ciała zmieniono na wspomnianą powyżej 40 g/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. W 1979 roku Narodowa Grupa Danych Diabetologicznych (National Diabetes Data Group, 1979) zaleciła stosowanie u dorosłych osób glukozy w dawce 75 g niezależnie od masy ciała. Autorzy badań BLSA nie zdecydowali się jednak na zmianę stosowanej w OGTT dawki glukozy wychodząc z założenia, że zmiana ta, średnio biorąc, jest niewielka a przeliczanie jej na powierzchnię ciała jest logicznie uzasadnione. Ponadto, biorąc pod uwagę, że tempo wchłaniania glukozy podanej doustnie wynosi około 50 g w ciągu 1 godziny, różnice w wymienionych dawkach glukozy stosowanych w 2-godzinnych testach

tolerancji tego cukru nie powinny powodować istotnych zmian w jego stężeniu we krwi.

Badania autora przeprowadzone na populacji BLSA (Ziemba i wsp., 1990 b) miały na celu uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy proces starzenia się organizmu stanowi niezależny biologiczny czynnik obniżenia tolerancji glukozy, czy też upośledzenie tolerancji glukozy związane jest z innymi zmianami zachodzącymi w organizmie w procesie starzenia się.

Z punktu widzenia modyfikowania wskaźników metabolicznych oprócz wieku ważne znaczenie mają takie cechy jak masa ciała, zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, jej rozmieszczenie, poziom codziennej aktywności ruchowej i wydolność fizyczna. Jak wielokrotnie podkreślano w niniejszej pracy stanowią one zespół wzajemnie powiązanych czynników, które w różnym stopniu i w odmienny sposób oddziaływać mogą na profil metaboliczny. Część z opisywanych współzależności przedstawiono już na Rycinie 10. Trzeba też pamiętać, że w wieku podeszłym często występują ostre lub chroniczne stany chorobowe związane z koniecznością stosowania leków, zwiększoną masą ciała i otyłością będącą skutkiem obniżenia aktywności ruchowej, a także często z nieodpowiednim odżywianiem. Starzenie się organizmu jest związane ze zmianami w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej prowadzącymi do zwiększenia stosunku obwodu talii do bioder (WHR), co może również obniżać tolerancję glukozy (Shimokata i wsp., 1989 a i b). W badaniach Ziemby i wsp. (1990 a) przeprowadzonych u 271 mężczyzn i 205 kobiet (w wieku 26 do 83 lat), uczestników programu BLSA za wskaźnik homeostazy glukozy przyjęto wartość glikemii na czczo, natomiast jej tolerancję określano mierząc poziom glukozy w 2 godz. po doustnym obciążeniu tym cukrem. W badaniach tych zastosowano wielokrotną analizę regresji i określono zależność tych dwóch wskaźników od wieku, BMI, wskaźnika rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (WHR) oraz poziomu wydolności fizycznej ( $VO_{2max}$ ). Wykazano, że poziom glukozy w dwie godziny po obciążeniu glukozą w teście OGTT zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet był zależny od wieku, natomiast dodatkowo u mężczyzn od BMI i WHR, zaś u kobiet od WHR. U obu płci nie stwierdzono aby poziom wydolności fizycznej wpływał na badane wskaźniki homeostazy glukozy. Kontynuacją tych badań była praca Shimokaty i wsp. (1991), którą objęto 742 osoby w wieku od 17-92 lat,



zdrowych, dokładnie przebadanych i nie przyjmujących leków, których zarówno zwyczaje żywieniowe, jak i poziom aktywności fizycznej były dokładnie kontrolowane. W badaniach tych uwzględniono szczegółową charakterystykę badanych pod względem wskaźników antropometrycznych: BMI, procentowej zawartości tłuszczu, szacowanej na podstawie grubości fałdów skórnych i stosunku obwodu talii do bioder (WHR), a także wskaźników związanych ze stylem życia: poziomem codziennej aktywności ruchowej i wydolności fizycznej. Wyliczenie to wydaje się konieczne dla podkreślenia, że badania zostały wykonane na wyjątkowo dobrze kontrolowanej populacji, scharakteryzowanej zarówno pod względem medycznym, jak i stylu życia. Badanych podzielono na trzy grupy wiekowe: 17-39, 40-59 i 60-92 lat. Autorzy nie wykazali, aby różnice w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej i poziomie wydolności fizycznej wpływały istotnie na tolerancję glukozy w dwóch pierwszych badanych grupach wiekowych. Obniżenie tolerancji glukozy jest najwyższe po 60 roku życia, co zdaniem autorów omawianej pracy, jest związane głównie ze zmianami zachodzącymi w tym okresie życia, do których, ich zdaniem należały zwiększenie zawartości tkanki tłuszczowej i obniżenie wydolności fizycznej. W podsumowaniu swoich badań Shimokata i wsp. (1991) stwierdzają, że obniżenie tolerancji glukozy w późniejszym okresie życia jest zgodne z wynikami badań, które wskazują, że właśnie w tym czasie następują zmiany w sekrecji insuliny (Rosenthal i wsp., 1981; Fink i wsp., 1983; Rowe i wsp., 1983,).

Rosenthal i wsp. (1981) stwierdzili, że zmienność we wpływie insuliny na wychwyt glukozy jest dwukrotnie większa u osób w starszym wieku, w porównaniu z młodszymi. Z kolei w późniejszych badaniach wykazano, że u mężczyzn w wieku pomiędzy 60–70 lat wpływ insuliny na rozmieszczenie glukozy jest istotnie związany z aktywnością ruchową i wydolnością fizyczną, niezależnie od BMI i zawartości tkanki tłuszczowej (Hollenbeck i wsp., 1984).

Stwierdzony w obecnej pracy brak zależności pomiędzy tolerancją glukozy a wiekiem przeczyłby zatem powszechnemu pogładowi o jej upośledzeniu w podeszłym wieku. W świetle wyników większości prac teza o obniżaniu tolerancji glukozy wraz z wiekiem wydawałaby się ostatecznie udowodniona, gdyby nie badania Imbeault i wsp. (2003). Praca ta koncentrowała się na znaczeniu nagromadzenia tłuszczu w okolicy brzusznej (ocenianej na podstawie tomografii komputerowej),



jako czynnika mającego największy, zdaniem autorów, wpływ na obniżenie tolerancji glukozy wraz z wiekiem. Badacze ci stwierdzili, że zarówno stężenie glukozy na czczo, jak i pole pod krzywą glikemii po doustnym obciążeniu tym cukrem były większe u osób w średnim wieku niż u młodych kobiet i mężczyzn. Różnice te zanikały jednak po przeliczeniu badanych wskaźników na ilość tkanki tłuszczowej zlokalizowanej w okolicy brzusznej. Wyniki tych badań doprowadziły autorów powyższej pracy do twierdzenia, że otyłość brzuszna jest odpowiedzialna za obniżenie tolerancji glukozy. Część tej pracy wykonana *in vitro* wykazała, że wiek *per se* nie wpływa na wychwyt glukozy przez tkankę tłuszczową. Ocena tkanki tłuszczowej za pomocą tomografii komputerowej jest zgodna z wcześniejszymi spostrzeżeniami (Enzi i wsp., 1986; Silver i wsp., 1993; Lemieux i wsp., 1996), że u starszych kobiet i mężczyzn występuje większe nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej. Badania Imbeault i wsp. (2003) potwierdzają również wcześniejsze spostrzeżenia Ferranniniego i wsp. (1996), w których wykazano, że wpływ wieku na działanie insuliny można tłumaczyć zmianami w składzie ciała, związanymi z procesem starzenia się. Przy zastosowaniu metody hiperinsulinowej, euglikemicznej kłamry metabolicznej u szczupłych kobiet w różnym wieku również DeNino i wsp. (2001) stwierdzili, że nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej odpowiada za obniżenie wrażliwości na insulinę. Należy jednak podkreślić, że w porównaniu z młodymi mężczyznami, u mężczyzn w średnim wieku autorzy ci wykazali wyższe podstawowe stężenie glukozy po przeliczeniu na masę tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej. Obserwacja ta sugeruje, że inne czynniki poza zawartością tłuszczu w okolicy brzusznej, mogą odgrywać rolę w upośledzeniu metabolizmu glukozy u starzejących się mężczyzn. Może być ono wynikiem obniżenia się zawartości białka GLUT 4 w mięśniach szkieletowych (Houmard i wsp., 1995) lub/i obniżenia stężenia IGF-1 (insulinopodobnego czynnika wzrostu) (Paolisso i wsp., 1997). Proces starzenia się jest też związany z obniżeniem wychwytu glukozy przez adipocyty (Fink i wsp., 1983, Yki-Jarvinen, 1986).

Chociaż obniżenie tolerancji glukozy i zmniejszenie efektywności działania insuliny związane z procesem starzenia się organizmu może wynikać ze zmian składu ciała, postępujących wraz z wiekiem, nie muszą one jednak odpowiadać za wpływ wieku na sekrecję insuliny.

Tym samym niezależny wpływ starzenia się na **wydzielanie insuliny** nie został jednak do końca poznany. Opinie badaczy dotyczące wpływu wieku na czynność komórek  $\beta$  wysp trzustkowych są rozbieżne. Stwierdzano bowiem zwiększenie (Jackson i wsp., 1988; Gumbinger i wsp., 1989; Coon i wsp., 1992), zmniejszenie (Chen i wsp., 1985; Pacini i wsp., 1988, 1990; Ahren i Pacini, 1998) lub brak zmian (DeFronzo, 1981; Broughton i wsp., 1991 a ,b; O'Shaughnessy i wsp., 1992; Bourey i wsp., 1993) w sekrecji insuliny wraz z wiekiem.

W niektórych badaniach przeprowadzonych u ludzi starszych stwierdzono, że sekrecja insuliny w odpowiedzi na obciążenie glukozą jest prawidłowa lub obniżona (Davidson, 1979; DeFronzo, 1981; Reaven i Reaven, 1985; Jackson, 1990; Broughton i Taylor, 1991; Coordt i wsp., 1995; Halter, 1995). Badania Iozzo i wsp. (1999) wykazały, że podstawowe tempo sekrecji insuliny zmniejsza się z wiekiem niezależnie od poziomu glukozy na czczo, wrażliwości na insulinę lub rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Ponadto w badaniach, w których szacowano reakcję komórek  $\beta$  wysp w trzustce na stopniowe wlewy glukozy wykazano u osób starszych przesunięcie w prawo krzywej insulinemii na wykresie reprezentującym zmiany „dawka-reakcja” (Jones i wsp., 1997). Obniżenie funkcji komórek  $\beta$  związane z wiekiem wykazuje więc podobieństwo do stwierdzonego u pacjentów z cukrzycą młodzieńczą (insulinozależną), u których wykryto mutację genu glukokinazy (Byrne, 1994).

Należy jednak zwrócić uwagę na to, że w niektórych publikacjach opisano większe stężenie insuliny w reakcji na doustne obciążenie glukozą u starszych osób w porównaniu z młodszymi (Rosenthal, 1981; Maneatis i wsp., 1982; Zavaroni i wsp., 1986; Wang, 1989). W badaniach BLSA (Muller i wsp., 1996 a) mierzono stężenie insuliny podczas OGTT z uwzględnieniem dystrybucji tkanki tłuszczowej. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn stwierdzono zwiększanie się stężenia insuliny w reakcji na obciążenie glukozą wraz z wiekiem, w zakresie od 20 do 80 lat. U obu płci powyżej 80 roku życia średnie wartości stężenia tego hormonu były mniejsze niż w grupie osób w wieku 60-79 lat, jednak ciągle wyższe niż w grupie osób młodszych lub w średnim wieku. Po przeliczeniu stężenia insuliny podczas OGTT na zawartość tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej, stężenia insuliny wykazały zmniejszanie się wraz z wiekiem.



Wobec różnorodności czynników wpływających na sekrecję insuliny w podeszłym wieku, Chang i Halter (2002) zwracają uwagę na kluczowe znaczenie czułości metod pomiaru funkcji komórek  $\beta$ . Badacze ci przedstawili model prawidłowej adaptacji do zmian oporności na insulinę, z jakichkolwiek przyczyn i w każdym wieku, który uwzględnia kompensacyjny mechanizm hiperinsulinemii w utrzymywaniu prawidłowego metabolizmu glukozy. Jednak w odniesieniu do ludzi starszych, autorzy tej pracy przedstawiają również inny model, w którym uwzględnione zostały czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu II (przy zwróceniu szczególnej uwagi na zmniejszenie aktywności ruchowej i zwiększenie zawartości tłuszczu w organizmie).

Na osobną uwagę zasługuje praca Ahren i Pacini (1998). Badacze ci stwierdzili, że u osób starszych z prawidłową reakcją na OGTT, w porównaniu z młodymi badanymi dobranymi pod względem podobnego BMI, obniżony jest wskaźnik efektywności glukozy, upośledzona jest druga faza sekrecji insuliny i zwiększone uwalnianie glukozy z wątroby, podczas gdy pierwsza faza zmian stężenia insuliny jest prawidłowa.

Basu i wsp. (2003) zastosowali nieco odmienne niż dotychczas podejście dla, poznania mechanizmów odpowiedzialnych za obniżenie tolerancji glukozy wraz wiekiem. W badaniach tych przy zastosowaniu wieloczynnikowej analizy badano wpływ m.in. wieku, maksymalnego pobierania tlenu i stopnia otyłości. Badacze ci stwierdzili, że zarówno stężenie insuliny na czczo, jak i jej stężenie po obciążeniu glukozą u osób starszych i młodszych charakteryzujących się wysoką zawartością tłuszczu i niekorzystnym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej, jest związane z upośledzeniem działania, sekrecji i klirensu insuliny.

W ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci, w piśmiennictwie coraz powszechniejszy jest pogląd, że wiele zmian zachodzących wraz wiekiem wiąże się z **opornością na insulinę** (Reaven, 1988; Kaplan 1989; DeFronzo i Ferranini, 1991; Cervenakova i wsp., 2000). Jednak Adelman (1989), Muller i wsp. (1996 b) i Chang i Halter (2003) zwracają uwagę na różny stopień dokładności pomiarów i powtarzalności, przedstawionych w piśmiennictwie, metod pomiaru wrażliwości tkanek na insulinę, co może prowadzić do mylnych wniosków. Zdaniem tych autorów twierdzenie, że starzeniu się towarzyszy zwiększenie oporności na insulinę pozostaje ciągle nie udowodnione. Jak się wydaje dotyczy



to zwłaszcza badań epidemiologicznych, w których do pomiaru oporności na insulinę brano pod uwagę podstawowe stężenie tego hormonu (Zavaroni i wsp., 1986, Muller i wsp., 1996 b). We wcześniejszych badaniach, z zastosowaniem hiperinsulinowych euglikemicznych klamr metabolicznych, po przeliczeniu otrzymanych wartości na masę ciała, stwierdzano zależność pomiędzy wiekiem a zwiększoną opornością na insulinę (DeFronzo, 1979; Fink i wsp., 1983; Rowe i wsp., 1983; Chen i wsp., 1985). Trzeba jednak wziąć pod uwagę, że na ogół wraz z procesem starzenia się obniżeniu ulega poziom aktywności ruchowej i wydolność fizyczna (McGandy i wsp., 1966; Shimokata i wsp., 1991; Elahi, 2000, b), czemu również towarzyszy zwiększenie oporności na insulinę (Heath i wsp., 1983). Z drugiej strony w kilku badaniach wykazano, że różnice w oporności na insulinę występujące w różnych grupach wiekowych, można by tłumaczyć związanymi z wiekiem zmianami w brzuszny lub pośladowy rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej (Coon i wsp., 1992, Kohrt i wsp., 1993, Cefalu i wsp., 1995).

W rozważaniach nad wrażliwością na insulinę w procesie starzenia się należy brać pod uwagę również inne czynniki, jak np. obniżenie wartości kalorycznej diety (Elahi i wsp., 1983; Hallfrisch i wsp., 1990). Czynniki dietetyczne wpływają na pogorszenie tolerancji węglowodanów i zwiększoną oporność na insulinę u osób starszych. Chen i wsp. (1987) wykazali, że zmniejszenie zawartości węglowodanów w diecie osób starszych z obniżoną tolerancją glukozy nie prowadzi do poprawy funkcji komórek  $\beta$  wysp trzustkowych i tolerancji glukozy. W kolejnych badaniach (Mertz, 1993) wykazano zwiększenie wrażliwości na insulinę po suplementacji chromem.

Stosunkowo nieliczne są badania tolerancji glukozy u zdrowych dzieci i młodzieży. Stwierdzono, że w okresie pokwitania dochodzi do zmniejszenia wrażliwości na insulinę, w porównaniu z dziećmi w wieku przed pokwitaniem i osobami dorosłymi (Smith i wsp., 1988; Amiel i wsp., 1991). Nie dotyczy to wpływu insuliny na metabolizm białek i ma prawdopodobnie związek z okresem szybkiego wzrostu. W obecnej pracy (III seria badań), w grupie dziewcząt prowadzących siedzący tryb życia, zwraca uwagę stosunkowo duży wzrost stężenia insuliny we krwi po spożyciu glukozy, w porównaniu z dojrzałymi i szczupłymi kobietami. Może to wskazywać na wspomniane wyżej „fizjologiczne” zmniejszenie wrażliwości insulinowej. Badane dziewczęta były

wprawdzie już około 3 lata po menarche ale jeszcze przed całkowitym zakończeniem okresu wzrostu. U uczennic szkoły baletowej wzrost stężenia insuliny w osoczu, w odpowiedzi na spożycie glukozy, był istotnie mniejszy niż u ich rówieśniczek prowadzących siedzący tryb życia. Sugeruje to zwiększenie wrażliwości metabolizmu węglowodanów na insulinę w warunkach dużej aktywności ruchowej w okresie wzrastania. Podobne wyniki uzyskała Burchard-Jagodzińska i wsp. (1999), którzy porównywali reakcje na spożycie glukozy u dziewcząt w wieku 11 – 14 lat ze szkół zwykłych i sportowych.

Rola aktywności ruchowej w kształtowaniu tolerancji glukozy wydaje się faktem niezaprzeczalnym. Dla poparcia tej tezy może służyć przykład drastycznego obniżenia aktywności fizycznej, jakim jest unieruchomienie człowieka polegające na jego pozostawaniu w pozycji leżącej przez dłuższy czas (powyżej 24 godz.) (Smorawiński i wsp., 2000). Zdaniem Greenleafa (2001), u osób młodych wartością „progową” dla utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy wydaje się aktywność ruchowa zwiększająca dobowy wydatek energii do około 3000 Kcal/24h. Wielkość progowego wydatku energii dla zachowania prawidłowej tolerancji glukozy u osób w różnym wieku wymaga jednak przeprowadzenia osobnych badań.

W kobiet pozostających przez 8 tygodni na diecie niskokalorycznej (seria IV) stwierdzono jedynie niewielką poprawę tolerancji glukozy co manifestowało się obniżeniem powierzchni pola pod krzywą zmian glukozy w czasie trwania testu OGTT. Z drugiej jednak strony w tym czasie pole pod krzywą insulinemii wzrastało. Tym samym poprawa tolerancji glukozy u tych kobiet może być związana ze zwiększoną sekrecją insuliny w tym czasie. Jest wielce prawdopodobne, że zastosowany w tej serii okres stosowania diety odchudzającej jest zbyt krótki dla wywołania i utrwalenia korzystnych zmian metabolicznych.

