

## 耐糖能異常者へのプログラムに基づく生活指導介入の 有用性についての検討

鳥取大学医学部統合内科医学講座病態情報内科学分野（主任 山本一博教授）

山 本 直 哉

### Examination about the importance of lifestyle intervention based on the program for patients with impaired glucose tolerance

Naoya YAMAMOTO

*Division of Endocrinology and Metabolism Department of Molecular Medicine and Therapeutics  
Faculty of Medicine, Tottori University 36-1 Nishi-machi, Yonago, Tottori, 683-8504, Japan*

#### ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the effect of lifestyle intervention in Japanese population with impaired glucose tolerance (IGT). We started the early detection and lifestyle intervention of the abnormal glucose tolerance persons in Kofu Town from 2005. We set up the standard and extracted the abnormal glucose tolerance persons. We performed OGTT in 2005 and 2009 to follow up the glucose tolerance. We adopted the lifestyle intervention program in the local public clinic. The program was constituted of the diet and exercise therapy. We divided 26 subjects into the intervention group (n=13) and the non-intervention group (n=13). The subjects were elderly (Age  $67.8 \pm 9.2$  years) and not so overweight (BMI  $24.1 \pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup>). In the intervention group, we observed the improvement in the blood glucose level at 30 min, 60 min after oral glucose loading and insulinogenic index value in 2009 compared with those in 2005. (insulinogenic index: intervention group;  $0.35 \pm 0.10$   $\mu$ U/ml/mg/dl to  $0.70 \pm 0.34$   $\mu$ U/ml/mg/dl ( $p=0.006$ ), non-intervention group;  $0.57 \pm 0.12$   $\mu$ U/ml/mg/dl to  $0.54 \pm 0.09$   $\mu$ U/ml/mg/dl ( $p=0.762$ )). Our results suggest that lifestyle intervention improves early phase insulin secretion in Japanese population with IGT. (Accepted on December 19, 2012)

**Key words :** insulinogenic index; Matsuda index; lifestyle intervention; Tottori-Kofu study

#### はじめに

現在、我が国では脳血管障害は増加の一途を辿っている。その原因として、糖尿病、高血圧、脂質異常、肥満など生活習慣病が関与する割合は高い。

鳥取県の山間地域に属する日野郡江府町は脳血管疾患死亡率が全国平均の約3倍（人口10万人対306.0人）の脳卒中多発地域であり、高額医療費指定地域となっている。今回、我々は脳血管障害の発症リスクとして耐糖能障害に着目し、2005年から鳥取県江府町において大学・行政・診療所の

連携のもとで耐糖能異常者の早期発見，生活指導介入を行う取り組み（鳥取・江府スタディ<sup>1)</sup>を開始した。

対象集団の特徴として，BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満症は少なく，年齢層は60歳代と高齢者が多い，農業に従事している方が多く，生活スタイルの特性として食塩・糖質・脂質摂取量が多く，特に冬場には豪雪となるため保存食として塩分を多量に使用する。また冬場は積雪のために外出をせずに屋内であまり動かずに過ごし，運動不足の方が多い。そのために冬季には食事・運動の両面が原因となり耐糖能が悪化してしまう方が多々認められる<sup>1)</sup>。一方，境界型耐糖能障害では食後高血糖となり，動脈硬化を進展させ脳卒中を発症する危険因子となる<sup>2,3)</sup>。そこで我々は，境界型耐糖能障害群に注目して75 g糖負荷試験(WHO; 1980)を行った。

境界型耐糖能障害の進展に先行するprimary defectはインスリン分泌障害であり<sup>4,5)</sup>，日本人は元来インスリン初期分泌が少ないために食後高血糖となりやすい。またインスリン初期分泌は遺伝的に決定されていると報告されている<sup>6)</sup>。境界型耐糖能障害群への介入試験として国内では久山町研究<sup>7,8,9,10)</sup>，国外ではDPP study<sup>11,12)</sup> (米国)，Da Quing study<sup>13,14)</sup> (中国)，Malmö study<sup>15,16)</sup> (スウェーデン)，DPS study<sup>17,18)</sup> (フィンランド)が行われている。久山町研究・DPP study・DPS studyでは生活介入の結果，体重が減少し，インスリン抵抗性が改善すると報告している。Da Quing studyでは，生活習慣介入により糖尿病への進行を低下させることを報告しているが，メカニズムに関しては結論できないとしている。一方，インスリン分泌に関してはDPP studyにて介入によりインスリン初期分泌の低下速度を遅らせると報告され，またMalmö studyでは生活習慣介入によりインスリン初期分泌を保持すると報告されている。しかし，生活習慣介入によりインスリン初期分泌が改善したとする報告は道下ら<sup>19)</sup>が行っている報告のみである。今回我々は，長期間の生活習慣の介入を行い，介入前後で糖負荷試験を施行して生活習慣介入の効果を検討したので報告する。

