

Lek. med. Aldona Juchacz

Wpływ zastosowania mieszaniny oddechowej wzbogaconej w tlen na redukcję masy ciała u kobiet z otyłością poddanych treningowi fizycznemu w warunkach kontrolowanych

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. Katarzyna Domaszewska
Promotor: dr hab. n. med. Cezary Piwkowski



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Moim Promotorom

*Dr hab. Katarzynie Domaszewskiej
Dr hab.n.med. Cezaremu Piwkowskiemu
składam gorące podziękowania
za okazane mi wsparcie, zrozumienie
i bezcenne uwagi merytoryczne.
Aldona Juchacz*

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów.....	5
1. Wstęp	7
1.1 Otyłość	7
1.2 Rys historyczny	8
1.3 Epidemiologia	9
1.4 Etiopatogeneza.....	11
1.5 Powikłania otyłości	13
1.6 Biologia tkanki tłuszczowej.....	14
1.6.1 Struktura tkanki tłuszczowej.....	14
1.6.2 Funkcje tkanki tłuszczowej.....	15
1.6.3 Podział tkanki tłuszczowej.....	15
1.6.4 Tkanka tłuszczowa biała.....	16
1.6.5 Tkanka tłuszczowa brunatna.....	16
1.6.6 Tkanka tłuszczowa beżowa.....	17
1.6.7 Tkanka tłuszczowa różowa.....	18
1.6.8 Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej.....	18
1.6.9 Tkanka tłuszczowa podskórna.....	18
1.6.10 Tkanka tłuszczowa trzewna.....	19
1.7 Metabolizm tkanki tłuszczowej.....	20
1.7.1 Lipogeneza.....	20
1.7.2 Lipoliza.....	21
1.8 Tkanka tłuszczowa jako ognisko stanu zapalnego	21
1.9 Leczenie otyłości.....	22
1.10 Wydolność fizyczna i tolerancja wysiłkowa.....	23
1.10.1 Pułap tlenowy.....	23
1.11 Wpływ otyłości na sprawność układu oddechowego.....	25
1.12 Metabolizm wysiłkowy.....	26
1.12.1 Metabolizm wysiłkowy lipidów.....	29
1.13 Zastosowanie tlenoterapii w medycynie.....	32
2. Cel pracy.....	35
2.1 Cele szczegółowe.....	35
3. Materiał i metoda.....	36
3.1 Opis badanej grupy.....	35
3.2 Opis interwencji realizowanej w projekcie badań.....	37
3.3 Metodyka oznaczeń wybranych wskaźników antropometrycznych, fizjologicznych oraz biochemicznych.....	38
3.3.1 Podstawowe pomiary antropometryczne.....	38
3.4 Metodyka wykonania badania spirometrycznego.....	39

3.5	Metodyka oznaczania poziomu wydolności fizycznej oraz wyznaczenia indywidualnych obciążeń treningowych.....	39
3.5.1	Protokół wykonania badania wysiłkowego.....	39
3.5.2	Analiza parametrów gazometrycznych oraz wskaźników fizjologicznych podczas próby wysiłkowej.....	40
3.6	Analiza parametrów gazometrycznych oraz biochemicznych krwi.....	41
3.6.1	Przygotowanie prób krwi do analizy.....	41
3.6.2	Parametry równowagi kwasowo-zasadowej krwi i stężenie kwasu mlekowego we krwi kapilarnej	41
3.6.3	Metodyka oznaczenia wskaźników biochemicznych we krwi żyłnej.....	41
3.6.3.1	Oznaczenie profilu lipidowego.....	41
3.6.3.2	Oznaczenie stężenia markerów stanu zapalnego w organizmie.....	42
3.6.3.3	Oznaczanie markerów stanu prooksydacyjno-antyoksydacyjnego organizmu... ..	42
3.7	Program treningowy.....	43
3.8	Wyznaczanie wartości przemian metabolicznych oraz podstawy żywienia badanych.....	44
3.9	Analiza statystyczna.....	44
4.	Wyniki.....	45
4.1	Analiza składu masy ciała.....	47
4.2	Analiza biochemiczna krwi.....	50
4.2.1	Analiza wskaźników stanu prooksydacyjno-antyoksydacyjnego organizmu....	50
4.2.2	Analiza profilu lipidowego osocza.....	52
4.2.3	Analiza wskaźników gazometrycznych krwi.....	53
5.	Dyskusja.....	58
5.1	Redukcja masy ciała w warunkach hiperoksji.....	63
5.2	Wpływ spersonalizowanego wysiłku w warunkach suplementacji tlenem na profil lipidowy.....	65
5.3	Wpływ suplementacji tlenem na stan zapalny w obrębie tkanki tłuszczowej.....	67
5.4	Wpływ suplementacji mieszaniną powietrza wzbogaconą w tlen o przepływie 6 l/min podczas treningu fizycznego na potencjał antyoksydacyjny osocza.....	69
6.	Wnioski.....	73
7.	Streszczenie.....	74
8.	Piśmiennictwo.....	78
9.	Spis tabel i rycin.....	89
10.	Załączniki.....	92