### **Cieplotwórczy efekt glukozy (TEG)**

Zależności stwierdzone w przypadku czynników kształtujących tolerancję glukozy nasunęły przypuszczenie, że podobne wskaźniki antropometryczne i fizjologiczne mogą wpływać na cieplotwórcze działanie glukozy. Podjęcie tego tematu wydawało się uzasadnione również z tego względu, że jak wspomniano we Wstępie do rozprawy (patrz str. 39), niektórzy autorzy upatrują w zmniejszeniu termogenezy

po doustnym podaniu glukozy jeden z czynników odgrywających rolę w patogenezie otyłości (Golay, 1989, 1993).

Bardzo dużo publikacji, dotyczących termogennego działania glukozy i innych węglowodanów, pojawiało się w latach 70 i 80 – tych ubiegłego stulecia. Pomimo, że problem nie został jeszcze dostatecznie wyjaśniony, w następnych latach liczba badań na ten temat uległa niewytlumaczalnemu zmniejszeniu. Przedstawione w rozprawie badania różnią się od dotychczasowych nieco innym podejściem do problemu, o czym świadczą m.in. następujące cechy:

1. W przeciwieństwie do dotychczasowego piśmiennictwa, badania przedstawione w obecnej pracy przeprowadzono na stosunkowo dużej grupie osób, obejmującej przedstawicieli obydwu płci, w szerokim zakresie wieku, masy ciała i zróżnicowanej wydolności fizycznej, czyli tych czynników, które do tej pory były uważane za istotne w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej.
2. Przedstawione badania należą do nielicznych, w których uwzględniono jednoczesny wpływ wymienionych wyżej czynników (wiek, masa ciała, wydolność fizyczna), ze zmianami wskaźników hormonalnych i neurohormonalnych.
3. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono pracy, w której dla oceny zależności pomiędzy czynnikami odpowiedzialnymi za termogenne działanie glukozy zastosowano metody statystyczne (analizę regresji wielokrotnej), używane do tej pory przy ocenie czynników kształtujących m.in. tolerancję glukozy.

### **Zależność ciepłotwórczego działania glukozy od czynników biologicznych (wieku, masy ciała i poziomu wydolności fizycznej)**

Znaczenie każdego z wymienionych czynników w kształtowaniu termogenezy jest trudne do oceny, ponieważ masa ciała zwiększa się a wydolność fizyczna zmniejsza się w procesie starzenia (Andres, 1981; Shimokata i wsp., 1989 a, b; Ziemia i wsp., 1990 b; Coon i wsp., 1992; Muller i wsp., 1995). Jak wspomniano wyżej, wiąże się to ze zmniejszeniem wraz z wiekiem tempa spoczynkowej przemiany materii i aktywności ruchowej, co przy braku jednoczesnej redukcji spożycia sprzyja utrzymywaniu dodatniego bilansu energetycznego (McGandy



i wsp., 1983; Seals i wsp., 1984; Elahi, 1983, 2000 b; Hallfrish i wsp., 1990; Ziemba i wsp., 1990 b; Kahn i wsp., 1990).

Stosując dwuczynnikową analizę regresji u kobiet i mężczyzn, w pierwszej serii obecnych badań, wykazano u obu płci obniżanie się ciepłotwórczego działania glukozy wraz z wiekiem i BMI, u mężczyzn również ze wzrostem procentowej zawartości tkanki tłuszczowej. Z drugiej strony zarówno u kobiet, jak i mężczyzn stwierdzono wzrost termogenezy wywołanej glukozą wraz ze wzrostem poziomu wydolności fizycznej. Wieloczynnikowa analiza regresji, w której oceniano jednoczesny wpływ płci, wieku, masy ciała i wydolności fizycznej na ciepłotwórcze działanie glukozy wykazała istotny wpływ tylko ostatniego z wymienionych wskaźników.

### **Zależność ciepłotwórczego działania glukozy od wieku**

Jak wspomniano wyżej wielokrotna analiza regresji zastosowana w pierwszej serii badań nie wykazała bezpośredniej zależności ciepłotwórczego działania glukozy od wieku badanych. Natomiast w drugiej serii, w której badano kobiety w podeszłym wieku, stwierdzono wyraźne zahamowanie termogenezy po spożyciu glukozy w porównaniu z kobietami w średnim wieku. Zjawisko to jest potwierdzeniem wyników kilku wcześniejszych prac, w których stosowano glukozę dla wywołania efektu ciepłotwórczego (Golay i wsp., 1982, 1983; Bloesh i wsp., 1988). Wyniki bogatego piśmiennictwa, dotyczącego wpływu wieku na termogenezę wywołaną różnymi posiłkami mieszanymi są niespójne (de Jonge i Bray, 1997). Golay i wsp. (1983) stwierdzili zmniejszenie ciepłotwórczego efektu glukozy u osób w wieku 36-68 lat w porównaniu z badanymi w wieku 19-30 lat, czemu towarzyszyło zmniejszenie tempa utleniania glukozy u starszych badanych. Autorzy sugerują, że obniżanie się TEG z wiekiem jest dodatkowym czynnikiem, który przyczynia się do zmniejszenia ogólnego zapotrzebowania energetycznego u ludzi w podeszłym wieku. Zalecenie zmniejszenia wartości energetycznej diety u ludzi w podeszłym wieku ze względu na zahamowanie termogenezy poposiłkowej sugerują również Thörne i wsp. (1990 b). Bloesch i wsp. (1988) porównywali TEG w dwóch grupach różniących się wiekiem (73 lata vs 25 lat). Obie grupy miały zbliżoną masę ciała, przy czym grupa starszych badanych charakteryzowała się

istotnie większą zawartością tłuszczu w organizmie. W opisywanej pracy stwierdzono o 15% niższy TEG u osób w podeszłym wieku, co autorzy przypisują obniżeniu beztłuszczowej masy ciała (FFM) w tej grupie, ponieważ po przeliczeniu TEG na kg FFM różnice w wielkości efektu termogennego zanikały. Potwierdzają to badania Vissera i wsp. (1995), w których analizowano termogeny efekt mieszanego posiłku. W pracy tej stwierdzono mniejszą termogenezę poposiłkową u osób starszych, lecz po uwzględnieniu składu ciała różnica pomiędzy grupami starszych i młodszych badanych zanikała. Pośrednio do podobnych wniosków prowadzi analiza dostępnego piśmiennictwa przedstawiona przez de Jonge i Braya (1997). W oparciu o 49 publikacji, autorzy ci stwierdzili, że wiek badanych osób z otyłością lub bez niej, nie różnicował efektu termicznego pożywienia.

Hipotezie, w myśl której obniżanie z wiekiem termogenezy wywołanej glukozą jest związane ze zmianami składu ciała, przeczą wyniki II serii badań przedstawionych w obecnej rozprawie. Porównując w niej dwie grupy kobiet różniących się wiekiem o zbliżonej masie ciała i identycznym BMI, stwierdzono brak ciepłotwórczego działania glukozy u kobiet w podeszłym wieku. Powstaje zatem pytanie jaki jest mechanizm obniżenia lub wręcz braku termogennego wpływu glukozy lub posiłku u osób w podeszłym wieku. W piśmiennictwie istnieją różne spekulacje dotyczące tego zagadnienia. Bloesch i wsp. (1988) w cytowanej powyżej pracy twierdzą, że termogeneza obligatoryjna jest niezależna od procesu starzenia się, natomiast upośledzenie dotyczy głównie mechanizmów związanych z termogenezą fakultatywną w wyniku obniżenia w starszym wieku aktywności układu współczulnego, co zostało potwierdzone przez Schwartza i wsp. (1985).

Ze względu na kontrowersje, dotyczące ciepłotwórczego działania posiłków mieszanych u ludzi w różnym wieku, Melanson i wsp. (1998) przeprowadzili badania, których wyniki wskazują, że proces starzenia się nie ma wpływu na zmniejszenie ciepłotwórczego działania pożywienia, jeżeli nie mamy do czynienia z osobami o obniżonej tolerancji glukozy lub z niedoczynnością tarczycy. Przedstawione w obecnej pracy wyniki przeczą temu pogładowi, ponieważ wszystkie osoby objęte badaniami były klinicznie zdrowe. Osoby z nieprawidłową tolerancją glukozy, chorobami tarczycy i innymi chorobami przewlekłymi, przyjmujące jakichkolwiek leki nie były włączone do badań.



W ogólnych rozważaniach dotyczących składowych dobowego wydatku energetycznego (w tym związanego z termogenezą poposiłkową) u ludzi w starszym wieku, nie można jednak pominąć faktu, że na przewlekłe choroby cierpi ponad 60% osób w wieku powyżej 75 roku życia (Elia i wsp., 2000). Ze względu na istniejącą potrzebę kontynuowania prac, dotyczących wpływu wieku na termogenezę poposiłkową, należy więc zwracać szczególną uwagę na bardzo wnikliwy dobór osób do tych badań. W obecnej pracy kryteria te były ściśle przestrzegane.

Na inny aspekt problemu związanego z równowagą energetyczną u osób w podeszłym wieku, zwracają uwagę Wilson i Morley (2003). Autorzy ci podkreślają fakt obniżania się masy ciała u osób powyżej 70 roku życia. Zdaniem autorów zjawisko to może być związane z tzw. fizjologiczną anoreksją (zmiany w odczuwaniu smaku i zapachu pożywienia) i zmniejszeniem FFM, w mniejszym natomiast stopniu ze zmniejszeniem zawartości tłuszczu w organizmie. Do zmniejszenia dobowego wydatku energii może przyczyniać się także szereg innych czynników, takich jak obniżenie aktywności ATP-azy  $\text{Na}^+\text{K}^+$ , zmniejszenie tempa metabolizmu białek w mięśniach lub po prostu zmniejszenie aktywności fizycznej. Autorzy cytowanej pracy przeglądowej zwracają również uwagę na opóźnienie opróżniania żołądka u osób starszych, co może wpływać na przebieg zmian termogenezy po posiłku. Uwagi te dotyczyć mogą kobiet w podeszłym wieku badanych w II serii niniejszej pracy (ich wiek wynosił średnio 73,2 lat (68-88 lat). Jak wspomniano wyżej były to osoby szczupłe.

### **Zależność ciepłotwórczego działania glukozy od masy ciała**

Podobnie jak w przypadku wieku, dominującego znaczenia BMI w kształtowaniu TEG nie potwierdziły wyniki wieloczynnikowej analizy regresji, w której zestawiono ten wskaźnik jednocześnie z innymi czynnikami biologicznymi (wiek, wydolność fizyczna). Biorąc pod uwagę jedynie te prace, w których badano ciepłotwórcze działanie samej glukozy (nie zaś posiłków mieszanych), część autorów nie wykazała różnic TEG pomiędzy osobami szczupłymi i otyłymi (Felber i wsp., 1981; Sharief i McDonald, 1982; Welle i Campbell, 1983; Nair i wsp., 1986, Vansant i wsp., 1992), podczas gdy w innych pracach różnice takie stwierdzono (Pittet i wsp., 1976; Ravussin i wsp., 1983; Golay i wsp., 1989). Podobne różnice w termogenezie otrzymywano stosując różno-



rodne posiłki mieszane (Zahorska-Markiewicz, 1980; Shetty i wsp., 1981; Blaza i Garrow, 1983; Bessard i wsp., 1983; Felig i wsp., 1983; Segal i Guttin, 1983; Schwartz i wsp., 1983; Tremblay i wsp., 1983; Segal i wsp., 1984, 1985, 1987, 1990 a, b; Schutz i wsp., 1984a, 1987; Anton-Kuchly, 1985; Nair i wsp., 1986; Owen i wsp., 1986; Thörne i wsp., 1989, 1990 b; Scalfi i wsp., 1991; Garrel i de Jonge, 1994).

Krytyczną analizę piśmiennictwa, dotyczącego zmian ciepłotwórczego działania glukozy lub posiłku w otyłości, przeprowadzili de Jonge i Bray (1997). Badacze ci przeanalizowali 49 prac opublikowanych od 1976 roku, w których porównywano reakcje termogenne u osób otyłych i szczupłych. Z analizowanych prac wybrano 29, w których badaniom poddano osoby otyłe lub o prawidłowej masie ciała w podobnym wieku. W 22 pracach stwierdzono istotne obniżenie termogenezy u osób otyłych. W innej pracy przeglądowej, Granata i Brandon (2002) przeanalizowali 50 publikacji, w których oceniano termogenne działanie posiłku u osób otyłych. Autorzy ci zwracają uwagę na różnice w stosowanych metodach badawczych, które mogą być odpowiedzialne za niespójność otrzymanyh wyników, a także na wady metodologiczne związane z czasem prowadzenia pomiarów wydatku energetycznego po podaniu glukozy lub posiłku, ponieważ w większości z nich w chwili zakończenia pomiarów tempo przemiany materii było ciągle istotnie wyższe niż na czczo. Jak się wydaje uwaga ta nie dotyczy jednak obecnych badań, w których w ciągu dwóch godzin oceny ciepłotwórczego efektu glukozy, jego wartości na ogół powracały do wielkości bliskich wyjściowym. Wynikać to może z faktu stosowania niższej dawki glukozy niż w części z cytowanych wyżej badań (75 g  $\approx$  1260 kJ vs 100 g  $\approx$  1700 kJ). Należy również zwrócić uwagę na to, że czas pomiaru tempa przemiany materii stosowany w cytowanych badaniach nie różnicował wyników uzyskanych u ludzi otyłych i szczupłych. Co więcej w dotychczasowych badaniach w ocenie TEG stosowano porównanie dwóch grup osób różniących się znacznie masą ciała (szczupłych i otyłych), natomiast w obecnej pracy (I seria badań) analizowano wielkość termogenezy wywołanej glukozą u osób w szerokim zakresie masy ciała: od bardzo szczupłych do otyłych (wartości BMI pomiędzy 17,0 – 43,3 kg/m<sup>2</sup>).

Wyniki obecnej pracy wskazują na to, że masa ciała, przynajmniej w pewnym jej zakresie, odgrywa drugorzędną, wtórną rolę w kształto-

waniu ciepłotwórczego działania glukozy. Na uwagę zasługuje również stwierdzenie braku ciepłotwórczego działania glukozy u części badanych, charakteryzujących się albo bardzo niskim BMI albo umiarkowaną lub znaczną nadwagą (kwestia ta jest omówiona niżej w części dotyczącej badanych, u których stwierdzono brak reakcji termogennej na glukozę).

Stwierdzona w IV serii badań tendencja do obniżenia TEG u kobiet, towarzysząca zmniejszeniu masy ciała na skutek pozostawania przez 8 tygodni na diecie niskokalorycznej, okazała się nieistotna. Problem ten wymaga dalszych badań obejmujących dużą populację osób odchudzających się. Prawdopodobnie u osób otyłych w różnym stopniu występują zaburzenia metaboliczne i neurohormonalne, które w odmienny sposób mogą kształtować wyniki otrzymywane w tego typu badaniach, zwłaszcza kiedy są one prowadzone na niewielkiej grupie przypadkowo dobranych osób. Problem ten omawiany jest poniżej.

### **Wpływ wydolności fizycznej na termogeny efekt glukozy**

W I serii przedstawionych w obecnej rozprawie badań zarówno u kobiet jak i mężczyzn stwierdzono dodatnią zależność pomiędzy wynikami pomiarów maksymalnego pobierania tlenu ( $VO_{2max}$ ) a termogennym efektem glukozy. Co więcej, stosując analizę wieloczynnikową, wydolność fizyczna oceniana na podstawie  $VO_{2max}$  okazała się czynnikiem wpływającym na wielkość TEG silniej niż wiek i BMI. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć zróżnicowane poglądy na temat wpływu wydolności fizycznej lub wzmożonej aktywności ruchowej na wielkość termogenezy poposiłkowej. Część autorów stwierdzała brak różnic w termogenezie poposiłkowej pomiędzy osobami aktywnymi fizycznie i nie wytrenowanymi (Tremblay i wsp., 1983; Burke i wsp., 1993; Horton i wsp., 1994) lub mniejszą jej wielkość u osób wytrenowanych (Poehlman, 1988). Jednak, z drugiej strony wykazano również że aktywność ruchowa może powodować zwiększenie ciepłotwórczego działania glukozy lub posiłku (Davis i wsp., 1983, 1988; Segal i wsp., 1992 a, b; Burkhard-Jagodzińska i wsp., 1999; Lopez i wsp., 2000). Lopez i wsp. (2000) wykazali dodatnią korelację pomiędzy termogenezą poposiłkową a  $VO_{2max}$ . W obecnej pracy porównując reakcje metaboliczne i neurohormonalne na spożycie glukozy u dziewcząt prowadzących siedzący tryb życia i aktywnych fizycznie – uczennic



szkoły baletowej (seria III), wykazano w tej drugiej grupie wyższe wartości ciepłotwórczego efektu glukozy. Wyniki te potwierdzają wcześniejsze spostrzeżenia, że aktywność ruchowa jednak przyczynia się do zwiększenia termogenezy poposiłkowej. Zjawisko to przypisywać można zwiększeniu wrażliwości mięśni na insulinę (Henriksson, 1995). W obecnej pracy u dziewcząt ze szkoły baletowej wykazano mniejsze przyrosty insuliny podczas testu OGTT, przy podobnych jak u dziewcząt nieaktywnych zmianach stężenia glukozy, co wskazuje na ich większą wrażliwość na insulinę.

W kształtowaniu termogenezy poposiłkowej u osób o różnej aktywności ruchowej i wydolności fizycznej nie można pominąć roli układu współczulnego. W dostępnym piśmiennictwie znaleziono tylko jedną pracę, dotyczącą zmian stężenia amin katecholowych we krwi po spożyciu glukozy u osób reprezentujących zróżnicowany poziom wydolności fizycznej (Smorawiński i wsp., 2000). Z badań tych wynika, że wzrost stężenia adrenaliny we krwi jest większy u sportowców, niż u młodych mężczyzn prowadzących siedzący tryb życia. Podobne wyniki uzyskano w obecnej pracy: nie wykazano różnic w stężeniu noradrenaliny podczas OGTT pomiędzy dziewczętami aktywnymi i prowadzącymi siedzący tryb życia, podczas gdy wzrost stężenia adrenaliny był istotnie większy w grupie aktywnej ruchowo. Trudno jest stwierdzić czy opisywany wzrost adrenaliny u uczennic szkoły baletowej wynika z ich większej wrażliwości emocjonalnej (Neumarker i wsp., 2000), czy też z większej zdolności sekrecyjnej rdzenia nadnerczy w konsekwencji długotrwałego treningu (Kjaer i wsp., 1998).