### 対象および方法

本研究はcase-control研究である。鳥取大学医

学部倫理委員会の審査にて許可を得た。

### 対象

まず我々は2005年に1次健診として鳥取県江府町住民に身長・体重計測，血圧測定，血液検査（血糖，HbA1c，中性脂肪，コレステロール値，肝機能，血算等）を行った。その中から糖代謝障害ハイリスク群を抽出して2次健診を行った。抽出基準は空腹時血糖100 mg/dl以上，また空腹時血糖100mg/dl未満のうちHbA1c 5.7%以上・BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上・中性脂肪 150mg/dl以上・高血圧治療中/血圧高値の方である。2次健診は75g経口糖負荷試験(75g OGTT)を行った。解析対象は，介入群13名(男性4名，女性9名)，非介入群 13名(男性5名，女性8名)であり，平均年齢は介入群67.5 ± 8.9歳，非介入群63.8 ± 12.0歳であった(表1)。

### 糖負荷試験

75 g経口糖負荷試験は0・30・60・120分の血糖値，インスリン値を測定した。2005年糖負荷試験を受けて追跡可能であった方に対して2009年度再調査(糖負荷試験)を行い，2005年度との比較を行なった。検査は2005年度・2009年度ともに秋季に施行した。

初期インスリン分泌能の指標としてinsulinogenic index<sup>20)</sup>，disposition index<sup>21)</sup>を採用した。insulinogenic index = (経口ブドウ糖負荷後30分インスリン値 - 経口ブドウ糖負荷前インスリン値) / (経口ブドウ糖負荷後30分血糖値 - 経口ブドウ糖負荷前血糖値)，disposition index = insulinogenic index × Matsuda index。またインスリン抵抗性の指標としてMatsuda index，HOMA-Rを採用した。Matsuda index<sup>22)</sup> = 10000 / ((経口ブドウ糖負荷前血糖値 × 経口ブドウ糖負荷前インスリン値) × (経口ブドウ糖負荷後0-120分の平均血糖値 × 経口ブドウ糖負荷後0-120分の平均インスリン値)<sup>0.5)</sup>，HOMA-R (Homeostasis model assessment of insulin resistance)<sup>23)</sup> = 空腹時血糖値 × 空腹時インスリン値 / 405

### 介入方法

糖負荷試験の結果により境界型耐糖能障害者を抽出し，町主催の動脈硬化予防教室，運動教室，医療機関受診(動脈硬化予防外来)を指導した。期間内の介入方法として，地域の診療所の生活指

表1 対象群の比較 (2005年度)

	Intervention	Non-intervention	p value
Number	13	13	
Male・Female (no.)	4・9	5・8	
Age (years)	67.5±8.9	63.8±12.0	N.S.
Weight (kg)	56.8±10.4	59.9±12.5	N.S.
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.1±3.6	24.5±3.5	N.S.
Fasting plasma glucose (mg/dl)	99.8±8.4	94.4±7.2	N.S.
Fasting serum insulin (μU/ml)	5.0±2.5	5.1±3.0	N.S.
Hemoglobin A1c (%)	5.6±0.3	5.7±0.4	N.S.
Serum total cholesterol (mg/dl)	206.7±31.5	209.1±30.1	N.S.
Serum triglycerides (mg/dl)	108.5±39.1	144.5±96.7	N.S.
Serum HDL cholesterol (mg/dl)	57.0±14.2	57.2±12.2	N.S.