Wykaz stosowanych skrótów

4.MC4R	receptor melanokortyny 4	melanocortin receptor4
ADP	adnozyno dwufosforan	adenosine diphosphate
AHA	Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne	American Heart Association
ALT	aminotrasferaza alaninowa	alanine transaminase
ASCs	komórki macierzyste tkanki tłuszczowej	adipose derived stem cells
ASP	białko stymulujące acetylację	acetylation stimulating protein
ATP	adenozyno trójfosforan	adenosine triphosphate
ATS	Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Pieriowej	American Thoracic Society
BAT	brązowa tkanka tłuszczowa	brown adipose tissue
BIA	bioimpedancja elektryczna	bioelectrical impedance analysis
BMI	wskaźnik masy ciała	body mass index
CMP	całkowita przemiana materii	total metabolic conversion
Co-A	koenzym A	coenzyme A
CPET	ergospirometria	cardiopulmonary exercise testing
CT	tomografia komputerowa	computerized tomography
DAG	dwuglicerydy	diglyceride
DXA	rentgenowska absorcjometria	energy X-ray absorptiometry
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe	European Respiratory Society
ES	wielkość efektu	effect size
FADH ₂	dwunukleotyd flavoadeninowy	flavin adenine dinucleotide
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa	forced expiratory volume in the first second
FFM	masa beztłuszczowa	free fat mass
FGF21	czynnik wzrostu fibroblastów 21	fibroblast growth factor 21
FM	masa tłuszczowa	fat mass
FRAP	potencjał antyoksydacyjny osocza	Ferric Reducing Antioxidant Power
FVC	natężona pojemność życiowa płuc	forced vital capacity
GWAS	asocjacyjne badanie całego genu	genome-wide association study
HR	czynność serca	heart rate
HSL	lipaza hormonozależna	hormone-sensitive lipase
ICD	międzynarodowa klasyfikacja chorób	International Classification of Disease
IGF1	insulinopodobny czynnik wzrostu 1	insulin-like growth factor 1
IL	interleukina	interleukin
La	kwas mlekowy	lactic acid
LDL	lipoproteina o niskiej gęstości	low density lipoprotein
LEP	leptyna	leptin
LEPR	receptor leptyny	leptin receptor
MDA	aldehyd dimalonowy	dimalonic aldehyde
MEF	maksymalny przepływ wydechowy	maximal expiratory flow
MGL	lipaza monoglicerydów	monoglyceride lipase
MM	masa mięśniowa	muscle mass
MONW	zespół metaboliczny z prawidłową masą ciała	metabolically -obese normal weight
MRI	rezonans magnetyczny	magnetic resonance imaging
MS	zespół metaboliczny	metabolic syndrome