### **Rola insuliny w regulacji ciepłotwórczego działania glukozy**

W I serii badań przedstawionych w niniejszej rozprawie, stwierdzono u obu płci ujemną korelację między termogennym efektem glukozy i polem pod krzywą insulinemii ( $IRI_{auc}$ ) oraz dodatnią zależność pomiędzy TEG i współczynnikiem  $BG_{auc}/IRI_{auc}$ . Wykazano również zależność pola pod krzywą insulinemii ( $IRI_{auc}$ ) od masy ciała wyrażonej jako BMI. Zastosowanie wielokrotnej analizy regresji jednoznacznie wskazuje na dominującą rolę insulinemii ( $IRI_{auc}$ ) i współczynnika  $BG_{auc}/IRI_{auc}$  w kształtowaniu ciepłotwórczego działania glukozy.

Chociaż insulinę uważa się za hormon o działaniu anabolicznym jej rola w kształtowaniu termogenezy wywołanej glukozą u ludzi



szczupłych nie została jednoznacznie i bezpośrednio stwierdzona. Jak wspomniano we Wstępie do rozprawy, znakomita większość prac dotyczących termogennego działania insuliny została wykonana na zwierzętach, podczas gdy badania u ludzi koncentrowały się głównie na roli insuliny w termogenezie osób otyłych. Insulina wpływa na transport glukozy do komórek, utlenianie glukozy w tkankach na drodze bez-tlenowej i tlenowej oraz syntezę glikogenu w wątrobie i w mięśniach (Cooney i Storlien, 1994). Stwierdzono, że znaczna część reakcji termicznej na infuzje glukozy i insuliny jest zależna od przemian glukozy (Nacht i wsp., 1986). Zdaniem autorów tej pracy termogeny efekt insuliny, niezależny od przemian glukozy, jest niewielki i zachodzi poprzez współczulny układ nerwowy.

U osób z otyłością termogeneza poposiłkowa może być upośledzona z powodu oporności tkanek na insulinę i zmniejszenia aktywacji współczulnego układu nerwowego (Golay i wsp., 1982; Felig i wsp., 1984; de Jonge i Bray, 1997). Dokonując przeglądu prac dotyczących problemu obniżenia termogenezy u osób z otyłością Tappy i wsp. (1991) wykazali stopniowe obniżanie się reakcji ciepłotwórczej u osób otyłych z prawidłową tolerancją glukozy, z obniżoną tolerancją glukozy i wreszcie u pacjentów z cukrzycą NIDDM z hiper- lub hipoinsulinemią. Odmienne wyniki uzyskali Laville i wsp. (1993), którzy porównywali grupę kobiet w początkowym stadium otyłości z kobietami z wieloletnią otyłością. Stwierdzili oni w obydwu grupach podobną reakcję termogeną podczas standardowego testu tolerancji glukozy, natomiast hiperinsulinemia i obniżenie tolerancji glukozy występowały tylko w drugiej grupie. Vansant i wsp. (1992) u pacjentów z cukrzycą uzyskali zmniejszenie ciepłotwórczego efektu glukozy niezależnie od ich masy ciała, zaś u pacjentów otyłych TEG był istotnie związany ze stopniem upośledzenia tolerancji glukozy.

Na podstawie wyników badań populacyjnych znanych pod nazwą „The Horn Study”, przeprowadzonych w Holandii, Grootenhuis (2000) zaproponował następujący model zmian zachodzących w organizmie, który został uzupełniony przez autora obecnej rozprawy (uzupełnienie zaznaczono wytłuszczonym drukiem):

Styl życia i czynniki genetyczne → nadwaga, otyłość, otyłość typu brzusznej → oporność na insulinę → hiperinsulinemia → obniżenie tolerancji glukozy → **obniżenie termogenezy poposiłkowej.**

### **Rola współczulnego układu nerwowego w kształtowaniu ciepłotwórczego działania glukozy**

W obecnej pracy stwierdzono u badanych obydwu płci, po spożyciu glukozy, istotny wzrost stężenia adrenaliny (A) i noradrenaliny (NA) w osoczu. Uzyskany wynik potwierdza wyniki wcześniejszych badań omówionych we Wstępie (patrz str. 33). Ponadto wykazano dodatnią zależność TEG od maksymalnego stężenia NA osiąganego podczas OGTT, natomiast nie stwierdzono korelacji pomiędzy TEG i maksymalnym stężeniem A. Analiza danych z zastosowaniem regresji wielokrotnej wykazała również, że maksymalne stężenie NA w zestawieniu z płcią, wiekiem, BMI,  $VO_2$  max oraz ze zmianami insulinemii i glikemii wywiera istotny wpływ na wielkość termogenezy wywołanej glukozą. Zastosowana analiza nie potwierdziła natomiast znaczenia adrenaliny w kształtowaniu TEG, sugerowanego wcześniej przez Astrupa i wsp. (1989). Należy jednak zaznaczyć, że autorzy ci badali tempo pobierania tlenu i zmiany stężenia amin katecholowych w ciągu 4 godzin po spożyciu glukozy, zwracając uwagę na rolę adrenaliny w późniejszym okresie OGTT, podczas gdy w obecnej pracy zastosowano standardowy test trwający tylko 2 godziny.

Liczne badania dotyczące roli współczulnego układu nerwowego w kształtowaniu termogenezy poposiłkowej przeprowadzono na zwierzętach, głównie na szczurach. Badania te wskazują na znaczenie stymulacji brązowej tkanki tłuszczowej (BTT) przez noradrenalinę (patrz Cannon i Nedergaard, 2004). W obecnej rozprawie, zarówno we Wstępie jak i w Dyskusji, celowo pominięto wyniki tych badań, ze względu na brak dowodów na to, że mechanizm ten ma znaczenie u człowieka.

W badaniach przeprowadzonych u ludzi, szczególną uwagę zwrócono na związek między zmniejszeniem ciepłotwórczego działania glukozy lub posiłku a reaktywnością współczulnego układu nerwowego u

osób otyłych. Astrup i wsp. (1990) wykazali, że u badanych z otyłością wzrost stężenia noradrenaliny we krwi tętniczej po spożyciu glukozy jest mniejszy, niż u osób z prawidłową masą ciała. Valensi i wsp. (1998) stwierdzili jednak jedynie tendencję do zmniejszenia termogenezy wywołanej podaniem glukozy u otyłych kobiet z dysfunkcją współczulnego układu nerwowego. Co więcej, Vernet i wsp. (1987) wykazali, że blokada receptorów  $\beta$ -adrenergicznych ani u otyłych ani u szczupłych kobiet nie wpływa na termogenezę wywołaną dożylną infuzją mieszaniny składników pokarmowych.

W badaniach przedstawionych w obecnej pracy nie porównywano stężenia amin katecholowych u osób otyłych i szczupłych, natomiast analizowano zależności między maksymalnym stężeniem amin katecholowych podczas OGTT a masą ciała, BMI i procentową zawartością tłuszczu w organizmie w szerokim zakresie tych wskaźników. Wykazano dodatnią korelację między maksymalnym stężeniem NA i BMI jedynie u kobiet. Tak więc ujemna zależność między BMI a ciepłotwórczym działaniem glukozy nie była spowodowana zmniejszaniem się aktywacji współczulnego układu nerwowego postępującej wraz ze zwiększaniem się masy ciała badanych.

Warto zwrócić uwagę na to, że w otyłości może również występować zmniejszenie odpowiedzi metabolicznej na działanie amin katecholowych. Jung i wsp. (1979) zastosowali infuzję NA w trzech grupach kobiet: o prawidłowej masie ciała, otyłych i po kuracji odchudzającej. W pracy tej stwierdzono mniejsze przyrosty tempa przemiany materii (oceniane na podstawie pomiaru tempa pobierania tlenu) w grupie kobiet otyłych zarówno przed, jak i po kuracji odchudzającej w porównaniu ze szczupłymi. Morgan i wsp. (1982) wykazali również, że osoby, które łatwo zwiększają masę ciała, charakteryzują się mniejszą reakcją termiczną na adrenalinę i spożycie posiłku, niż osoby nie mające trudności z utrzymywaniem stałej masy ciała. Natomiast Connacher i wsp. (1988) stwierdzili, że u większości badanych z otyłością występuje prawidłowa reakcja termogenna na infuzję adrenaliny, aczkolwiek przyznają, że istnieje pewna grupa, u której ma miejsce obniżenie tej reakcji.

### **Wpływ obniżenia masy ciała na ciepłotwórcze działanie glukozy**

Zastosowany w obecnej pracy program redukcji masy ciała, polegający na pozostawaniu przez 8 tygodni na niskokalorycznej diecie mie-



szanej, doprowadził do istotnego zmniejszenia masy ciała i BMI, a wartość termogennego działania glukozy wykazała tendencję do obniżenia się. Jest to zgodne z wynikami wcześniejszych badań, które wykazały, że zmniejszenie masy ciała u otyłych osób prowadzi do dalszego obniżenia termogenezy poposiłkowej (Bessard i wsp., 1983) lub nie wpływa na jej wielkość (Schutz i wsp., 1984 b; Dullo i Miller, 1986).

Bukkens i wsp. (1991) porównywali termogenezę poposiłkową u kobiet po redukcji masy ciała i kobiet, które nigdy nie były otyłe, dobranych pod względem zbliżonego wzrostu, BMI i wieku. Autorzy ci nie stwierdzili obniżenia ciepłotwórczego działania posiłku u kobiet uprzednio otyłych, a kontrowersje dotyczące tego problemu przypisują różnicom w stosowanych protokołach badawczych, prowadzących do niskiej powtarzalności otrzymywanych wyników.

Zaobserwowana w obecnej pracy tendencja do obniżania się termogenego efektu glukozy i brak zmian w maksymalnym stężeniu amin katecholowych po obciążeniu glukozą, w trakcie redukcji masy ciała, pokrywają się z wynikami otrzymanymi przez Astrupa i wsp. (1990). Autorzy ci porównywali termogeny efekt glukozy i stężenie amin katecholowych u osób otyłych przed i po redukcji masy ciała. Po obniżeniu masy ciała u osób otyłych ciepłotwórczy efekt glukozy i przyrosty stężenia amin katecholowych po jej podaniu nie zmieniały się po jej podaniu.

Jung i wsp. (1982) opisywali obniżone stężenia noradrenaliny we krwi w reakcji na hipoglikemię u uprzednio otyłych osób. Opisane w obecnej pracy tendencje do zmian ciepłotwórczego efektu działania glukozy i noradrenaliny oraz wyniki Astrupa (1990) mogą sugerować, że utrzymywanie się zmniejszonej reakcji termogennej u osób otyłych po obniżeniu masy ciała wskazuje, na zmniejszenie lub wręcz brak termogenezy fakultatywnej, spowodowane upośledzeniem reaktywności współczulnej części układu nerwowego.

W obecnej pracy nie stwierdzono zmian w HOMA po redukcji masy ciała. Wynik ten jest odmienny od uzyskanego przez Webbera i wsp. (1994 a). Autorzy ci, stosując metodę hiperinsulinowej, euglikemicznej klamry metabolicznej stwierdzili, że obniżeniu masy ciała towarzyszy zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych (mięśni) na insulinę oraz zwiększenie ciepłotwórczego działania glukozy, nie ma ono natomiast wpływu na wrażliwość wątroby na insulinę.

## Brak reakcji termogennej na podanie glukozy

Na osobne omówienie zasługuje fakt, że u części badanych osób spożycie glukozy nie wykazało działania ciepłotwórczego. W I serii badań przedstawionych w niniejszej rozprawie, u około 4% badanych oraz u 15 kobiet (na 22) w podeszłym wieku (68-88 lat) uczestniczących w II serii badań, nie stwierdzono wzrostu tempa przemiany materii po doustnym podaniu glukozy. Istnienie tego zjawiska potwierdza wcześniejsze spostrzeżenia Simsa i Danforth (1987). U niektórych osób, u których efekt ciepłotwórczy nie wystąpił, stwierdzono nawet obniżenie tempa przemiany materii podobne jak w grupie kontrolnej nie otrzymującej glukozy. Zjawisko to można by przypisywać odprężeniu zarówno fizycznemu, jak i psychicznemu podczas dwugodzinnego OGTT. Można w tym miejscu zarzucić niniejszej pracy niedoskonałość zastosowanego protokołu badawczego ze względu na zbyt krótki czas odpoczynku pomiędzy przyjściem badanych do laboratorium (przyjęciem pozycji leżącej), a podjęciem właściwych badań. Trudno jednak dyskutować jak długi ma być ten okres. Należy podkreślić, że wszyscy badani byli instruowani przez personel aby pozostawać w stanie pełnego odprężenia. W czasie całego badania dbano o ciszę i zachowanie pełnego komfortu badanych. W wyniku tych warunków znaczna część badanych zapadała nawet w drzemkę, przerywaną jedynie koniecznymi procedurami związanymi z badaniem. W związku z tym zjawisko braku TEG trudno jest przypisywać niezachowaniu ściśle przestrzeganych procedur, zmierzających do osiągnięcia przez badanych stanu podstawowego.

W I serii badań, mężczyźni, którzy nie wykazywali reakcji termogennej na podanie glukozy byli w średnim lub podeszłym wieku oraz cechowała ich nadwaga lub otyłość (zakres BMI 27,1-37,4), natomiast brak termogenezy po spożyciu glukozy występował zarówno u młodych szczupłych kobiet (wiek: 16 lat, BMI=19,7), jak i u kobiet w średnim wieku z nadwagą (wiek 60 lat, BMI=29,7 kg/m<sup>2</sup>), a także u kobiet w wieku powyżej 68 roku życia (II seria badań). Jest niezmiernie interesujące, że w grupie nie wykazującej ciepłotwórczej reakcji na podanie glukozy znajdują się zarówno osoby z nadwagą, jak i szczupłe. Można przyjąć, że brak termogenezy u osób szczupłych (BMI<22 kg/m<sup>2</sup>) odzwierciedla mechanizmy kompensujące, które zapobiegają u nich utracie energii (trzeba zaznaczyć, że nie dotyczyło to dziewcząt badanych w serii III). Istnieje hipoteza, że u młodych kobiet o bardzo dużej ak-



tywności ruchowej dochodzi do adaptacji metabolicznej prowadzącej do „oszczędzania energii” podobnie jak ma to miejsce w głodzie lub w czasie stosowania diety niskokalorycznej podczas odchudzania się (Nazar i wsp. 1999). Stwierdzone w obecnej pracy przypadku pozwalają przypuszczać, że poza osobami w podeszłym wieku, być może mechanizm ten dotyczy także niektórych osób bardzo szczupłych, nie aktywnych i niektórych otyłych. Zarówno u osób w podeszłym wieku, jak i u osób otyłych zjawisko braku ciepłotwórczego działania glukozy może wynikać z uszkodzenia mechanizmów kontrolujących równowagę energetyczną organizmu. Zjawisko obniżenia termogenezy u tych osób (zwłaszcza w podeszłym wieku) wymaga dalszych badań dotyczących jej mechanizmów.

Nie można jednak pominąć innej strony tego zagadnienia, podkreślonej przez Boucharda i wsp. (1999). Autorzy ci twierdzą, że różnice zależne od genotypu mogą w dużej mierze być odpowiedzialne za zróżnicowaną osobniczo reakcję termogenną na glukozę. Na znaczenie czynników genetycznych w kształtowaniu spoczynkowego i ogólnego wydatku energetycznego zwrócili również uwagę inni autorzy (Bogardus i wsp., 1986; Amatruda i wsp., 1993). Uzasadnione jest zatem postawienie podobnej hipotezy o genetycznym upośledzeniu termogenezy poposiłkowej.

## PODSUMOWANIE WYNIKÓW

1. Stężenie glukozy we krwi mierzone na czczo u dorosłych mężczyzn zwiększa się wraz z wiekiem, wskaźnikiem masy ciała (BMI), zawartością tłuszczu w organizmie, obniża się zaś ze wzrostem wydolności fizycznej. Natomiast u kobiet stężenie glukozy jest zależne jedynie od masy ciała.
2. Stężenie insuliny w osoczu na czczo u kobiet jest dodatnio skorelowane ze wskaźnikiem masy ciała i niezależne od wieku. U mężczyzn stężenie insuliny na czczo obniża się wraz z wiekiem, natomiast nie zależy od masy ciała.
3. Wskaźnik insulinooporności HOMA u obu płci zależy w większym stopniu od stężenia insuliny, niż od poziomu glukozy. U osób obu płci wskaźnik ten wzrasta wraz z podwyższeniem BMI, a u mężczyzn także



wraz z rosnącą zawartością tłuszczu w organizmie, zmniejsza się natomiast wraz ze wzrostem wydolności fizycznej.

4. Podstawowe stężenie noradrenaliny w osoczu u osób obu płci zwiększa się wraz z BMI i zawartością tłuszczu w organizmie. U mężczyzn wykazuje też dodatnią korelację z wiekiem, a u kobiet ujemną korelację z wydolnością fizyczną ( $VO_{2max}$ ). Podstawowe stężenie adrenaliny w osoczu zwiększa się z wiekiem tylko u mężczyzn.

5. Tolerancja glukozy oceniana na podstawie pola pod krzywa zmian jej stężenia we krwi ( $BG_{auc}$ ) podczas OGTT u obu płci nie zależy od wieku. W badanej populacji u zdrowych mężczyzn wskaźnik ten był niezależny od masy ciała wyrażonej jako BMI, w przeciwieństwie do kobiet, u których wykazano dodatnią korelację między  $BG_{auc}$  a BMI co wskazuje na obniżanie się tolerancji glukozy wraz ze zwiększaniem się masy ciała. Ponadto u kobiet stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy  $BG_{auc}$  a wyjściowym stężeniem noradrenaliny w osoczu i maksymalnym jej poziomem po obciążeniu glukozą.

6. Pole pod krzywą insulinemii podczas OGTT ( $IRI_{auc}$ ) u badanych obu płci było dodatnio skorelowane z  $BG_{auc}$  i BMI, nie zależało natomiast od wieku badanych.

7. Maksymalne stężenie noradrenaliny podczas OGTT u kobiet wykazywało dodatnią korelację z wiekiem.

8. Analiza zależności pomiędzy  $BG_{auc}$  a płcią, wiekiem, BMI i poziomem wydolności fizycznej, przeprowadzona metodą liniowej regresji wielokrotnej wykazała, że w badanej populacji jedynie BMI ma istotne znaczenie jako czynnik kształtujący tolerancję glukozy. Badanie zależności pomiędzy  $BG_{auc}$ , a zmianami neurohormonalnymi podczas OGTT u badanych obydwu płci, z zastosowaniem tych samych metod, wykazało istotne (dodatnie) korelacje z maksymalnym stężeniem noradrenaliny i  $IRI_{auc}$ .

9. Ciepłotwórcze działanie glukozy (TEG) w badanej populacji było większe u mężczyzn, niż u kobiet. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn jego wartość obniżała się wraz z wiekiem i BMI, ponadto wykazywała ujemną zależność od  $IRI_{auc}$  oraz dodatnią zależność od stosunku  $BG_{auc}/IRI_{auc}$  i maksymalnego stężenia noradrenaliny podczas OGTT. Dodatkowo u kobiet wartość TEG była istotnie dodatnio skorelowana z  $BG_{auc}$ .