表2 2005年度と2009年度との比較

	Intervention group (n=13)			Non-Intervention group (n=13)		
	2005	2009	p value	2005	2009	p value
plasma glucose 0min. in OGTT (mg/dl)	94.4±7.2	98.7±11.4	N.S.	99.8±8.4	96.8±11.6	N.S.
plasma glucose 30min. in OGTT (mg/dl)	192.1±20.2	160.5±21.4**	<0.001	174.5±23.9	169.2±27.0	N.S.
plasma glucose 60min. in OGTT (mg/dl)	210.8±32.2	156.5±42.5**	<0.001	190.8±24.1	187.2±36.1	N.S.
plasma glucose 120min. in OGTT (mg/dl)	167.5±21.5	148.2±37.0	N.S.	155.1±27.9	138.2±31.8	N.S.
plasma insulin 0min. in OGTT (μU/ml)	5.0±2.5	4.7±2.5	N.S.	5.1±3.0	5.7±3.8	N.S.
plasma insulin 30min. in OGTT (μU/ml)	34.3±23.2	42.5±25.8*	0.01	46.6±26.2	40.9±17.6	N.S.
plasma insulin 60min. in OGTT (μU/ml)	57.3±30.0	39.0±20.1*	0.024	65.2±60.8	66.3±48.7	N.S.
plasma insulin 120min. in OGTT (μU/ml)	59.3±31.9	45.6±23.6*	0.032	84.4±71.0	68.0±34.7	N.S.
Body weight	56.8±10.4	55.0±9.8*	0.046	58.2±11.4	58.2±13.3	N.S.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.1±3.6	23.4±3.5*	0.044	24.1±3.1	24.0±3.7	N.S.
HOMA-R	1.2±0.6	1.2±0.7	N.S.	1.2±0.8	1.4±1.1	N.S.
Matsuda index	6.1±2.5	7.6±2.8*	<0.05	6.2±3.0	6.8±4.4	N.S.
Insulinogenic index	0.35±0.10	0.70±0.34**	<0.001	0.57±0.12	0.54±0.09	N.S.
disposition index	2.0±1.6	5.3±5.3*	0.011	2.8±1.2	3.1±1.9	N.S.
Serum triglycerides (mg/dl)	100.6±47.1	91.7±34.3	N.S.	118.4±46.6	95.6±33.4	N.S.
Serum LDL-cholesterol (mg/dl)	128.6±34.6	101.9±31.0	N.S.	119.0±25.0	105.4±20.9	N.S.
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	57.6±15.4	55.3±14.9	N.S.	60.7±14.4	55.6±16.9	N.S.

\*\*p&lt;0.001, \*p&lt;0.05

導プログラム・動脈硬化予防外来と糖尿病教室での栄養・運動指導を行った。動脈硬化予防外来のプログラムの流れは図1.で示したようにまずは最初の3ヶ月間に生活習慣クリニカルパスに沿って指導を行った。生活習慣クリニカルパスの具体的な内容は図2.に示す。前段階としては対象者に同意を得た後、心電図・尿検査・動脈硬化度等の一般的な検査を行い、また糖代謝異常に関する知識の調査を行った。そしてその結果を受けて3回に分けて適宜メニューを組んで指導を行った。1回目・2回目と栄養指導を実施して適切な食事内容に関する指導と看護師による糖代謝異常に関

する説明を行った。3回目に全体の総括を行い、今後の方向性の確認を行った。3回ともに医師・看護師・栄養士がカンファレンスを適宜行い、情報の共有と教育内容に関して議論を行った。クリニカルパス終了後は引き続き3ヶ月毎に動脈硬化予防外来を実施し、糖尿病専門医が診察を行い、適切な介入がなされているか適宜確認を行った。また受診の際には保健師・看護師による詳細な問診を行い、生活内容の問題点の抽出に努めた。さらに動脈硬化予防外来の間には一般外来も受診させ構造化したプログラムを実行した。栄養指導では管理栄養士が28kcal/kgにカロリー制限を