10. Analiza regresji wielokrotnej, przeprowadzona, w całej populacji ujmująca jednoczesny wpływ płci, wieku, BMI,  $VO_{2max}$ ,  $IRI_{auc}$ ,  $BGI_{auc}$  (lub  $BGI_{auc}/IRI_{auc}$ ) i  $NA_{max}$  na wielkość TEG nie potwierdziła znaczenia wieku i BMI jako niezależnych czynników kształtujących ciepłotwórcze działanie glukozy, wykazała natomiast istotny wpływ wszystkich pozostałych zmiennych.

11. U około 4% badanej populacji osób zdrowych w wieku od 16 do 68 lat nie stwierdzono ciepłotwórczego działania glukozy. Grupa ta obejmowała osoby obu płci, w różnym wieku zarówno bardzo szczupłe, jak i z nadwagą.

12. Porównanie kobiet w starszym (68-88 lat) i średnim (40-57 lat) wieku o zbliżonym wskaźniku BMI, nie wykazało różnic w stężeniu glukozy, insuliny, adrenaliny i noradrenaliny po doustnym podaniu glukozy. Jednak u znacznej części starszych kobiet nie stwierdzono ciepłotwórczego efektu glukozy, co wskazuje na jego zahamowanie w późnym wieku.

13. Porównanie dziewcząt w wieku około 3 lat po menarche, prowadzących bardzo aktywny (uczennice szkół baletowych) i siedzący tryb życia (uczennice liceów ogólnokształcących), wykazało u tych pierwszych mniejsze przyrosty stężenia insuliny podczas OGTT, większy wzrost poziomu adrenaliny i większy efekt ciepłotwórczy glukozy. Wyniki tej serii badań potwierdzają istotny wpływ aktywności ruchowej na wrażliwość insulinową i TEG.

14. Tempo spoczynkowej przemiany materii nie różniło się istotnie u uczennic szkół baletowych i ogólnokształcących. Nie potwierdzono więc hipotezy „oszczędzania energii” jako przejawu adaptacji do intensywnego treningu u dziewcząt.

15. Dieta niskoenergetyczna prowadząca do redukcji masy ciała o ok. 10% u kobiet w średnim wieku z otyłością powodowała tendencję do obniżania się spoczynkowej przemiany materii i ciepłotwórczego działania glukozy.

---

---

## WNIOSKI

Na podstawie otrzymanych wyników można sformułować następujące wnioski odpowiadające celom pracy:

1. Tolerancja glukozy u zdrowych, dorosłych osób obojga płci nie zmienia się wraz wiekiem, natomiast dominującym czynnikiem, który ją kształtuje jest masa ciała.
2. Zintegrowana odpowiedź glikemiczna na spożycie glukozy wykazuje dodatnią korelację ze wzrostem stężenia insuliny i noradrenaliny w osoczu.
3. Ciepłotwórcze działanie glukozy jest większe u mężczyzn niż u kobiet, natomiast u obu płci obniża się wraz z wiekiem i masą ciała. Zależność ta może być wtórna w stosunku do wpływu obniżania się wydolności fizycznej, która jest najsilniejszym czynnikiem kształtującym wielkość tego efektu. Obniżenie masy ciała przez dietę niskoenergetyczną nie wpływa na wielkość ciepłotwórczego działania glukozy.
4. U niewielkiej części populacji w wieku do 68 lat (około 4%) oraz u kobiet w podeszłym wieku (powyżej 68 lat) termogeneza wywołana glukozą nie występuje.
5. Do wskaźników metabolicznych i neurohormonalnych kształtujących termogenezę wywołaną spożyciem glukozy należą insulinemia i glikemia oraz wzrost stężenia noradrenaliny w osoczu. Nie potwierdzono natomiast znaczenia adrenaliny.



## STRESZCZENIE

Wprowadzenie do obecnej rozprawy składa się z dwóch części. W pierwszej z nich na podstawie dostępnego piśmiennictwa omówiono udział węglowodanów w gospodarce energetycznej organizmu, ze szczególnym uwzględnieniem: 1) znaczenia glukozy jako materiału energetycznego w organizmie oraz jej wykorzystania w spoczynku i podczas wysiłku; 2) udziału mechanizmu glukostatycznego w kontroli stężenia glukozy we krwi oraz 3) zaburzeń tolerancji glukozy i metod pomiaru tolerancji węglowodanów w organizmie człowieka. Druga część Wstępu dotyczy bilansu energetycznego organizmu. Szczegółowo przedstawiono w niej klasyczne i aktualnie stosowane metody pomiaru wydatku energetycznego, a następnie pojęcia podstawowej i spoczynkowej przemiany materii oraz czynniki kształtujące te składowe wydatku energetycznego. Na podstawie danych z dostępnego piśmiennictwa omówiono czynniki wpływające na termogenezę po posiłku lub po podaniu glukozy. Są to czynniki hormonalne i neurohormonalne, wśród których za najważniejsze uważa się insulinę, adrenalinę i noradrenalinę. W dotychczasowym piśmiennictwie udział tych hormonów jest przedmiotem licznych kontrowersji. Z drugiej strony sugeruje się, że termogeneza wywołana glukozą zależy również od czynników biologicznych takich jak wiek, masa ciała, rozmieszczenie tkanki tłuszczowej oraz poziom aktywności ruchowej i wydolność fizyczna. Wykazano, że pomiędzy czynnikami biologicznymi i wskaźnikami metabolicznymi występuje skomplikowany zespół zależności, który może być przyczyną sprzecznych danych w piśmiennictwie dotyczących ich wpływu na kształtowanie termogenezy wywołanej podaniem glukozy. Ponadto w dotychczas wykonanych badaniach na ogół oceniano wpływ tylko jednego lub dwóch wybranych czynników, bez uwzględnienia innych. Na podstawie analizy danych z dotychczasowego piśmiennictwa sformułowano cel pracy, którym była **ocena znaczenia poszczególnych czynników, zarówno biologicznych, jak i metabolicznych w kształtowaniu tolerancji glukozy oraz jej termogenego efektu w populacji osób obu płci w różnym wieku, o zróżnicowanej masie ciała i poziomie wydolności fizycznej.**

## Material i metody

Badania przeprowadzono łącznie u 269 osób (157 kobiet i 122 mężczyzn) w wieku od 16 do 88 lat, w czterech seriach doświadczalnych.

Seria I (główna) miała na celu uzyskanie odpowiedzi na pytanie, które z ocenianych czynników biologicznych (płeć, wiek), antropometrycznych (masa i skład ciała) i fizjologicznych (wydolność fizyczna oraz wybrane wskaźniki metaboliczne i neurohormonalne) wywierają największy wpływ na kształtowanie tolerancji glukozy i termogenezę wywołaną spożyciem glukozy u zdrowych ludzi w wieku od 16 do 68 lat.

Celem II serii była ocena tolerancji glukozy i jej termogenego działania oraz zmian metabolicznych i neurohormonalnych wywołanych doustnym obciążeniem glukozą u kobiet w średnim (40-57 lat) i starszym (68-88 lat) wieku, ale o zbliżonym wskaźniku masy ciała (BMI).

Celem III serii było porównanie reakcji metabolicznych i neurohormonalnych na doustne obciążenie glukozą u dziewcząt w wieku 16 – 17 lat prowadzących siedzący (uczennice liceum ogólnokształcącego) i bardzo aktywny fizycznie tryb życia (uczennice szkoły baletowej).

Celem IV serii było określenie wpływu redukcji masy ciała na reakcje metaboliczne i neurohormonalne związane z termogenezą wywołaną doustnym obciążeniem glukozą u kobiet w średnim wieku.

U wszystkich badanych mierzono masę ciała i wzrost w celu wyliczenia Wskaźnika Masy Ciała (BMI), zawartość tkanki tłuszczowej, a u części z nich wykonywano próbę wysiłkową w celu oceny wydolności fizycznej ( $VO_{2max}$ ). U wszystkich badanych przeprowadzono dwugodzinny, doustny test tolerancji glukozy (OGTT). Przed i po spożyciu standardowej dawki glukozy (75 g w 200 ml wody) pobierano próbki krwi w celu oznaczenia stężenia glukozy, insuliny i amin katecholowych (adrenaliny i noradrenaliny) oraz mierzono wydatek energii w celu oceny spoczynkowej przemiany materii i termogenego działania glukozy. Do pomiaru wydatku energii zastosowano pośrednią metodę polegającą na analizie składu i objętości powietrza wydychanego (ilości pobieranego tlenu i produkowanego przez organizm dwutlenku węgla). Na podstawie stężenia glukozy i insuliny na czczo wyliczano wskaźnik insulinooporności (wg wzoru HOMA). Ponadto wyliczano

poła pod krzywą zmian stężenia glukozy podczas OGTT (BG<sub>auc</sub>) i insuliny (IRI<sub>auc</sub>) oraz termogennego działania glukozy (TEG).

Wyniki poddano analizie statystycznej posługując się szerokim wachlarzem metod. W celu oceny zależności pomiędzy badanymi wskaźnikami obliczano współczynniki korelacji liniowej Pearsona. Przyjęto liniowy model regresji wielokrotnej dla oszacowania zależności tolerancji glukozy i jej termogennego efektu od wielu zmiennych jak: wiek, płeć, BMI, VO<sub>2</sub>max, zawartość tłuszczu w organizmie, oraz wskaźniki hormonalne i neurohormonalne. Na podstawie analizy korelacji i regresji oszacowano, które ze zmiennych wywierają najsilniejszy wpływ na zmiany glikemii i wielkość TEG wywołane spożyciem glukozy.

## Wyniki

**I seria badań.** Analiza zależności między **podstawowymi wskaźnikami charakteryzującymi badaną populację** wykazała zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn podwyższenie BMI wraz z wiekiem i procentową zawartością tłuszczu w organizmie. Wydolność fizyczna (VO<sub>2</sub>max) u obu płci obniżała się wraz z wiekiem i podwyższeniem BMI oraz ze zwiększeniem zawartości tłuszczu w organizmie.

Wykazano, że **stężenie glukozy na czczo** we krwi nie różniło się istotnie u kobiet i mężczyzn. U mężczyzn wzrastało ono wraz z wiekiem, wskaźnikiem masy ciała (BMI) i zawartością tłuszczu w organizmie, a obniżało się ze wzrostem poziomu wydolności fizycznej. U kobiet wyjściowe stężenie glukozy zależało jedynie od BMI. **Podstawowe stężenie insuliny** w osoczu kobiet było nieco wyższe niż u mężczyzn i dodatnio skorelowane z BMI. U mężczyzn natomiast stężenie insuliny na czczo obniżało się wraz z wiekiem. Wskaźnik insulinooporności HOMA u obu płci zależał w większym stopniu od wyjściowego stężenia insuliny niż od poziomu glukozy. Wartość HOMA była wyższa u kobiet, niż u mężczyzn, natomiast u obu płci wskaźnik ten wzrastał wraz z podwyższeniem BMI. Ponadto u kobiet wartość HOMA obniżała się nieznacznie wraz z wiekiem.

Stężenie **adrenaliny w osoczu** na czczo u mężczyzn zwiększało się wraz z wiekiem. Zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet stwierdzono także dodatnią zależność wyjściowego stężenia **noradrenaliny** od BMI i zawartości tłuszczu w organizmie. U kobiet nie stwierdzono zależności pomiędzy wyjściowym poziomem adrenaliny a wiekiem, BMI i wydol-



nością fizyczną, natomiast stężenie noradrenaliny obniżało się wraz z podwyższeniem poziomu wydolności.

Tempo **spoczynkowej przemiany materii (SPM)** u badanych obu płci było dodatnio skorelowane z masą ciała (BMI) i HOMA. U kobiet SPM było ponadto dodatnio skorelowane z podstawowym stężeniem insuliny i noradrenaliny we krwi.

**Spżycie standardowej dawki glukozy** prowadziło do podobnego wzrostu stężenia glukozy u kobiet i mężczyzn, natomiast przyrosty stężenia insuliny były wyższe u kobiet. **Tolerancja glukozy** oceniana na podstawie wielkości pola pod krzywą zmian jej stężenia we krwi (BGauc) u obu płci była niezależna od wieku. U mężczyzn wskaźnik ten był niezależny od masy ciała wyrażonej jako BMI, w przeciwieństwie do kobiet, u których BGauc zwiększało się wraz z podwyższeniem BMI, procentową zawartością tłuszczu w masie ciała, wyjściowym i maksymalnym stężeniem noradrenaliny w osoczu, z drugiej zaś strony było ujemnie skorelowane z  $VO_2max$ .

Pole pod krzywą zmian stężenia insuliny po obciążeniu glukozą (IRIauc) u badanych obu płci nie zależało od wieku i procentowej zawartości tłuszczu w organizmie, natomiast wzrastało wraz ze wzrostem BMI.

Spżycie glukozy spowodowało u wszystkich badanych istotny wzrost stężenia adrenaliny i noradrenaliny w osoczu. Maksymalne stężenie adrenaliny u obu płci korelowało istotnie z wyjściowym stężeniem tego hormonu, a u kobiet również z podstawowym i maksymalnym stężeniem noradrenaliny. Maksymalne stężenie noradrenaliny u mężczyzn było skorelowane z wyjściowym stężeniem tego hormonu i podstawowym stężeniem insuliny oraz wskaźnikiem HOMA, natomiast u kobiet z wiekiem, BMI, spoczynkową przemianą materii, wyjściowym i maksymalnym stężeniem adrenaliny podczas testu tolerancji glukozy i polem pod krzywą glikemii.

Analiza regresji przy założeniu liniowego modelu regresji wielokrotnej, w której uwzględniono jednoczesny wpływ płci, wieku, BMI i poziomu wydolności fizycznej ( $VO_2max$ ) na BGauc, wskazała istotny wpływ tylko BMI zgodnie ze wzorem:

$$BGauc = 7,6 BMI \pm 106$$

W przypadku analizy dotyczącej zależności BGauc od płci, maksymalnego stężenia noradrenaliny (NAmax) i wielkości pola pod krzywą

zmian stężenia insuliny (IRI<sub>auc</sub>) po doustnym obciążeniu glukozą wykazano, że płeć badanych nie odgrywa roli w kształtowaniu BG<sub>auc</sub>, natomiast istotny wpływ wywierają N<sub>Amax</sub> i IRI<sub>auc</sub>. Zależność ta wyrażała się wzorem:

$$\text{BG}_{\text{auc}} = 22,8 \text{ N}_{\text{Amax}} + 0,008 \text{ IRI}_{\text{auc}} + 119 \pm 101$$

U badanych obydwu płci **termogenny efekt glukozy (TEG)** obniżał się wraz z wiekiem i BMI, podwyższał się natomiast ze wzrostem wydolności fizycznej. W analizie regresji wielokrotnej, w której oceniano jednoczesny wpływ tych czynników na kształtowanie TEG, wykazano dominującą rolę poziomu wydolności fizycznej zgodnie z wzorem:

$$\text{TEG} = 19,4 \text{ VO}_{2,\text{max}} \pm 25,4$$

U badanych obu płci stwierdzono ujemną korelację pomiędzy termogennym efektem glukozy i polem pod krzywą insulinemii (IRI<sub>auc</sub>) oraz dodatnią zależność pomiędzy TEG a współczynnikiem BG<sub>auc</sub>/IRI<sub>auc</sub>.

Zastosowanie modelu liniowego w analizie regresji wielokrotnej wykazało istotną rolę płci, BG<sub>auc</sub> i IRI<sub>auc</sub> w kształtowaniu ciepłotwórczego działania glukozy zgodnie z równaniem:

$$\text{TEG} = 0,09 \text{ BG}_{\text{auc}} - 0,004 \text{ IRI}_{\text{auc}} - 17,2 \text{ PŁEĆ} + 56,2 \pm 23,5$$

(Zmienna PŁEĆ przyjmuje wartość 0 dla mężczyzn, dla kobiet 1).

Wykazano także dodatnią zależność TEG od maksymalnego stężenia noradrenaliny osiąganego po spożyciu glukozy. Nie stwierdzono natomiast zależności TEG od maksymalnego stężenia adrenaliny. Uwzględnienie w równaniu regresji badanych wskaźników N<sub>Amax</sub> i BG<sub>auc</sub>/IRI<sub>auc</sub> wskazywało na ich istotny i zależny od płci wpływ na kształtowanie TEG zgodnie z równaniem:

$$\text{TEG} = 5,1 \text{ N}_{\text{Amax}} - 351,3 \text{ BG}_{\text{auc}}/\text{IRI}_{\text{auc}} - 21,4 \text{ PŁEĆ} + 29,0 \pm 22,9$$

W równaniu regresji uwzględniającym jednoczesny wpływ czynników biologicznych (wiek, płeć, BMI, VO<sub>2,max</sub>), metabolicznych i hormonalnych (N<sub>Amax</sub>, BG<sub>auc</sub> i IRI<sub>auc</sub>) istotny okazał się wpływ płci, VO<sub>2,max</sub>, maksymalnego stężenia noradrenaliny oraz BG<sub>auc</sub> i IRI<sub>auc</sub>.

$$\text{TEG} = 16,4 \text{ VO}_{2,\text{max}} + 6,7 \text{ N}_{\text{Amax}} + 0,08 \text{ BG}_{\text{auc}} - 0,03 \text{ IRI}_{\text{auc}} - 12,7 \text{ PŁEĆ} \pm 21,7$$

Z kolei zastąpienie wskaźników BG<sub>auc</sub> i IRI<sub>auc</sub> przez współczynnik będący ilorazem tych wskaźników (BG<sub>auc</sub>/IRI<sub>auc</sub>) modyfikuje to równanie do postaci:

$$\text{TEG} = 11,7 \text{ VO}_{2,\text{max}} + 6,5 \text{ N}_{\text{Amax}} + 304,4 \text{ BG}_{\text{auc}}/\text{IRI}_{\text{auc}} - 16,1 \text{ PŁEĆ} \pm 21,5$$



W obecnej pracy po raz pierwszy zastosowano równoczesne badanie wielu czynników determinujących termogenezę po spożyciu glukozy u stosunkowo dużej grupy osób obu płci. Zastosowana analiza statystyczna umożliwiła pełniejszą ocenę skomplikowanych współzależności między badanymi wskaźnikami selekcjonując te, które odgrywają rzeczywiście istotną rolę. Pozwoliło to wyjaśnić niektóre sprzeczności występujące w dotychczasowym piśmiennictwie. Wykazano między innymi, że aktywność ruchowa istotnie zwiększa termogenezę wywołaną spożyciem glukozy, natomiast masa ciała, wyrażona jako BMI, nie odgrywa tak istotnej roli jaką do tej pory jej przypisywano. Można zatem przypuszczać, że dopiero znacznego stopnia nadwaga (otyłość) upośledza termogenezę, a w jej kształtowaniu istotne znaczenie ma płeć i wiek badanych. Do tej pory nie opisano niezależnego i istotnego znaczenia wydolności fizycznej i płci w kształtowaniu termogenezы poposiłkowej. Badania przedstawione w obecnej pracy nie potwierdziły sugerowanego w piśmiennictwie znaczenia adrenaliny w kształtowaniu tolerancji glukozy i jej znaczenia w termogennym działaniu glukozy.

Na uwagę zasługuje to, że u około 4% badanej populacji osób zdrowych w wieku od 16 do 66 lat nie stwierdzono ciepłotwórczego działania glukozy. Grupa ta obejmowała osoby obu płci, w różnym wieku zarówno bardzo szczupłe, jak i z nadwagą.

**II seria badań.** Podstawowe stężenie glukozy było nieco wyższe u kobiet starszych, natomiast insuliny istotnie wyższe u kobiet w średnim wieku. Podczas OGTT, w pierwszej godzinie trwania OGTT stężenie glukozy było istotnie wyższe u kobiet starszych, natomiast insuliny pomiędzy 30 i 90 min istotnie niższe u kobiet starszych, niż u młodszych. Pomimo tego porównanie wartości BG<sub>auc</sub>, IR<sub>Iauc</sub> oraz adrenaliny i noradrenaliny, po podaniu glukozy u kobiet w starszym i średnim wieku o podobnym BMI, nie wykazało różnic w wielkości tych wskaźników. Pomimo braku istotnej różnicy w tych wskaźnikach TEG był znacznie niższy u kobiet starszych. W tej ostatniej grupie u większości badanych nie stwierdzono ciepłotwórczego działania glukozy, co potwierdza znaczący wpływ wieku na tę reakcję, przynajmniej u kobiet powyżej 68-tego roku życia.

**III seria badań.** Uczennice szkoły baletowej charakteryzowały się istotnie mniejszą zawartością tłuszczu przy podobnej masie ciała w porównaniu z ich rówieśniczkami prowadzącymi siedzący tryb życia,



choć w tej ostatniej grupie dziewczęta nie miały nadwagi. Stężenie glukozy na czczo i jego zmiany po obciążeniu glukozą były podobne u dziewcząt prowadzących siedzący i aktywny tryb życia. Podanie glukozy powodowało jednak mniejsze przyrosty stężenia insuliny u dziewcząt ze szkoły baletowej co, przy podobnym stężeniu glukozy we krwi, wskazuje na zwiększoną u nich wrażliwość na insulinę, prawdopodobnie w wyniku większej aktywności fizycznej. Po podaniu glukozy wykazano także większe przyrosty stężenia adrenaliny u dziewcząt aktywnych fizycznie nie wykazano natomiast różnic w stężeniu noradrenaliny w porównaniu z dziewczętami prowadzącymi siedzący tryb życia. Termogenny efekt glukozy u dziewcząt ze szkoły baletowej był większy niż u ich mało aktywnych rówieśniczek, co potwierdza wpływ aktywności ruchowej na ciepłotwórcze działanie glukozy. Wyniki badań tej serii nie potwierdziły natomiast hipotezy mówiącej o „oszczędzaniu” energii u bardzo szczupłych dziewcząt, systematycznie wykonujących intensywne wysiłki. Nie stwierdzono bowiem u nich zmniejszenia spoczynkowej przemiany materii ani zahamowania TEG, co więcej ten ostatni składnik dobowego wydatku energii był większy, niż u dziewcząt o małej aktywności ruchowej.

**IV seria badań.** Zastosowanie 8 tygodniowej diety niskoenergetycznej u badanej grupy kobiet z otyłością doprowadziło do istotnego obniżenia masy ciała (o około 10%). Redukcji masy ciała towarzyszyło obniżenie spoczynkowej przemiany materii. Nie stwierdzono natomiast zmniejszenia wartości wskaźnika insulinooporności HOMA, a zmiany w metabolicznej i neurohormonalnej reakcji na doustne obciążenie glukozą były statystycznie nieistotne. Wykazano jedynie tendencję do zmniejszenia odpowiedzi insulinowej i obniżania się wartości TEG.

### **Podsumowanie wyników**

1. Stężenie glukozy we krwi mierzone na czczo u dorosłych mężczyzn zwiększa się wraz z wiekiem, wskaźnikiem masy ciała (BMI), zawartością tłuszczu w organizmie, obniża się zaś ze wzrostem wydolności fizycznej. Natomiast u kobiet stężenie glukozy jest zależne jedynie od masy ciała.
2. Stężenie insuliny w osoczu na czczo u kobiet jest dodatnio skorelowane ze wskaźnikiem masy ciała i niezależne od wieku. U mężczyzn

- stężenie insuliny na czczo obniża się wraz z wiekiem, natomiast nie zależy od masy ciała.
3. Wskaźnik insulinooporności HOMA u obu płci zależy w większym stopniu od stężenia insuliny, niż od poziomu glukozy. U osób obu płci wskaźnik ten wzrasta wraz z podwyższeniem BMI, a u mężczyzn także wraz z rosnącą zawartością tłuszczu w organizmie, zmniejsza się natomiast wraz ze wzrostem wydolności fizycznej.
  4. Podstawowe stężenie noradrenaliny w osoczu u osób obu płci zwiększa się wraz z BMI i zawartością tłuszczu w organizmie. U mężczyzn wykazuje też dodatnią korelację z wiekiem, a u kobiet ujemną korelację z wydolnością fizyczną ( $VO_{2max}$ ). Podstawowe stężenie adrenaliny w osoczu zwiększa się z wiekiem tylko u mężczyzn.
  5. Tolerancja glukozy oceniana na podstawie pola pod krzywą zmian jej stężenia we krwi (BGauc) podczas OGTT u obu płci nie zależy od wieku. W badanej populacji u zdrowych mężczyzn wskaźnik ten był niezależny od masy ciała wyrażonej jako BMI, w przeciwieństwie do kobiet, u których wykazano dodatnią korelację między BGauc a BMI co wskazuje na obniżanie się tolerancji glukozy wraz ze zwiększaniem się masy ciała. Ponadto u kobiet stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy BGauc a wyjściowym stężeniem noradrenaliny w osoczu i maksymalnym jej poziomem po obciążeniu glukozą.
  6. Pole pod krzywą insulinemii podczas OGTT (IRIauc) u badanych obu płci było dodatnio skorelowane z BGauc i BMI, nie zależało natomiast od wieku badanych.
  7. Maksymalne stężenie noradrenaliny podczas OGTT u kobiet wykazywało dodatnią korelację z wiekiem.
  8. Analiza zależności pomiędzy BGauc a płcią, wiekiem, BMI i poziomem wydolności fizycznej, przeprowadzona metodą liniowej regresji wielokrotnej wykazała, że w badanej populacji jedynie BMI ma istotne znaczenie jako czynnik kształtujący tolerancję glukozy. Badanie zależności pomiędzy BGauc, a zmianami neurohormonalnymi podczas OGTT u badanych obydwu płci, z zastosowaniem tych samych metod, wykazało istotne (dodatnie) korelacje z maksymalnym stężeniem noradrenaliny i IRIauc.



9. Ciepłotwórcze działanie glukozy (TEG) w badanej populacji było większe u mężczyzn, niż u kobiet. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn jego wartość obniżała się wraz z wiekiem i BMI, ponadto wykazywała ujemną zależność od  $IR_{Iauc}$  oraz dodatnią zależność od stosunku  $B_{Gauc}/IR_{Iauc}$  i maksymalnego stężenia noradrenaliny podczas OGTT. Dodatkowo u kobiet wartość TEG była istotnie dodatnio skorelowana z  $B_{Gauc}$ .
10. Analiza regresji wielokrotnej, przeprowadzona, w całej populacji ujmująca jednoczesny wpływ płci, wieku, BMI,  $VO_{2max}$ ,  $IR_{Iauc}$ ,  $B_{Gauc}$  (lub  $B_{Gauc}/IR_{Iauc}$ ) i  $NA_{max}$  na wielkość TEG nie potwierdziła znaczenia wieku i BMI jako niezależnych czynników kształtujących ciepłotwórcze działanie glukozy, wykazała natomiast istotny wpływ wszystkich pozostałych zmiennych.
11. U około 4% badanej populacji osób zdrowych w wieku od 16 do 68 lat nie stwierdzono ciepłotwórczego działania glukozy. Grupa ta obejmowała osoby obu płci, w różnym wieku zarówno bardzo szczupłe, jak i z nadwagą.
12. Porównanie kobiet w starszym (68-88 lat) i średnim (40-57 lat) wieku o zbliżonym wskaźniku BMI, nie wykazało różnic w stężeniu glukozy, insuliny, adrenaliny i noradrenaliny po doustnym podaniu glukozy. Jednak u znacznej części starszych kobiet nie stwierdzono ciepłotwórczego efektu glukozy, co wskazuje na jego zahamowanie w późnym wieku.
13. Porównanie dziewcząt w wieku około 3 lat po menarche, prowadzących bardzo aktywny (uczennice szkół baletowych) i siedzący tryb życia (uczennice liceów ogólnokształcących), wykazało u tych pierwszych mniejsze przyrosty stężenia insuliny podczas OGTT, większy wzrost poziomu adrenaliny i większy efekt ciepłotwórczy glukozy. Wyniki tej serii badań potwierdzają istotny wpływ aktywności ruchowej na wrażliwość insulinową i TEG.
14. Tempo spoczynkowej przemiany materii nie różniło się istotnie u uczennic szkół baletowych i ogólnokształcących. Nie potwierdzono więc hipotezy „oszczędzania energii” jako przejawu adaptacji do intensywnego treningu u dziewcząt.
15. Dieta niskoenergetyczna prowadząca do redukcji masy ciała o ok. 10% u kobiet w średnim wieku z otyłością powodowała tendencję do obniżania się spoczynkowej przemiany materii i ciepłotwórczego działania glukozy.



## Wnioski

1. Tolerancja glukozy u zdrowych, dorosłych osób obojga płci nie zmienia się wraz wiekiem, natomiast dominującym czynnikiem, który ją kształtuje jest masa ciała.
2. Zintegrowana odpowiedź glikemiczna na spożycie glukozy wykazuje dodatnią korelację ze wzrostem stężenia insuliny i noradrenaliny w osoczu.
3. Ciepłotwórcze działanie glukozy jest większe u mężczyzn niż u kobiet, natomiast u obu płci obniża się wraz z wiekiem i masą ciała. Zależność ta może być wtórna w stosunku do wpływu obniżania się wydolności fizycznej, która jest najsilniejszym czynnikiem kształtującym wielkość tego efektu. Obniżenie masy ciała przez dietę niskoenergetyczną nie wpływa na wielkość ciepłotwórczego działania glukozy.
4. U niewielkiej części populacji w wieku do 68 lat (około 4%) oraz u kobiet w podeszłym wieku (powyżej 68 lat) termogeneza wywołana glukozą nie występuje.
5. Do wskaźników metabolicznych i neurohormonalnych kształtujących termogenezę wywołaną spożyciem glukozy należą insulinemia i glikemia oraz wzrost stężenia noradrenaliny w osoczu. Nie potwierdzono natomiast znaczenia adrenaliny.

## PIŚMIENICTWO

Abate N., Garg A., Peshock R. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest.* 1995, 96:88-98

Acheson K.J., Burger A.G. A study of the relationship between thermogenesis and thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980, 51: 84-9

Acheson K.J., Jequier E., Wahren J. Influence of beta-adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis in man. *J Clin Invest.* 1983, 72 (3): 981-6

Acheson K.J., Ravussin E., Wahren J., Jequier E. Thermic effect of glucose in man. Obligatory and facultative thermogenesis. *J Clin Invest.* 1984 a, 74 (5): 1572-80

Acheson K.J., Schutz Y., Bessard T., Ravussin E., Wahren J., Jequier E., Flatt J.P. Nutritional influences on lipogenesis and thermogenesis after a carbohydrate meal. *Am J Physiol.* 1984 b, 246: E62-70

Acheson K.J. Obesity and thermogenesis in man. *Diabetes Metab.* 1987, 13: 549-53

Acheson K.J. Influence of autonomic nervous system on nutrient – induced thermogenesis in humans. *Nutrition.* 1993, 9 (4): 373-80

Adelman R. Secretion of insulin during aging. *J Am Geriatr Soc.* 1989, 37: 983-90

Ahrén B., Pacini G. Age-related reduction in glucose elimination is accompanied by reduced glucose effectiveness and increased extraction in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83 (9): 3350-6

Alzaid A.A., Dinneen S.F., Turk D.J., Caumo A., Cobelli C., Rizza R.A. Assessment of insulin action and glucose effectiveness in diabetic and diabetic and nondiabetic humans. *J Clin Invest.* 1994, 94: 2341-8

Amatruda J.M., Statt M.C., Welle S.L. Total resting energy expenditure in obese women reduced to ideal body weight. *J Clin Invest.* 1993, 92: 1236-42

American Diabetes Association. Report of Experts Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1997, 20: 1183-97

Amiel S.A., Caprio S., Sherwin R.S., Plewe G., Haymond M.W., Tamborlane W.V. Insulin resistance in puberty. A defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991, 72 (2): 277-82

Andres R. Aging and diabetes. *Med.Clin North Am.* 1971, 55 (4): 835-46

Andres R. Aging, diabetes and obesity: standards of normality. *Mt Sinai J Med.* 1981, 48: 489-95

Anton-Kuchly B., Laval M., Choukroun M.L., Manciet G., Roger P., Varenne P. Postprandial thermogenesis and hormonal release in lean and obese subjects. *J Physiol (Paris).* 1985, 80 (5): 321-9

Asch S., Wingard D.L., Berret-Connor E.L. Are insulin levels and hypertension independently related? *Ann Epidemiol.* 1991, 1(3): 231-244

Astrup A., Madsen J., Holst J.J., Cristensen N.J. The effect of chronic ephedrine treatment on substrate utilization, the sympathoadrenal activity, and energy expenditure during glucose-induced thermogenesis in man. *Metab Clin Exp.* 1986, a, 35: 260-5



- Astrup A., Bulow J., Christensen N.J., Madsen J., Quaade F. Facultative thermogenesis induced by carbohydrate: a skeletal muscle component mediated by epinephrine. *Am J Physiol.* 1986, b, 250 (2 Pt): E226-9
- Astrup A., Simonsen L., Bulow J., Madsen J., Christensen N.J. Epinephrine mediates facultative carbohydrate-induced thermogenesis in human skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1989, 257 (3 Pt1): E340-5
- Astrup A., Andersen T., Christensen N.J., Bulow J., Madsen J., Breum L., Quaade F. Impaired glucose-induced thermogenesis and arterial norepinephrine response persist after weight reduction in obese humans. *Am J Clin Nutr.* 1990, 51 (3): 331-7
- Atrens D.M., Sinden J.D., Penicaud L., Devos M., Le Magnen J. Hypothalamic modulation of energy expenditure. *Physiol. Behav.* 1985, 35 (1):15-20
- Ballor D.L., Poehlman E.T. Resting metabolic rate and coronary risk factors in aerobically and resistance-trained women. *Am J Clin Nutr.* 1992, 56: 968-74
- Barenys M., Recasesns M.A., Marti-Henneberg C., Salas-Salvado J. Effect of exercise and protein intake on energy expenditure in adolescents. *Revist Española de Fisiología.* 1993, 49: 209-17
- Barrows K., Snook J.T. Effect of a high-protein, very low-calorie diet on resting metabolism, thyroid hormones, and energy expenditure of obese middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 1987, 45 (2): 391-8
- Basu A., Caumo A., Gelisio A., Alzaid A., Cobelli C., Rizza R.A. Impaired "basal" glucose effectiveness in NIDDM: contribution of defects in glucose disappearance and production measured using an optimized minimal model independent protocol. *Diabetes.* 1997, 46: 421-32
- Basu R., Breda E., Oberg A.L., Powell C.C., Dalla Man C., Basu A., Vittone J.L., Klee G.G., Arora P., Jensen M.D., Toffolo G., Cobelli C., Rizza R.A. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes.* 2003, 52(7):1738-48
- Beidleman B.A., Puhl J.L., De Souza M.J. Energy balance in female distance runners. *Am. J Clin Nutr.* 1995, 61: 303-311
- Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol.* 1979, 236: E667-77
- Berke E.M., Gardner A.W., Goran M.I., Poehlman E.T. Resting metabolic rate and the influence of the pretesting environment. *A J Clin Nutr.* 1992, 55: 626-9
- Bessard T., Schutz Y., Jéquier E. Energy expenditure and postprandial thermogenesis in obese women before and after weight loss. *Am J Clin Nutr.* 1983, 38: 680-93
- Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care.* 1992, 14: 1132-42
- Blaak E.E., van Baak M.A., Kempen K.P., Saris WH. Role of alpha and beta – adrenoreceptors in sympathetically mediated thermogenesis. *Am J Physiol.* 1993, 264 (1 Pt 1): E11-7
- Blaxter K. Energy metabolism in animals and man. Cambridge University Press. Cambridge 1989
- Blaza S., Garrow J.S. Thermogenic response to temperature, exercise and food stimuli in lean and obese women, studies by 24h direct calorimetry. *Br J Nutr.* 1983; 49: 171-180



Bloesch D., Schutz Y., Breitenstein E., Jéquier E., Felber J.P. Thermogenic response to an oral glucose load in man: comparison between young and elderly subjects. *J Am Coll Nutr.* 1988, 7 (6): 471-83

Bogardus C.S., Lillioja E., Ravussin W., Abbot J.K., Zawadzki A., Young W.C., Knowler R., Jacobowitz R, Molt P.P. Familial dependence of the resting metabolic rate. *N Engl J Med.* 1986, 322: 1477-62

Bonadonna R.C., Groop L., Kraemer N. Obesity and insulin resistance in humans: A dose response study. *Metabolism.* 1990, 39: 452-9

Bouchard C., Tremblay A., Nadeau A., Despres J.P., Theriault G., Boulay M.R., Lortie G., Leblanc C., Fournier G. Genetic effect in resting and exercise metabolic rates. *Metabolism.* 1999, 38 (4): 364-70

Bourey R.E., Kohrt W.M., Kirwan J.P., Staten M.A., King D.S., Holoszy J.O. Relationship between glucose tolerance and glucose-stimulated insulin response in 65-year-olds. *J Gerontol.* 1993, 48: M122-7

Broughton D.B., Taylor R. Review. Deterioration of glucose tolerance with age. The role of insulin resistance. *Age Aging.* 1991, 20: 221-5

Broughton D.B., James O.W.F., Alberti K.G.M.N., Taylor R. Peripheral and hepatic insulin sensitivity in healthy elderly human subjects. *Eur J Clin Invest.* 1991, 21: 13-21

Brownell K.D., Steen S.N., Wilmore J.H. Weight regulation practices in athletes: analysis of metabolic and health effects. *Med. Sci Sport Exer.* 1987, 19: 546-556

Bukkens S.G., McNeill G., Smith J.S., Morrison D.C. Postprandial thermogenesis in post obese women weight matched controls. *Int J Obes.* 1991, 15: 147-54

Burke C.M., Bullough R.C., Melby C.L: Resting metabolic rate and postprandial thermogenesis by level of aerobic fitness in young women. *Eur J Clin Nutr.* 1993, 47 (8): 575-85

Burkhard-Jagodzinska K., Nazar K., Ladyga M., Starczewska-Czapowska J.Borkowski L. Resting metabolic rate and thermogenic effect of glucose in trained and untrained girls age 11-15 years. *Int J Sport Nutr.* 1999, 9: 378-90