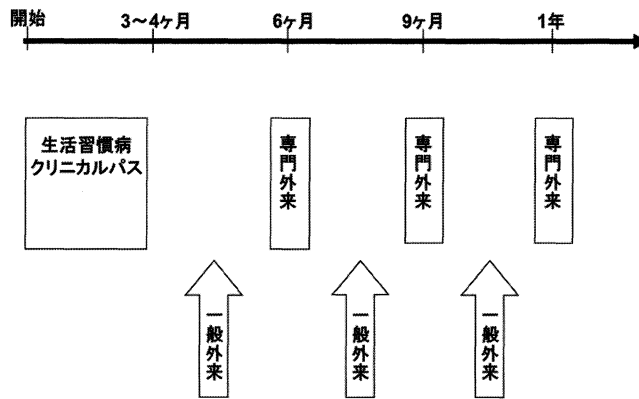


図1. パスプログラムの流れ

	前段階	1回目	2回目	3回目
患者目標	・教育導入に同意できる	・生活習慣の振り返りが出来る ・目標設定が出来る	・生活習慣の振り返りが出来る	・目標達成度
検査	・ECG, CVR-R <sup>a)</sup> ・尿中クレアチニン・アルブミン ・胸部X線検査 ・PWV検査 <sup>b)</sup>	・採血 (随時血糖, HbA1c) ・検尿	・採血 (随時血糖, HbA1c) ・検尿	・採血 (随時血糖, HbA1c) ・検尿
医師	・頸部血管エコーによるIMT測定 <sup>c)</sup> ・家庭血圧測定 ・24時間血圧	・診察 ・検査オーダー ・栄養指導の指示簿作成	・診察 ・検査オーダー	・診察 ・検査オーダー ・糖尿病外来終了後の指示
看護師	・教育バスの説明・同意を得る ・問診票の聞き取り ・計測 (身長, 腹囲) ・糖尿病手帳の記入 ・糖代謝異常に関する知識確認 ・生活上の問題点の抽出 ・食事診断票を渡す ・評価	・計測 (体重・体脂肪率) ・糖尿病手帳の記入 ・生活習慣指導 ・歩数計を渡す (2週間) ・評価	・計測 (体重・体脂肪率) ・糖尿病手帳の記入 ・生活習慣指導 ・評価	・計測 (体重・体脂肪率・腹囲) ・糖尿病手帳の記入 ・生活習慣指導 (自己目標を設定) ・評価 (検査データ, 重要項目確認) ・糖尿病予防会の紹介
栄養士		・目標づくり ・必要な食事単位に関して	・食事バランスに関して ・目標の見直し	・自己評価 ・目標の再検討
評価		・カンファレンス実施	・カンファレンス実施	・カンファレンス実施

- a) CVR-R:心拍変動係数 (coefficient of variation R-R interval)  
 b) PWV:脈波伝播速度 (pulse wave velocity)  
 c) IMT:内膜中膜複合体厚 (intima media thickness)

図2 生活習慣病クリニカルパス

行うことを指導した。運動療法の具体的な内容としては保健師が週2・3日, 1回30分から1時間の週500 kcal程度の運動を推奨した。生活習慣の遵守度については, 介入による生活習慣の変化を調べるために対象者にアンケートを実施して評価した。アンケート内容としては間食摂取の有無, 食事摂取量, 食事時刻, 甘いもの・塩分・脂肪摂取, 早食い習慣, 運動習慣について項目を設けて介入前後での変化を確認した。

## 統計

統計分析ツールとしてはSPSS statistics 17.0を使用した。統計学的評価はMann-WhitneyのU検定, およびPaired t検定を用いて $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。尚, HbA1c値はNGSP値で表記した。データの表記は平均値 $\pm$ 標準偏差にて示した。

## 結 果

我々はIGT群に対して、地域の診療所の外来プログラムと糖尿病教室にて生活習慣の改善を試みた(表2)。まずBMI・体重に関しては介入によって有意差を持って改善が認められた。脂質代謝に関しては介入により中性脂肪、LDL・HDLコレステロール値の有意な改善は認められなかった。

次に糖代謝の推移に関してであるが、4年後の75 g経口糖負荷試験の結果、介入群において負荷後30分・60分の血糖値の有意な改善、負荷後30分のインスリン値の有意な上昇が認められた。インスリン抵抗性を示すHOMA-Rに関しては介入群において改善は認められなかった。しかし、同じくインスリン抵抗性を示す指標であるMatsuda indexに関しては介入群にて有意な改善が認められた。またインスリン初期分泌の指標であるinsulinogenic index, disposition indexが介入群において有意に増加が認められた。