Butler P.C., Rizza R.A. Contribution to postprandial hyperglycaemia and effect on initial splanchnic glucose clearance of hepatic glucose cycling in glucose-intolerant or NIDDM patients. *Diabetes.* 1991, 40: 73-81

Byrne M.M., Sturis J., Clement K., Vionnet N., Pueyo M.E., Stoffel M., Takeda J., Passa P., Cohen D., Ball G.I. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest.* 1994, 93 (3): 1120-30

Cahill G.F, Jr. Role of T3 in fasted men. *Life Sci,* 1981, 28: 1721-6

Calles-Escadon J. Insulin dissociates hepatic glucose cycling and glucagon-induced thermogenesis in men. *Metabolism.* 1994, 43 (8): 1000-5

Camasta S., Bonora E., Del Prato S., Rett K., Weck M., Ferrannini E. Effect of obesity and insulin resistance on resting and glucose-induced thermogenesis in man. EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance). *Int J Obes Realt Metab Disord.* 1999, 23 (12): 1307-13

- Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004, 84 (1): 277-359
- Cefalu W., Wang Z., Werbel S. Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. *Metabolism.* 1995; 44: 954-9
- Cervenakova Z., Ksinantova L., Koska J. Effect of body composition on indices of insulin sensitivity and beta-cell function in healthy men. *Endocrine Regulations.* 2002, 36: 73-7
- Chambert G., Kobashi M., Adachi C. Convergence of gastric and hepatic information in brain stem neurons in the rat. *Brain Res Bull.* 1993, 32: 525-9
- Chan D.C., Watts G.F., Sussekov A.V., Barrett P.H., Yang Z., Hua J., Song S. Adipose tissue compartments and insulin resistance in overweight obese Caucasian men. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004, 63: 77-85
- Chang A.M., Halter J.B. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003, 284: E7-12
- Chen M., Bergman R.N., Pacini G., Porte D Jr. Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: increased insulin resistance and decreased beta-cell function. *J Clin Endocr Metab.* 1985, 60: 13-20
- Chen M., Halter J.B., Porte D Jr. The role of dietary carbohydrate in the decreased glucose tolerance of the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1987, 35: 417-24
- Committee on Statistics of the American Diabetes Association. Standardization of the oral glucose test. *Diabetes.* 1969, 18: 299-307
- Connacher A.A., Jung R.T., Mithell P.E., Ford R.P., Leslie P., Illingworth P. Heterogeneity of noradrenergic thermic responses in obese and lean humans. *Int J Obes.* 1988, 12 (3): 267-76
- 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- 32
- Cooney G.J., Storlien L.H. Insulin action, thermogenesis and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1994, 8 (3): 481-507
- Coordt M., Ruhe R., McDonald R. Aging and insulin secretion. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995, 209: 213-222
- Cox H.S., Kaye D.M., Thompson J.M., Turner A.G., Jennings G.L., Itsiopoulos C., Esler M.D. Regional sympathetic nervous activation after a large meal in humans. *Clin Sci.* 1995, 89, 145-54
- Cryer P.E. Adrenaline: a physiological metabolic regulatory hormone in humans? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993, 17 Suppl 3: S43-6; discussion S68
- D'Alessio E.C., Kayle M.A., Smalley K.J., Polansky M., Kendrick Z.V., Owen L.R., Bushman M.C., Boden G., Owen O.E. Thermic effect of food in lean and obese men. *J Clin Invest.* 1988, 81: 1781-9
- Dallosso H.M., James W.P. Whole-body calorimetry studies in adult men. 2. The interaction of exercise and over-feeding on the thermic effect of a meal. *Br J Nutr.* 1984, 52(1):65-72
- Da Prada M., Zurcher G. Radioenzymatic assay of plasma and urinary catecholamines in men and various animal species. Physiological and pharmacological applications. In



- Radioimmunoassay of drugs and hormones in cardiovascular medicine (A. Albertini, M. A., Da Prada, A. Pescar, red). Elsevier North Holland, Biochemical Press, 1979. 112-9
- Davidson M.B. The effect of aging on carbohydrate metabolism: a review of the English literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. *Metabolism*. 1979, 28: 688-705
- Davis J.R., Tagliafero A.R., Kertzer R., Gerardo T., Nichols J., Wheeler J. Variations in dietary – induced thermogenesis and body fatness with aerobic capacity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1983, 50: 319-29
- DeFronzo R.A. Glucose intolerance and aging. Evidence of tissue insensitivity to insulin. *Diabetes*. 1979, 28: 688-705
- DeFronzo R.A. Glucose intolerance and aging. *Diabetes Care*. 1981, 4 (4): 493-501
- DeFronzo RA, Thorin D., Felber J.P, Simonson D.C, Thiebaut D., Jequier E., Golay A. Effect of beta and alpha adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis in man. *J Clin Invest*. 1984, 73 (3): 633-9
- DeFronzo R.A., Ferranini E. Insulin resistance. A multifaced syndrom responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia, and atherosclerosis cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991, 14: 173-94
- De Jonge L., Bray G.A. The thermic effect of food and obesity: a critical review. *Obes Res*. 1997, 5 (6): 622-31
- De Jonge L., Garrel D.R. Role of the autonomic nervous system in the thermogenic response to food in lean individuals. *Am J Physiol*. 1997, (Endocrinol Metab 35), 272 775-E80
- De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000, 24 Suppl. 2: S59-63
- DeLany J.P, Lovejoy J.C. Energy expenditure. *Obesity*. 1996, 25 (4): 831-46
- Dembe K., Kamafel W., Pacuła P. The effect of age on glucose tolerance and  $\beta$ -cell secretion. *Pol Arch Med Wewn*. 1997, 97 (2): 112-9
- DeNino W.F., Tchernof A., Dionne I.J., Toth M.J., Ades PA., Sites P.A., Poehlman E.T. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care*. 2001, 24: 925-32
- Dinneen S.F., Alzaid A., Schwenk W.F., Rizza R.A. Postprandial hepatic glycogenolysis persists in diabetic and non diabetic humans. *Clin Res*. 1994, 42: 117A
- Dinneen S.F., Alzaid A., Rizza R.A. Failure of glucagon suppression contributes to postprandial hyperglycemia in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1995, 38: 337-343
- Dinneen S.F. The postprandial state: mechanisms of glucose intolerance. *Diabetic Medicine*. 1997, 14: 519-24
- Djazayery A. Effects of total energy and individual nutrients intakes on energy balance . *WLD Rev Nutr Diet*. 1987, 52: 143-208
- Donahue R.P., Orchard T.J., Becker D.J., Kuller I.H., Drash A.L. Sex differences in the coronary heart disease risk profile: A possible role of insulin. *Am. J. Epidemiol*. 1987, 125: 650-7



- Dullo A.G., Miller D.S. The thermogenic properties of ephedrine/methylxantine mixtures. *Human Studies. Int J Obes.* 1986, 10: 567-81
- Durnin J.V., Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974, 32 (1): 77-97
- Elahi D., Andres R., Tobin J.D., Butler M.G., Norris A.H. A longitudinal study of nutritional intake in men. *J Gerontol.* 1983, 38: 162-180
- Elahi D., Muller D.C. Carbohydrate metabolism in the elderly. *Eur J Clin Nutr.* 2000, 54, Suppl 3: S112-20
- Elia M., Ritz P., Stubbs R.J. Total energy expenditure in the elderly. *Eur J Clin Nutr.* 2000, 54 Suppl. 3: S92-103
- Enzi G., Gasparo H., Bionetti 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: 739-46
- Eriksson J., Franssila-Kallunki A., Ekstrand A., Saloranta C., Widen E., Schalin C., Groop L. Early metabolic defects in person at increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1989, 321: 337-43
- Esler M., Kaye D., Thompson J., Jennings G., Cox H., Turner A., Lambert G., Seals D. Effects of aging on epinephrine secretion, and on regional release of epinephrine from the human heart. *J Critical Endocrinol Metab.* 1995, 80: 435-42
- Espósito K., Giuliano D. Hyperglycemia and vascular damage: role of oxidation stress. *Recent Prog. Med.* 2002, 93: 172-4
- Felber J.P., Meyer H.U., Curhod B., Iselin H.U., Rousselle J., Maeder E., Pahud P., Jegquier E. Glucose storage and oxidation in different degrees of human obesity measured by continuous indirect calorimetry. *Diabetologia*, 1981, 20: 39-44
- Felig P., Cunningham J., Levitt M., Hendler R., Nadel E. Energy expenditure in obesity in fasting and postprandial state. *Am J Physiol.* 1983, 244 (Endocrinol.Metab. 7): E45-51
- Felig P. Insulin is the mediator of feeding-related thermogenesis: insulin resistance and/or deficiency results in a thermogenic defect which contributes to the pathogenesis of obesity. *Clin Physiol.* 1984, 4 (4): 267-73
- Ferranini E., Vichi S., Beck-Nielsen H., Laaks M., Paolosso G., Smith U. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes.* 1996, 45: 947-53
- Ferry F., Balasse E.O. Glucose metabolism during the starved-to-fed transition in obese patients with NIDDM. *Diabetes.* 1994, 43: 1418-25
- Fielding R.A. The role of progressive resistance training and nutrition in preservation of lean body mass in the elderly. *J Am Coll Nutr.* 1995, 14: 587-94
- Fink R.I., Kolterman O.G., Griffin J., Olefsky J.M. Mechanism of insulin resistance in aging. *J Clin Invest.* 1983, 71: 1523-35
- Firth R.G., Bell P.M., Marsh H.M., Hansen I., Rizza R.A. Postprandial hyperglycemia in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1986, 77: 1525-32

- Fournier A.M., Gadia M.T., Kubrusly D.B., Skuler J.S., Sosenko J.M. Blood pressure, insulin and glycemia in nondiabetic subjects. *Am. J Med.* 1986, 80: 861-4
- Frank J.W., Saslow S.B., Camirelli M., Thomforde G.M., Dinneen S., Rizza R.A. Mechanism of accelerated gastric emptying of liquids and hyperglycemia in patients with type II Diabetes Mellitus. *Gastroenterology.* 1995, 109: 755-65
- Fukagawa N.K., Bandini L.G., Young J.B. Effect of age on body composition and resting rate. *Am J Physiol.* 1990, 259 (2 Pt 1): E223-8
- Garrel D.R., de Jonge L. Intra-gastric feeding does not decrease the thermogenic response to food and obesity. *Am J Clin Nutr.* 1994, 19: 467-74
- Garrow J.S. Energy balance in men. An overview. *Am J Clin Nutr.* 1987, 45: 11-49
- Geffand R.A., Hutchinson-Williams K.A., Bonde A.A., Castellino P., Sherwin R.S. Catabolic effects of thyroid hormone excess: the contribution of adrenergic activity to hypermetabolism and protein breakdown. *Metab Clin Exp.* 1987, 36: 562-9
- Gleesson M., Brown J.F., Waring J.J., Stock M.J. The effects of physical activity on metabolic rate and dietary - induced thermogenesis. *Br J Nutr* 1982, 47, 173-9
- Glick Z. Energy Balance. *Geriatric Nutrition.* (C. Glick, Rubenstein L.Z., red) Raven Press. Ltd. New York. 1990: 27-32
- Golay A., Schutz Y., Meyer H.U., Thiebaut D., Curhod B., Maeder E., Felber J-P, Jequier E. Glucose induced thermogenesis in nondiabetic and diabetic obese subjects. *Diabetes.* 1982, 31: 1023-8
- Golay A., Schutz Y., Broquet C., Moeri R., Felber J.P., Jequier E. Decreased thermogenic responses to an oral glucose load in older subjects. *J Am Geriatr.* 1983, 31 (3): 144-8
- Golay A., Schutz Y., Felber J.P., de Fronzo R.A., Jequier R. Lack of thermogenic response to glucose/insulin infusion in diabetic obese subjects. *Int J Obes.* 1986, 10 (2): 107-16
- Golay A., Schutz Y., Felber J.P., Jallut D., Jequier E. Blunted glucose-induced thermogenesis in 'overweight' patients: a factor contributing to relapse of obesity. *Int J Obes.* 1989, 13 (6): 767-75
- Golay A. Blunted glucose-induced thermogenesis: a factor contributing to relapse of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993. Suppl 1: S23-7
- Goran M.I., Kaskaun M., Johnson A. Determinants of resting energy expenditure in young children. *J Pediatr.* 1994, 125: 362-7
- Goran M.I. Genetic influences on human energy expenditure and substrate utilization. *Behav. Genet.* 1997, 27(4): 389-99
- Granata G.P., Brandon L.J. The thermic effect of food and obesity: discrepant results and methodological variations. *Nutr Rev.* 2002, 60 (9). 295-300
- Greenleaf J.E. Some evils of prolonged bed-rest deconditioning. *Medicina Sportiva.* 2001, 5: E77-95
- Griffith F.R.Jr. Facts and theory regarding the calorogenic action of noradrenaline. *PhysRev.* 1951, 31. (2) 151-173



- Grootenhuys P.A. Epidemiological aspects of the insulin resistance syndrome. The Hoorn Study. Praca doktorska. Vrije Universiteit. Amsterdam. 2000: 135
- Gumbiner B., Polonsky K.S., Beltz W.F., Wallace P., Brechtel G., Fink R.I. Effect of aging on insulin secretion. *Diabetes*. 1989, 38: 1549-56
- Hadden W.C., Harris M.I. Prevalence of Diagnosed Diabetes. Undiagnosed Diabetes, and Impaired Glucose Tolerance in Adults 2-74 Years of Age: United States. 1976-80. Washington DC. US Govt Printing Office. (DHHS PHS publ. No 87-1687). 1987
- Hallfrisch J., Muller D., Drinkwater D. Contributing diets trends in men: The Baltimore Longitudinal Study of Aging (1961-1987). *J Gerontol*. 1990, 45: M186-191
- Halter J. Carbohydrate metabolism. W: Handbook of Physiology. Volume on Aging. (E. Masaro, red) Oxford. Oxford University. 1995; 9 119-45
- Harris M.I., Hadden W.C., Knowler W.C., Bennett P.H. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 30 to 74 yr. *Diabetes*. 1987, 523-4
- Heath G.W, Gavin J.R. 3<sup>rd</sup>, Hinderliter J.M., Hagberg J.M., Bloomfield S.A., Holloszy J.O. Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 1983, 55 (2): 512-7
- Henriksson J. Influence of exercise on insulin sensitivity. *J Cardiovasc Risk*. 1995, 2: 303-9
- Henriksen J.E., Alford. M., Handberg A., Vaag A., Ward G.M., Kalfas A., Beck-Nielsen H. Increased glucose effectiveness in normoglycemic but insulin-resistant relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A novel compensatory mechanism. *J Clin Invest*. 1994, 94 (3): 1196-204
- Hoffmans M., Pfeifer W.A., Gundlach B.L., Nijkrake H.G., Oude Ophuis A.J., Hautvast J.G. Testing metabolic rate in obese and normal weight women. In *J Obes*. 1979, 3 (2): 111-8
- Hollenbeck C.B., Haskell W., Rosenthal L.M., Reaven G.M. Effect of habitual physical activity on regulation of insulin-stimulated glucose disposal in older males. *J Am Geriatr Soc*. 1984, 33: 273-7
- Horton T.J., Drougas H.J., Sharp T.A., Martinez L.R., Reed G.W., Holl J.O. Energy balance in endurance-trained female cyclists and untrained controls. *J Appl Physiol*. 1994, 76: 1937-45
- Houde-Nadeau M., De Jong L., Garrel D.R. Thermogenic response to food: intra – individual variability and measurements reliability. *J Am Coll Nutr*. 1995, 12 (5): 511-6
- Houmar J.A., Weidner M.D., Dolan P.L., Laggett-Frazier N., Gavigan K.E., Mickey M.S., Tyndall G.L., Zheng D., Alshami A., Dohm G.L. Skeletal muscle GLUT4 protein concentration and aging in humans. *Diabetes*. 1995, 44: 555-60
- Hunter G.R., Weinsler R.L., Bamman M.M., Larson D.E. A role for high intensity exercise on energy balance and weight control. *Int J Obes*. 1998; 22: 489-93
- Imbeault P., Prins J.B., Stolic M., Russel A.W., O'Moore-Sullivan T., Despres J-P, Bouchard C., Tremblay A. Aging per se does not influence glucose homeostasis. In vivo and in vitro evidence. *Diabetes Care*. 2003, 26: 480-4
- Iossa S., Liovetti L., Mollica M.P., Barletta A., Liverini G. Thermic effect of food in hypothyroid rats. *J Endocrinol*. 1996, 148: 167-74



- Iozzo P., Beck-Nielsen H., Laakso M., Smith U., Yki-Jarvinen H., Ferranini E. Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans. European Group for the Study in Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999, 84: 863-8
- Jackson R.A., Hawa M.I., Roshania R.D., Sim B.M., DiSilvio L., Jaspan J.B., Influence on aging on hepatic and peripheral glucose metabolism in humans. *Diabetes.* 1988, 36: 119-29
- Jackson R.A. Mechanism of age-related glucose intolerance. *Diabetes Care.* 1990, 13: 9-19
- Janson J., Soeller W.C., Roche P.C., Nelson R.T., Torchia A.J., Kreutter D.K., Butler P.C. Spontaneous diabetes mellitus in transgenic mice expressing human islets amyloid polypeptide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1966, 9 (93): 7283-8
- Jéquier E. Leptin signalling, adiposity, and energy balance. *Ann N.Y. Acad Sci.* 2002, 967: 379-88
- Jeszka J. Energia. Żywnienie Człowieka. Podstawy nauki o żywieniu człowieka. (J. Gawęcki, L. Hryniewiecki, red.) PWN, Warszawa. 1998: 114-28
- Jones C.M.N.O., Pei D., Sturis J., Polonsky K.S., Chen Y.D.I., Reaven G.M. Identification of an age related defect in glucose-stimulated insulin secretion in non-diabetic women. *Endocrinol & Metab.* 1997, 4: 193-200
- Jorgensen J.O., Vahl N., Dall R., Christiansen J.S. Resting metabolic rate in healthy adult: relation to growth hormone status and leptin level. *Metabolism.* 1998, 47: 1134-9
- Jung R.T., Shetty P.S., James W.P., Barrand M.A., Callingham B.A. Reduced thermogenesis in obesity. *Nature (London).* 1979; 279: 322-3
- Jung R.T., Campbell R.G., James W.P.T., Callingham E. Altered hypothalamic and sympathetic responses to hypoglycaemia in familial obesity. *Lancet.* 1982, 2: 1043-6
- Kabadi U.M. Glycolysation of proteins: lack of influence of ageing. *Diabetes Care.* 1988, 11: 429-32
- Kahn S., Larson V., Beard J. Effect of exercise on insulin action, glucose tolerance, and insulin secretion in aging. *Am J Physiol.* 1990, 258: E937-43.
- Kaplan M.L., Leveille G.A. Calorigenic response in obese and non obese women. *Am J Nutr.* 1976, 29: 1108-13
- Kaplan N.M. The deadly quartet- upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med.* 1989, 149: 1514-20
- Katch V.L., Moorhead C.P., Becque M.D., Rocchini A.P. Reduced short-term thermic effects of a meal in obese adolescent girls. *Eur J Appl Physiol.* 1992, 65: 535-40
- Keller J.S. Zarys bioenergetyki człowieka. Homeostaza organizmu dorosłego. Wydawnictwa SGGW, Warszawa. 1996.
- Kelley D.E., Mitrakou A., Marsh H., Schwenk F., Benn J., Sonnenberg G., Arcangeli M., Aoki T., Sorensen J., Berger M. Skeletal muscle glycolysis, oxidation, and storage of an oral glucose load. *J Clin Invest.* 1988, 81: 1563-71
- Kelley D.E., Goodpaster B.H. Effect of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. *Med Sci Sports Exerc.* 1999, 31 (11 suppl): S19-23

- Kerckhoffs D.A., Blaak E.E., Van Baak M.A., Saris W.H. Effect of aging on beta-adrenergically mediated thermogenesis in men. *Am J Physiol.* 1998, 274 (6 Pt 1): E1075-9
- Kilpatrick E.S., Dominiczak M.H., Small M. The effects of aging on glycation and the interpretation of glycemic control in Type2 diabetes. *Q J Med.* 1996, 89: 307-12
- Kim H.K., Yamatodani A., Imamura K., Noguchi T., Tanaka T., The role of autonomic nervous system in the thermic effects of protein and carbohydrate in rats. *J Nutr Sci Vitaminol.* 1994, 40; 523-34
- Kinalska I. Mediators insulinooporności. *Mat. IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Otyłości i Przemiany Materii.* Kraków, 8-10 listopad, 2002: 8-9
- Kjaer M. Adrenal medulla and exercise training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998, 77: 195-9
- Klausen B., Toubro S., Astrup A. Age and sex effects on energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 1997, 65 (4): 895-907
- Klein S., Goran M. Energy metabolism in response to overfeeding in young adult men. *Metabolism.* 1993, 42: 1201-5
- Kohrt W.M., Kirwan J.P., Staten M.A. Bournay R.E., King D.S., Holloszy J.D. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes.* 1993, 42: 273-81
- Krotkiewski M., Tross L., Björntop P., Holm G. The effect of very-low calorie diet with and without chronic exercise on thyroid and sex hormones, plasma proteins, oxygen uptake, insulin and C-peptide concentrations in obese women. *Int J Obesity.* 1981, 5: 281-93
- Laciejewska A. Wpływ wielkości, ilości i składu posiłków na termogenezę indukowaną pożywieniem u ludzi. Praca doktorska. SGGW, Warszawa, 2000: 10
- Landsberg L. Insulin resistance, energy balance and sympathetic nervous system activity. *Clin Exp Hypertens.* 1990, 12 (5): 817-30
- Laville M., Cornu C., Normand S., Mithieux G., Beylot M., Riou J.P. Decreased glucose-induced thermogenesis at the onset of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1993, 57 (6): 851-6
- Lebenstedt M., Platte P., Pirke K.M. Reduced resting metabolic rate in athletes with menstrual disorders. *Med. Sci Sport Exerc.* 1999, 31 (9): 1250-6
- Leblanc J., Labrie A. A possible role for palatability of food in diet-induced thermogenesis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997, 21 (12): 1100-3
- Lemieux S., Prud'homme D., Nadeau A., Tremblay A., Bouchard C., Despres J.P. Seven year changes in body fat and visceral adipose tissue in women. *Diabetes Care.* 1996, 19: 983-91
- Lennon D., Nagle F., Stratman F., Shrago E., Dennis S. Diet and exercise training effects on resting metabolic rate. *Int J Obes.* 1985, 9 (1): 39-47
- Lewiński A. Ocena czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki. W: Diagnostyka czynnościowa człowieka. Fizjologia Stosowana (W.Z.Traczyk, red.) PZWL, Warszawa; 1999, 368-80
- Lopez P., Ledoux M., Garrel D.R. Increased thermogenic response to food and fat oxidation in female athletes: relationship with  $VO_{2max}$ . *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000, 279 (3): E601-7



- Magnusson I., Rothman D.L., Jucker B., Cline G.W., Shullman R.G., Shulmann G.I. Liver glycogen turnover in fed and fasted humans. *Am J Physiol.* 1994, 266: E796-803
- Maneatis T., Condie R., Reaven G.M. Effect of age on plasma glucose and insulin responses to a text meal. *J Am Geriatr Soc.* 1982, 30: 178-182
- Mansell P.I., Fellows I.W., Macdonald I.A. Enhanced thermogenic response to epinephrine after 48 hr starvation in humans. *Am J Physiol.* 1990, 258: R87-93
- Mathias V.J., da Costa D.F., McIntosh C.M., Fosbraey P., Bannister R., Wood S.M., Bloom S.R., Christmansen N.J. Differential blood pressure and hormonal effects after glucose nad xylose ingestion in chronic autonomic failure. *Clin. Sci (London)*, 1989, 77 (1): 85-92
- Matsuo T., Saitoh S., Suzuki M. Resting metabolic rate and diet – induced thermogenesis during each phase of the menstrual cycle in healthy young women. *J Clin Biochem Nutr.* 1998, 25: 97-107
- Mazzeo R.S., Rajkumar C., Jennings G., Esler M. Norepinephrine spillover at rest and during submaximal exercise in young and old subjects. *J Appl Physiol.* 1997, 82: 1869-74
- McCarter R.J.M. Energy utilization. *Handbook of Physiology. Aging.* University press, Oxford. 1995: 95-118
- McGandy R.B., Barrows C.H. Jr., Spanias A., Meredith A., Stone J.L., Norris A.N. Nutrient intakes and an energy expenditure in men of different ages. *J Gerontol.* 1966, 21: 581-7
- Melanson K.J., Saltzman E., Vinken A.G., Russel R., Roberts S.B. The effects of age on postprandial thermogenesis at four graded energetic challenges: finding in young and older women. *J Geront A Biol Sci Med Sci.* 1998, 53 (6): B409-14
- Mertz W. Chromium in human nutrition. A review. *J Nutr.* 1993, 123: 626-33
- Minaker K.L., Rowe J.W., Tonino R., Pallotta J.A. Influence of age on clearance of insulin in man. *Diabetes.* 1982, 31 (10). 851-5
- Mitrakou A., Kelley D., Mookan M., Veneman T., Panburn T., Reilly J., Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 1992, 326: 22-9
- Miyoshi H., Shulman G.I., Peters F.J. Hormonal control of substrate cycling in humans. *J Clin Invest.* 1988, 81: 1545-55
- Molnar D., Schutz Y. The effect of obesity, age, puberty and gender on resting metabolic rate in children and adolescents. *Eur J Pediatric.* 1997, 156: 376-81
- Monroe M.B., Seals D.R., Shapiro L.F., Bell C, Johnson D, Parker Jones P. Direct evidence for tonic sympathetic support of resting metabolic rate in healthy adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001, 280 (5): E740-4
- Moon B., Kwan J.J., Duddy N., Sweeney G., Begun N: Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signalling and GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003, 285 (1): E106-15
- Morgan J.B., York D.A., Wasilewska A., Portman J.I. A study of the thermic response to a meal and to a sympathomimetic drug (ephedrine) in relation to energy balance. *Br J Nutr.* 1982, 47: 21-32
- Morgan J.B., York D.A. Thermic effect of feeding in relation to energy balance in elderly men. *Ann Nutr Metab.* 1983. 27: 71-7



- Morgan JB, York DA, Wilkin TJ. Influence of propranolol on the acute thermic effect of feeding in man. *Ann Nutr Metab.* 1986; 30(6): 386-92
- Muller D., Elahi D., Sorkin J. Muscle mass: Its measurement and influence on aging. The Baltimore Longitudinal Study on Aging. In: *Nutritional assessment of elderly population* (I. Rosenberg, red). New York, NY. Raven. 1995: 50-62
- Muller D.C., Elahi D., Tobin J.D., Andres R. Insulin response during oral glucose tolerance test: the role of age, sex, body fat and the pattern of fat distribution. *Aging (Milano).* 1996 a, 8 (1): 13-21
- Muller D.C., Elahi D., Tobin J.D., Andres R. The effect of age on insulin resistance and secretion: a review. *Seminars in Nephrology.* 1996 b, 16 (4): 289-98
- Müller M.J., von zur Mühlen A., Lautz H.U. Energy expenditure in children with type I diabetes. Evidence for increased thermogenesis. *Br Med J.* 1989, 299: 487-91
- Müller M.J., Acheson K.J., Piolino V., Jeanpretre N., Burger A.G., Jequier E. Thermic effect of epinephrine: a role for endogenous insulin. *Metabolism.* 1992, 41 (96): 582-7
- Myburgh K.H., Berman C., Novick I., Noakes T., Lambert E. Decreased resting metabolic rate in ballet dancers with menstrual irregularity. *Int J Sport Nutr.* 1999, 9 (3): 285-94
- Myllynen P., Koivisto V.A., Nikkila E.A. Glucose intolerance and insulin resistance accompany immobilization. *Acta Med. Scand.* 1987, 222: 75-81
- Nacht C.A.L., Vernet O., Ravussin E., Jequier A., Acheson K.J. Insulin, its role in the thermic effect of glucose. *J Clin Invest.* 1986, 77 (6): 1747-55
- Nacht C.A.L., Temler E., Chioloro R, Jequier E., Acheson K.J. Thermic effect of food: possible implications of parasympathetic nervous system *Am J Physiol.* 1987, 253: E:481-8
- Nair K.S., Webster J., Garrow J.S. Effect of impaired glucose tolerance and type II diabetes on resting metabolic rate and thermic glucose response to a glucose meal in obese women. *Metabolism.* 1986, 35 (7): 640-4
- Nair K.S. Hyperglucagonemia increases resting metabolic rate in men during insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987, 64: 896-901
- National Diabetes Data Group: Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes.* 1979, 28, 1039-57
- Nazar K., Kozłowski S., Kaciuba-Uściłko H. *Przemiana Materii. W: "Wprowadzenie do fizjologii klinicznej"* (S.Kozłowski, K. Nazar, red ). PZWL, Warszawa 1999: 37-168
- Neumarker K.J., Bettle N., Neumarker U., Bettle O. Age and gender related psychosiological characteristics of adolescent ballet dancers. *Psychopathology.* 2000, 33: 137-42
- Nijima A. Nervous mechanism in the regulation of blood sugar. *Arch Int Physiol Biochim.* 1989, 97: A37-49
- Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia.* 2000, 43 (5): 533-49
- O'Rahilly S., Turner R.C., Matthews D R. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin dependent diabetes. *N Engl J Med.* 1988, 318: 1225-30

- O'Shaughnessy I.M., Kasdorf G.M., Hoffmann R.G., Kalkhoff R.K. Does aging intensify the insulin resistance of human obesity? *J Clin Endocrinol Metab.* 1992, 74: 1075-81
- Obnaka M., Iwamoto M., Sakamoto S., Niwa Y., Matoba H., Nakayasu K., Nakaya Y. Does prolonged exercise alter diet-induced thermogenesis? *Ann Nutr Metab.* 1998, 42 (6): 311-8
- Oppert J.M., Dussault J.H., Tremblay A., Despres J.P., Theriault G., Bouchard C. Thyroid hormones and thyrotropin variations during long term overfeeding in identical twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, 79:547-53
- Owen O.E., Kavle E., Owen R.S. A reappraisal of caloric requirements in healthy women. *Am J Clin Nutr.* 1986, 44: 1-19
- Pacini G., Valerio A., Beccaro V.F., Nosadini R., Cobelli C., Crepaldi G. Insulin sensitivity and beta-cell responsivity are not decreased in elderly subjects with normal OGTT. *J Am Geriatr Soc.* 1988, 36: 317-23
- Pacini G., Beccaro V.F., Valerio A., Nosadini R., Crepaldi G. Reduced beta-cell secretion and insulin hepatic extraction in healthy elderly subjects. *J Am Geriatr Soc.* 1990, 39: 1283-9
- Paolisso G., Manzella D., Ferrara N., Gambardella A., Abate O., Tagliamonte M.R., De Lucia D., Furgi G., Picone C., Gentile S., Rengo F., Varricchio M. Glucose ingestion affects cardiac ANS in healthy subjects with different amounts of body fat. *Am J Physiol.* 1997, 273 (3Pt 1): E471-8
- Piolino V., Acheson K.J., Muller M.J., Jeanpretre N., Burger A.G., Jéquier E. Thermogenic effect of thyroid hormones: interactions with epinephrine and insulin. *Am J Physiol.* 1990, 259(3 Pt 1): E305-11
- Pittet P.H., Chappuis P.H., Acheson K.J. Thermic effect of glucose studied by direct and indirect calorimetry. *Br J Nutr.* 1976, 35: 281-92
- Poehlman E.T., Melby C.L., Badylak S.F. Resting metabolic rate and postprandial thermogenesis in highly trained and untrained males. *Am J Clin Nutr.* 1988, 47: 793-8
- Poehlman E.T., Horton E.S. Regulation of energy expenditure in aging humans. *Ann Rev Nutr.* 1990, 10: 255-75
- Poehlman E.T., Viers H.F., Detzer M. Influence of physical activity and dietary restraint on resting energy expenditure in young nonobese females. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991, 69 (3): 320-6
- Poehlman E.T., Berke E.M., Gardner A.W., Joseph J.R., Katzman-Rooks S.M., Goran M.I. Influence of aerobic capacity, body composition and thyroid hormones on the age-related decline in resting metabolic rate. *Metabolism.* 1992, 41: 915-921
- Polansky K.S., Given B.D., Van Counter F. Twenty four hour profiles and pulsative patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest.* 1988, 81: 422-48
- Randin J.P., Schutz Y., Scazziga B., Lemarchand-Beraud T., Felber J.P., Jequier E. Unaltered glucose-induced thermogenesis in Grave's disease. *Am J Clin Nutr.* 1986, 43: 738-44
- Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963, 1: 785-9
- Rao G. Insulin resistance syndrom. *Am Fam Physician.* 2001, 63 (6) 1159-63
- Ravussin E, Bogardus C. Thermogenic response to insulin and glucose infusions in man: a

- model to evaluate the different components of the thermic effect of carbohydrate. *Life Sciences*. 1982, 31: 2011-8
- Ravussin E., Burnard B., Schutz V., Jequier E. Twenty four hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moderately obese and control subjects. *Am J Clin Nutr*. 1982, 35: 566-73
- Ravussin E., Bogardus C., Schwartz R., Robbins D.C., Wolfe R.R., Horton E.S., Danforth E. Jr. Thermic effect of infused glucose and insulin in man. *J Clin Invest*. 1983, 72, 893-902
- Ravussin E., Acheson K.J., Vernet O., Danforth E., Jequier E. Evidence that insulin resistance is responsible for the decreased thermic effect of glucose in human obesity. *J Clin Invest*. 1985 a, 76: 1268-73
- Ravussin E., Burnard B., Schutz V., Jequier E. Energy expenditure before and during energy restriction in obese patients. *Am J Clin Nutr*. 1985 b, 41: 753-79
- Ravussin E., Swinburn B.A. Energy metabolism. *Obesity: theory and therapy*. (A.J. Stunkard, T.A. Wadden, red). Raven Press, New York. 1993, 97-122
- Reaven G.M., Reaven E.P. Age, glucose intolerance and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 1985, 33: 286-90
- Reaven G.M. Banting lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988, 37: 1595-1607
- Reaven G.M. Age and glucose intolerance. *Diabetes Care*. 2003, 26: 539-40
- Roberts S.B., Nicholson M., Taten M., Dallal G.E., Sawaya A.L., Heyman M.B., Fuss P., Greenberg A.S. Relationship between circulating leptin and energy expenditure in adult men and women aged 18 years to 81 years. *Obes Res*. 1997, 5: 459-63
- Robson J.R., Oexman M.J., Coale M.S., Bradham G.B. Metabolic responses to food. *Lancet*. 1977, 2: 1367
- Roden M., Price T.B., Perseghin G., Peteresen K.F., Rothman D.L., Cline G.W., Shulman G. Mechanism of free fatty acid induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest*. 1996, 15: 97 (12): 2859-65
- Rodriguez B.L., Curb J.D., Burchfield C.M., Huang B., Sharp D.S., Lu G.Y., Fujimoto W., Yano K. Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease risk factors profiles in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care*. 1996, 19 (6): 587-90
- Rosenthal M., Doberne L., Greenfield M.S., Widstrom A., Reaven G.M. Effect of age on glucose tolerance, insulin secretion and in vivo insulin action. *J Am Geriatr Soc*. 1981, 30: 562-567
- Rossetti L. Glucose toxicity: the implications of hyperglycemia in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Clin Invest Med*. 1995, 18: 255-60
- Rothwell N.J., Stock M.J. Insulin and thermogenesis. *Int. J Obes*. 1988, 12 (2): 93-102
- Rowe J.W., Minaker K.L., Palotta J.A., Flier J.S. Characterisation of insulin resistance of aging. *J Clin Invest*. 1983, 71: 1581-7
- Scafi L., Coltorti A., Contaldo F. Postprandial thermogenesis in lean and obese subjects after meals supplemented with medium-chain and long-chain triglycerides. *Am J Clin Nutr*. 1991, 53: 1130-3



- Scheidegger K., Robbins D.C., Danforth E. Jr. Effect of chronic beta receptor stimulation on glucose metabolism. *Diabetes*. 1984, 33: 1144-9
- Schneeberger D., Tappy L., Temler E., Jéquier E. Effect of muscarinic blockade on insulin secretion and on glucose-induced thermogenesis in lean and obese human subjects. *Eur J Clin Invest*. 1991, 21 (6): 608-15
- Schroder H.J., Power G.G. Engine and radiator: fetal and placental interactions for heat dissipation. *Exp Physiol*. 1997, 82: 403-14
- Schutz Y., Golay A., Felber J.P., Jéquier E. Decreased glucose-induced thermogenesis after weight reduction weight loss in obese subjects: a predisposing factor for the relapse of obesity? *Am J Clin Nutr*. 1984 a, 39 (3): 380-7
- Schutz Y., Bessard T., Jequier E. Diet-induced thermogenesis measured over a whole day in obese and nonobese women. *Am J Clin Nutr*. 1984 b, 40: 542-552
- Schutz Y., Acheson K.J., Jéquier E. Twenty-four-hour energy expenditure and thermogenesis: response to progressive carbohydrate overfeeding in man. *Int J Obes*. 1985, 9 (Suppl. 2): 111-4
- Schutz Y., Bessard T., Jequier E. Exercise and postprandial thermogenesis in obese women before and after weight loss. *Am J Clin Nutr*. 1987, 45:1124-32
- Schwartz R.S., Halter J.B., Bierman E.L. Reduced thermic effect of feeding in obesity. Role of norepinephrine. *Metabolism*. 1983, 32: 114-7
- Schwartz R.S., Ravussin E., Massari M., O'Connell M., Robbins D.C. The thermic effect of carbohydrate versus fat feeding in man. *Metabolism*. 1985, 34 (3): 285-89
- Schwartz R.S., Jeager L.F., Veith R.C. The thermic effect of feeding in older men: the importance of the sympathetic nervous system. *Metabolism*. 1990, 39 (7): 733-7
- Seals D.R., Hagberg J.M., Allen W.K., Hurley B.F., Dalsky G.P., Ehsani A.A., Holloszy J.O. Glucose tolerance in young and older athletes and sedentary men. *JAP*. 1984, 56 (6). 1521-25
- Seals D.R., Esler M.D. Human ageing and the sympathoadrenal system. *J Physiol*. 2000, 1: 528 (Pt3): 407-17
- Seaton T., Welle S., Alex S., Lilavivat U., Campbell R.. The effect of adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis. *Metabolism*. 1984, 33: 415-9
- Segal K.R., Gutin B. Thermic effect of food and exercise in lean and obese women. *Metabolism*. 1983; 32: 581-9
- Segal K.R., Presta E., Gutin B. Thermic effect of food during graded exercise in normal weight and obese men. *Am J Clin Nutr*. 1984; 40: 995-1000
- Segal K.R., Gutin B., Nyman A.M., Pi-Sunyer F.X. Thermic effect of food at rest, during exercise and after exercise in lean and obese men of similar body weight. *J Clin Invest*. 1985, 76: 1107-12
- Segal K.R., Gutin B., Albu J., Nyman A.M., Pi-Sunyer F.X. Thermic effect of food and exercise in lean and obese men of similar body weight. *Am J Physiol*. 1987, 252: E110-17
- Segal K.R., Edano A., Blando L., Pi-Sunyer F.X. Comparison of thermic effect of constant and relative caloric loads in lean and obese men. *Am J Clin Nutr*. 1990 a, 51 (1): 14-21