生活習慣の遵守度に関しては介入群においては甘いもの・カロリーを制限した割合が高く認められた(88.9% [8名/9名])。しかし、運動習慣に関しては介入により運動するようになった割合は少なかった(44.4% [4名/9名])。その他の項目に関しては満腹するまで食事をするのを控えた方、味付けを薄くした方、脂っこいものを控えるようにした方はいずれも44.4% [4名/9名]であり、ゆっくり時間をかけて食事をするようにした方は33.3% [3名/9名]であった。食事時刻に関しては介入前後で規則的なまま維持できた方が88.9% [8名/9名]と多かった。

## 考 察

今回、我々は耐糖能異常群に対して生活プログラムに基づいて生活介入を行った。

久山町研究・DPP study・DPS studyにて報告されているように、一般的に耐糖能異常群に生活介入を行うとインスリン抵抗性が改善する。今回の我々の研究では介入によりHOMA-Rは変化しなかった。一方でMatsuda indexは有意差をもって改善が認められた。後藤らも述べている<sup>7)</sup>が、全身のインスリン抵抗性の評価としてはMatsuda indexの方がHOMA-Rよりも優れていることが考えられる。HOMA-Rは空腹時血糖値と空腹時インスリン濃度の積である。空腹時血糖値・空腹時

インスリン濃度ともに肝臓での糖新生に関与する因子であり、HOMA-Rは肝臓でのインスリン抵抗性を示している。一方、Matsuda indexは、75 g糖負荷試験から得られた結果により算出されるために、肝臓と筋肉を合わせた体全体でのインスリン抵抗性を表していると考えられている。以上から、今回我々の介入により対象のインスリン抵抗性が改善したと考えられた。我々の対象群は、高齢者が多い・介入期間が長い・運動習慣改善が不十分であるという特徴があるが、基本的には今までの大規模研究を支持する結果となった。

一方、インスリン分泌に関しては、生活介入によりインスリン初期分泌の低下速度を遅延させる、あるいは保持すると、各々DPP study・Malmö studyにて報告されている。ただし、インスリン初期分泌が改善するという報告は極めて少なく、道下らの研究<sup>19)</sup>で報告されているのみである。今回の我々の介入調査にて、insulinogenic index<sup>20)</sup>という初期インスリン分泌能の指標が有意に改善が認められた。インスリン抵抗性の影響を除いた初期分泌の指標として利用されるdisposition indexも有意に改善していることから、介入によりインスリン初期分泌が改善したものと考えた。インスリン初期分泌改善に関して、道下らは運動介入のみによって改善が得られているが、我々は運動指導に加えて食事も指導を行った。その結果、運動習慣の改善は乏しかったが、甘いもの・カロリー制限を行った方が多く認められ、我々の結果は、この食習慣改善の影響が大きいと考えられる。道下らの研究と比較して、対象の年齢層や体格、介入期間が異なり、単純に比較することは難しく、インスリン初期分泌の改善をもたらす規定因子は、現時点では明らかではない。介入前の時点で、単純糖質過剰などの食習慣の乱れが、間接的にインスリン初期分泌を妨げていた可能性もある。

60歳台を中心とした高齢者で、平均BMI 25 kg/m<sup>2</sup>未満と著明な肥満を伴わない対象において、長期的な介入を行った研究は今までになく、生活習慣介入によりインスリン初期分泌を改善する可能性を示したことは意義深いと考えられる。

今回、4年という長期間の介入を通じて、インスリン感受性を改善し、インスリン初期分泌の改善を認めた。4年と介入期間は長いですが、専門外来のみならず一般外来にも1ヶ月毎に通院していた

だき、その間に栄養指導・運動指導を継続し、介入内容を維持出来たものと考えられる。食後高血糖、高インスリン血症、インスリン抵抗性は、動脈硬化を進展させることが報告されている<sup>2,3)</sup>。また、糖尿病初期にはインスリン初期分泌が低下することが指摘されている<sup>6)</sup>。介入によってインスリン初期分泌が改善したことは、糖尿病発症予防・脳卒中予防について新たな可能性を示すものであり、意義深いと考える。本研究の限界としては、対象が少数例であり、生活習慣の客観的分析に乏しいため、今後さらなる研究が必要と考える。

### 結 語

今回の長期間の生活習慣の介入によって、インスリン抵抗性とインスリン初期分泌の改善が認められた。特に生活習慣介入でインスリン初期分泌改善が認められた点は意義深い。

本研究をまとめるにあたり、適切にご指導・ご助力を頂いた鳥取大学医学部地域医療学講座教授 谷口晋一先生、ならびに、ご校閲いただいた鳥取大学医学部環境予防医学准教授 尾崎米厚先生、鳥取大学医学部統合内科医学病態情報内科学教授 山本一博先生に感謝いたします。

### 文 献

- 1) Ohkura T, Taniguchi S, Osaki Y. Lower fasting plasma glucose criteria and high triglycerides are effective for screening diabetes mellitus in the rural Japanese population: the Tottori-Kofu Study. *Rural and Remote Health* 2011; **11**: 1697.
- 2) DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all Causes and cardiovascular and noncardiovascular disease? *Diabetes Care* 2003; **26**: 688-696.
- 3) Nakagami T, DECODA Study Group. Hyperglycemia and mortality from all causes And from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004; **47**: 385-394.
- 4) 小坂樹徳. 臨床疫学からみた2型糖尿病の成因. *日本臨牀* 60. 2002. p. 423-467.
- 5) 小坂樹徳. 生活習慣介入による2型糖尿病の一次予防—そのあゆみと展望. *日本臨牀* 60. 2002. p. 52-99.
- 6) Kadowaki T, Yoshinaga H. Risk factors for the development of non-insulin dependent Diabetes mellitus (NIDDM) in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; **24**: 123-127.
- 7) Seiji G, Yasufumi D. Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Disease in a Japanese Community: the Hisayama Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2012; **19**: 1-9.
- 8) Yasufumi D, Toshiharu N. Impact of Glucose Tolerance Status on Development of Ischemic Stroke and Coronary Heart Disease in a General Japanese Population. *The Hisayama Study. Stroke* 2010; **41**: 203-209.
- 9) Doi Y, Ninomiya T, Hata J. Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: the Hisayama Study. *Stroke* 2009; **40**: 1187-1194.
- 10) Mukai N, Doi Y, Ninomiya T. Cut-off values of fasting and post-load plasma Glucose and HbA1c for predicting Type 2 diabetes in community-dwelling Japanese Subjects: the Hisayama Study. *Diabetic Medicine* 2012; **29**: 99-106.
- 11) The Diabetes Prevention Program Research Group. Role of Insulin Secretion and Sensitivity in the Evolution of Type 2 Diabetes in the Diabetes Prevention Program, Effects of Lifestyle Intervention and Metformin. *Diabetes* 2005; **54**: 2404-2414.
- 12) Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *the New England Journal of Medicine* 2002; **346**: 393-403.
- 13) Gong Q, Gregg E.W. Long-term effects of a randomized trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: The China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia*

- 2011; **54**: 300-307.
- 14) Guangwei L, Ping Z. The long-term effect of lifestyle interventions to Prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study:a 20-year follow-up study. *The Lancet* 2008; **371**: 1783-1789.
  - 15) Eriksson KF, Lindgärde F. No excess 12-year mortality in men with impaired Glucose tolerance who participated in the Malmö Prevention Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998; **41**: 1010-1016.
  - 16) Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes Mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; **34**: 891-898.
  - 17) Jaakko T, M.D., Ph.D., Jaana L, M.S. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance (The New England Journal of Medicine 2001; **344**: 1343-1350.
  - 18) Jaana L, Pirjo IP. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *the Lancet* 2006; **368**: 1673-1679.
  - 19) Ryoma M, Naoko S, Takaki K, Toshiyuki T. Effects of low intensity exercise therapy on early phase insulin secretion in overweight subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008; **82**: 291-297.
  - 20) Robert LH, Richard EP. Evaluation of Simple Indices of Insulin Sensitivity and Insulin Secretion for Use in Epidemiologic Studies. *American Journal of Epidemiology* 2000; **151**: 190-198.
  - 21) Lorenzo C, Wagenknecht LE. Disposition index, glucose effectiveness, and conversion to type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care* 2010; **33**: 2098-2103.
  - 22) Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose Tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1462-1470.
  - 23) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin Concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 412-419.
  - 24) Nakai N, Miyazaki Y, Oshida Y. Exercise training increases the activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle of diabetic rats. *Endocr J.* 2002; **49**: 547-554.