- Segal K.R., Edano A., Thomas M.B. Thermic effect of meal over 3 and 6 hours in lean and obese men. *Metabolism*. 1990 b, 39 (9): 985-92
- Segal K.R., Chun A., Coronel P., Valdez V. Effects of exercise mode and intensity on postprandial thermogenesis in lean and obese men. *JAP*. 1992 a, 72: 1754-63.
- Segal K.R., Blando L., Ginsberg-Fellner F., Edano A. Postprandial thermogenesis at rest and postexercise before and after physical training in lean, obese, and mildly diabetic men. *Metabolism*. 1992 b, 41 (8): 868-78
- Segal K.R., Albu J., Chun A. Independent effects of obesity and insulin resistance on postprandial thermogenesis in men. *J Clin Invest*. 1992 c, 89: 824-33
- Seidell J.C., Bjorntorp P., Sjostrom L., Kvist H., Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels but negatively with testosterone levels. *Metabolism*. 1990, 39: 897-901
- Selberg O., Schlaak S., Balks H.J., von zur Muhlen A., Muller M.J. Thermogenic effect of adrenaline: interaction with insulin. *Eur J Appl Physiol*. 1991, 63 (6): 417-23
- Sharief N.N., Macdonald I. Differences in dietary-induced thermogenesis with various carbohydrates in normal and overweight men. *Am J Clin Nutr*. 1982, 35: 267-72
- Shaw J.E., Zimmet P.Z., Hodge A.M., de Courten M., Dowse G.K., Chitson P., Tuomilehto J., Alberti K.G. Impaired fasting glucose: how low should it go. *Diabetes Care*. 2000, 23 (1): 34-9
- Shetty P.S., Jung R.T., James W.P.T., Barrand B.A., Callingham B.A. Postprandial thermogenesis in obesity. *Clin Sci*. 1981; 60: 519-25
- Shimokata H., Tobin J.D., Muller D.C., Elahi D., Coon P.J., Andres R. Studies in the distribution of body fat: I. Effects of age, sex, and obesity. *J Gerontol*. 1989 a, 44:66-73
- Shimokata H., Tobin J.D., Muller D.C., Elahi D., Coon P.J., Andres R., Studies in the distribution of body fat. II. Longitudinal effects of change in weight. *Review Int J Obes*. 1989 b, 13(4):455-64
- Shimokata H., Muller D.C., Fleg J.L., Sorkin J., Ziemba A.W., Andres R. Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes*. 1991, 40 (1): 44-51
- Silver A.J., Guille C.P., Kahl M.J., Morley J.E. Effect of aging on body fat. *J Am Geriatr Soc*. 1993, 4: 211-3
- Simon D., Senen C., Garnier P., Saint-Pacal M., Papoz L. Epidemiological features of glycated haemoglobin A<sub>1c</sub>- distribution in a healthy population. *The Telecom Study. Diabetologia*. 1989, 32: 864-9
- Simonsen L., Bulow J., Madsen J., Christensen N.J. Thermogenic response to epinephrine in the forearm and abdominal subcutaneous adipose tissue. *Am J Physiol*. 1992, 263 (5 Pt 1): E850-5
- Simonsen L., Stallknecht B., Bulow J. Contribution of skeletal muscle and adipose tissue to adrenaline-induced thermogenesis in men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993, 17 (Suppl 3): S47-51
- Simonson D.C., Tappy L., Jéquier E., Felber J.P., DeFronzo R.A. Normalization of carbohydrate- induced thermogenesis by fructose in insulin-resistant states. *Am J Physiol*. 1988, 254: E201-7



- Sims E.A.H., Danforth E. Jr. Expenditure and storage of energy in man. *J Clin Invest.* 1987, 79: 1019-25
- Sjöstrom L., Schutz Y., Gudinchet F., Hegnell L., Pittet P.G., Jequier E. Epinephrine sensitivity with respect to metabolic rate and other variables in women. *Am J Physiol.* 1983, 245 (5 Pt 1): E431-42
- Smith C.P., Archibald H.R., Thomas J.M., Tarn A.C., Williams A.J. Gale E.A., Savage M.O. Basal and stimulated insulin levels rise with advancing puberty. *Clin Endocrinol. (Oxford).* 1988; 28 (1): 7-14
- Smorawiński J., Kaciuba-Uściłko H., Nazar K., Kubala P., Kamińska E., Ziemba A.W., Adrian J., Greenleaf J.E. Effect of three-day bed rest on metabolic, hormonal and circulatory responses to an oral glucose load in endurance or strength trained athletes and untrained subjects. *J Physiol Pharmacol.* 2000, 51 (2): 279-89
- Soares M.J., Piers L.S., O'Dea K., Collier G.R. Plasma leptin concentrations, basal metabolic rates and respiratory quotients in young and older adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24: 1592-9
- Solomon S.J., Kurzer M.S., Colloway D.H. Menstrual cycle and basal metabolic rate in women. *Am J Clin Nutr.* 1982; 36: 611-6
- Sparti A., DeLany J.P., de la Bretonne J.A., Sander G.E., Bray G.A. Relationship between resting metabolic rate and the composition of the fat-free mass. *Metabolism.* 1997, 46 (10): 1225-30
- Stagner J.I., Samols E. The vascular order of islet cellular perfusion in the human pancreas. *Diabetes.* 1992; 1992: 41:93-7
- Stout R.W. Glucose tolerance and ageing. *J R Soc Med.* 1994, 87: 608-9
- Sun J.H., See L.C., Hsu W.C., Tsai Lin J.D. Hyperinsulinemia and insulin resistance related metabolic syndrome. *Chang Gung Med J.* 2001, 24 (1): 11-8
- Svobodova J., Haluzik M., Rosicka M., Nedvidkova J., Kontrlikova E., Karbt J. Relation of serum leptin levels and regulation of resting energy expenditure. *Vnitr Lek.* 1999; 45: 703-7
- Swaminathan R., King R.F., Holmfield J., Siwek R.A., Baker M., Wales J.K. Thermic effect of feeding carbohydrate, fat, protein and mixed meal in lean and obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 1985, 42: 177: 81
- Swinburn B., Ravussin E. Energy balance or fat balance. *Am J Clin Nutr.* 1993, 57 (5 Suppl): 766S-770S, discussion 770S- 71
- Swift R.W. Relative dynamic effects of high versus low protein diets of equal caloric content. Pennsylvania State University. Publ. 232, 1957
- Tagliaferro A.R., Kertzer R., Davis J.R., Janson C., Tse S.K. Effects of exercise training on the thermic effect of food and body fatness of adult women. *Physiol Behav.* 1986, 38 (5): 703-10
- Tappy L., Felber J.P., Jequier E. Energy and substrate metabolism in obesity and postobese state. *Diabetes Care.* 1991, 14: 1180-8
- Tappy L., Jequier E. Fructose and dietary thermogenesis. *Am J Clin Nutr.* 1993, 58 (5 Suppl): 766S-770



- Tappy L., Jequier E., Achesson K. Thermic effect of infused amino acids in healthy humans and in subjects with insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 1993, 57: 912-6
- Thissen J.P., Underwood L.E., Ketelslegers J.M. Regulation of insulin like growth factor-I in starvation and injury. *Nutr Rev.* 1999, 57: 167-76
- Thorin D., Golay A., Simonson D.C., Jequier E., Felber J.P., DeFronzo R.A. The effect of selective beta adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis in man. *Metabolism.* 1986, 35 (6): 524-8
- Thorne A., Wahren J. Beta-adrenergic blockade does not influence the thermogenic response to a meal in man. *Clin Physiol.* 1989, 9: 321-32
- Thorne A., Naslund I., Wahren J. Meal-induced thermogenesis in previously obese patients. *Clin Physiol.* 1990 a, 10: 99-109
- Thorne A., Wahren J. Diminished meal-induced thermogenesis in elderly man. *Clin Physiol.* 1990 b, 10 (5): 427-37
- Tounian P., Girardet J.P., Carlier L., Frelut M.L., Veiberg F., Fontaine J.L. Resting energy expenditure and food-induced thermogenesis in postmenopausal women. *J Ped Gast Nutr.* 1993, 16: 451-7
- Tremblay A., Cote J., LeBlanc J. Diminished dietary thermogenesis in exercise-trained human subjects. *Eur J Appl Physiol.* 1983, 52: 1-4
- Tuominen J.A., Ebeling P., Heiman M.L., Stephens T., Koivisto V.A. Leptin and thermogenesis in humans. *Acta Physiol Scand.* 1997, 160: 83-7
- Tzankoff S., Norris A.H. Effect of muscle mass decrease on age-related BMR changes. *JAP.* 1977, 43 (6): 1001-6
- Tzankoff S., Norris A.H. Longitudinal changes in basal metabolism in man. *JAP.* 1978, 45 (4): 536-9
- Vague P., Moulin J.P. The defective glucose sensitivity of the  $\beta$  cell non insulin dependent diabetes. Improvement after twenty hours on normoglycemia. *Metabolism.* 1982, 31: 139-42
- Valensi P., Lormeau B., Dabbech M., Miossec P., Paries J., Dauchy F., Attali J.R. Glucose-induced thermogenesis, inhibition of lipid oxidation rate and autonomic dysfunction in non-diabetic obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998, 22 (6): 494-9
- Van Gaal L.F., Vanuytsel J.L., Vansant G.A., De Leeuw I.H. Sex hormones, body fat distribution, resting metabolic rate and glucose-induced thermogenesis in premenopausal obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994, 18(5):333-8.
- Van Gaal L., Mertens I., Vansant G., De Leeuw I. Carbohydrate-induced thermogenesis in obese women. Effect of insulin and catecholamines. *J Endocrinol Invest.* 1999, 22: 109-14
- Van Pelt R.E., Jones P.P., Davy K.P., Desouza C.A., Tanaka H., Davy B.M., Seals D.R. Regular exercise and the age-related decline in resting metabolic rate in women. *J Clin Endocrinol & Metab.* 1997, 82 (10): 3208-12
- Vansant G., Van Gaal L., Van Acker K., De Leeuw I. Importance of glucagon as a determinant of resting metabolic rate and glucose-induced thermogenesis in obese women. *Metabolism.* 1991, 40 (7): 672-5

- Vansant G., Van Gaal L., De Leeuw I. Impact of obesity on resting metabolic rate and glucose-induced thermogenesis in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992, 16 (10): 817-23
- Velle S.L., Amatruda M., Forbes G.B., Loockwood D.A. Resting metabolic rates in obese women after rapid weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984, 59: 41-4
- Vernet O., A. Christin L., Schutz Y., Danforth Jr E., Jequier E. Enteral versus parental nutrition. Comparison of energy metabolism in lean and moderately obese women. *Am J Clin Nutr.* 1986, 43: 194-209
- Vernet O., Nacht C., A.L., Schutz Y., Danforth Jr E., Jequier E.  $\beta$ -adrenergic blockade and intravenous nutrient-induced thermogenesis in lean and obese women. *Am J Physiol.* 1987, 253: E65-71
- Visser M., Deurenberg P., van Staveren W.A., Hautvast J.G. Resting metabolic rate and diet-induced thermogenesis in young and elderly subjects: relationship with body composition, fat distribution, and physical activity level. *Am J Clin Nutr.* 1995, 61 (4): 722-8
- Wahl P.W., Savage P.J., Psaty B.M., Orhard T.J., Robbins J.A., Tracy R.P. Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet.* 1998, 352: 1012-5
- Wang J.T., Ho L.T., Tung K.T., Wang L.M., Chen Y-Do, Reaven G.M. Effect of habitual physical activity on age-related glucose intolerance. *J Am Geriatr Soc.* 1989, 37: 203-9
- Wauters M., Considine R.V., Chagnon M., Mertens I., Rankinen T., Bouchard C., Van Gaal L.F. Leptin levels, leptin receptor gene polymorphisms, and energy metabolism in women. *Obe Res.* 2002, 10: 394-400
- Webber J., Donaldson M., Allison S.P., Noomi K., Fukagawa N.K., Macdonald I.A. The effect of weight loss in obese subjects on the thermogenic, metabolic and haemodynamic responses to the glucose clamp. *Int J Obese Relat Metab Disord.* 1994, 18 (11): 725-30.
- Webber J., Taylor J., Greathead H., Dawson J., Buttery P.J., Macdonald I.A. A comparison of the thermogenic, metabolic and haemodynamic responses to infused adrenaline in lean and obese subjects. *Int J Obese Relat Metab Disord.* 1994, 18 (11): 717-24
- Webber J., Macdonald I.A. Signalling in body weight homeostasis: neuroendocrine afferent signals. *Proc Nutr Soc.* 2000, 59: 397-400
- Welch S., Gebhart S.S.P., Bergman R.N., Phillips L.S. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990, 71: 1508-18
- Welle S., Lilavivat U., Campbell R.G. Thermic effect of feeding in man: increased plasma norepinephrine levels following glucose but not protein or fat consumption. *Metabolism.* 1981, 30 (10): 953-8
- Welle S.L., Campbell R.G. Normal thermic effect of glucose in obese women. *Am J Clin Nutr.* 1983 a, 37: 87-92
- Welle S., Campbell R.G. Stimulation of thermogenesis by carbohydrate overfeeding. Evidence against sympathetic nervous system mediation. *J Clin Invest.* 1983 b, 71 (4): 916-25
- Welle S.L., Seaton T, Campbell R.G. Some metabolic effects of overeating in men. *Am J Clin Nutr.* 1986, 44: 718-24



- Weststrate J.A. Resting metabolic rate and diet-induced thermogenesis: studies in humans on individual differences and on the impact of nutritional and non nutritional factors. Praca doktorska. Agricultural University, Wageningen. 1989.
- Weyer C., Bogardus C., Pratley RE. Metabolic factors contributing to increased resting metabolic rate and decreased insulin-induced thermogenesis during the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999, 48 (8): 1607-14
- Wiener K., Roberts N.B. Age does not influence of Hb A<sub>1c</sub> in normal subjects. *Q J Med*. 1999, 92: 169-73
- Wilmore J.H., Stanforth PR., Hudspeth L.A., Gagnon J., Daw E.W., Leon A.S., Rao D.C., Skinner J.S., Bouchard C. Alterations in resting metabolic rate as a consequence of 20 week endurance training: the HERITAGE Family Study. *Am J Clin Nutr*. 1998, 68 (1): 66-71
- Wilson M.M., Morley J.E. Invited review: Aging and energy balance. *JAP*. 2003, 95 (4): 1728-36
- Woo R., Daniels-Kush R., Horton E.S. Regulation of energy balance. *Ann Rev Nutr*. 1985, 5: 411-33
- Woerle H.J., Meyer C., Dostou J.M., Gosmanov N.R., Islam N., Popa E., Wittlin S.D., Welle S.L. Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003, 284 (4): E716-25
- WHO. WHO Expert Committee on diabetes mellitus. Second report. (Tech Rep Serve no 646), Geneva, WHO, 1980
- Yates A.P., Laing I. Age-related increase in haemoglobin A<sub>1c</sub> and fasting plasma glucose is accompanied by a decrease in  $\beta$ - cell function without change in insulin sensitivity: evidence from a cross sectional study of hospital personnel. *Diabetes U.K. Diabetic Medicine*. 2002, 19: 254-8
- Yeni-Komshian H., Carantoni M., Abbasi F., Reaven G.M. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*. 2000, 23, 61 (2): 171-5
- Yki-Jarvinen H., Kivuluoto T., Nikkila E. Insulin binding and action in adipocytes in vitro in relation to insulin action in vivo in young and middle-aged subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986, 113: 88-92
- Young J.B., MacDonald I.A. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since. 1980. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992, 16: 959-67
- Young J.B., Rosa R.M., Landsberg M. Dissociation of sympathetic nervous system and adrenal medullary responses. *Am J Physiol*. 1984, 247 (Pt1): E 35-40
- Zahorska-Markiewicz B. Thermic effect of food and exercise in obesity. *Eur J Appl Physiol*. 1980 a, 44, 231-35
- Zahorska-Markiewicz B. Energy expenditure in obese women on a reducing diet. *Acta Physiol Pol*. 1981, 32 (1). 99-103
- Zavaroni I., Dall'Anglio E., Bruschi F., Bonora E., Alpi O., Pezzarossa A., Buttrini U. Effect of age and environmental functions on glucose tolerance and insulin secretion in a worker population. *J Am Geriatr Soc*. 1986, 34: 271-5



Ziemlański Ś., Bułhak-Jachymczyk B., Budzyńska-Topolewska J., Panczenko-Kresowska B., Warnatowicz M. Normy żywieniowe dla ludności w Polsce (energia, białko, tłuszcz, witaminy i składniki mineralne). 1998, 4, Nowa Medycyna

Ziemba A.W., Andres R., Fleg J.M., Muller D: Płeć, wiek, rozmieszczenie tkanki tłuszczowej i wydolność fizyczna a metaboliczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej. W: Medyczne Aspekty Sportu. Mat. z XXI Zjazdu Naukowego (J. Chmura, red). 1990 a, Jelenia Góra: 192-4

Ziemba A.W., Fleg J.M., Andres R. Interrelationships between age, obesity, patterns of fat distribution, physical fitness and metabolic risk factors for coronary artery disease. W: International Perspectives of exercise physiology. (K.Nazar, R.L. Terjung, H.Kaciuba-Uściłko, L. Budohoski, red.). Human Kinetics, Champaign Ill 1990 b, 196-8

Zwillich C., Martin B., Hofeldt A., Charles A., Subryan V., Burman K. Lack of effect of beta sympathetic blockade on the metabolic and respiratory responses to carbohydrate feeding. Metabolism. 1981, 30 (5) 451-6