NADH	dwunukleotyd nikotynamidoadeninowy	nicotinamide-adenine dinucleotide
NGF	czynnik wzrostu nerwów	nerve growth factor
OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju	Organisation for Economic Cooperation and Development
PAL	współczynnik aktywności fizycznej	physical activity coefficient
PC1	konwertaza 1	convertase 1
PCr	fosfokreatyna	phosphocreatine
POMC	propiomelanokortyna	proopiomelanocortin
PPAR	receptor proliferatorów peroksysomów	peroxisome proliferator-activated receptor
PPM	podstawowa przemiana materii	basal metabolism
QOL	jakość życia	quality of life
RKZ	równowaga kwasowo-zasadowa	acid-base balance
RPM	obrotów na minutę	revolutions per minute
SDS	siarczan decylo sodu	sodium dodecyl sulphate
STEMI	zawał z uniesieniem odcinka ST	ST evaluation myocardial infarction
TAG	trójglicerydy	triglyceride
TBARS	substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym	thiobarbituric acid reactive substances
TC	całkowity cholesterol	total cholesterol
TG	trójglicerydy	triglyceride
TMP	tertrametoksy propan	tetramethoxypropane
TNF α	czynnik martwicy nowotworów α	tumour necrosis factor α
TSH	tyreotropina	thyroid stimulating hormone
TTE	czas do wyczerpania	teetotal exercise
UPC-1	termogenina	thermogenin
VO ₂ max	pułap tlenowy	maximal oxygen uptake
VC	pojemność życiowa	vital capacity
VE	wentylacja minutowa	minute ventilation
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego	vascular endothelial growth factor
VFA	wisceralna tkanka tłuszczowa	visceral fat area
VLDL	lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości	very low density lipoprotein
VT	próg wentylacyjny	ventilatory threshold
W	wat	watt
WAT	biała tkanka tłuszczowa	white adipose tissue
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	World Health Organization
WHR	wskaźnik talia-biodra	waist hip ratio
WKT	wolne kwasy tłuszczowe	free fat acid

1. WSTĘP

1.1 Otyłość

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization -WHO) definiuje otyłość jako stan charakteryzujący się zwiększeniem masy ciała poprzez wzrost ilości tkanki tłuszczowej (u mężczyzn powyżej 25%, a u kobiet powyżej 30% masy ciała) spowodowany hipertrofią lub/i hiperplazją adipocytów [1]. Inna definicja, opisująca aspekt zdrowotny, określa otyłość jako chorobę przewlekłą o złożonej, wieloczynnikowej patogenezie, charakteryzującą się brakiem tendencji do samoistnych remisji, ale z tendencją do nawrotów [2].

Podstawą do rozpoznania i ustalenia stopnia zaawansowania choroby są wskaźniki oparte na pomiarach antropometrycznych. Do wskaźników takich zaliczamy wskaźnik WHR (ang. Waist - Hip Ratio), który opisuje stosunek obwodu talii do obwodu bioder oraz wskaźnik BMI (ang. Body Mass Index) opisany poniżej. Bardziej czułymi i dającymi więcej informacji, choćby na temat dokładnego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, są badania składu masy ciała metodą BIA (ang. Bioelectrical Impedance Analysis) oraz badania obrazowe – tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging-MRI) oraz, uważana za metodę referencyjną, densytometria (ang. energy X-ray absorptiometry-DXA). W praktyce najczęściej posługujemy się wskaźnikami z użyciem pomiarów antropometrycznych jako najmniej kosztowych i szybkich w użyciu. Wskaźnik masy ciała (BMI) jest to wartość, którą uzyskujemy, dzieląc masę ciała przez jego wysokość podniesioną do kwadratu. Pacjenci z wynikiem pomiędzy 18,5 a 24,9 kg/m² prezentują prawidłową masę ciała, a wyniki powyżej 25,0 do 29,9 kg/m² świadczą o nadwadze. Pacjenci z pierwszym stopniem otyłości mieszczą się w przedziale między 30 a 34,9 kg/m², z drugim stopniem między 35,0 a 39,0 kg/m², z trzecim stopniem przekraczają wartość 40 kg/m² i w tym momencie mówimy o otyłości olbrzymiej [3]. BMI jest wskaźnikiem często używanym w badaniach do określania nie tylko stopnia odżywienia, ale także do oceny jakości życia [4-6]. Według zaleceń WHO jest także wyznacznikiem ryzyka zapadalności na choroby związane z otyłością oraz ryzyka zwiększonej śmiertelności. [4]. Należy jednak pamiętać o ograniczeniach tego wskaźnika, jakimi są brak uwzględnienia składu masy ciała i wieku pacjenta. Wykazano, że zmiany w składzie masy ciała osób po 60 roku życia mogą podwyższyć wskaźnik BMI o 1,5-2,5 kg/m² u obu płci [7-9] nawet przy tej samej masie ciała.

Inna jest również korelacja dotycząca BMI i śmiertelności u osób starszych — w tym przypadku granica bezpiecznego BMI przesuwana się w górę [4,10-14]. Natomiast u mieszkańców Azji, u których mniejsze ilości tkanki tłuszczowej prowadzą do zaburzeń metabolicznych, nadwagę rozpoznaje się przy BMI 23,0-24,9 kg/m² a otyłość już przy BMI ≥ 25 kg/m² [15]. Wskaźnik BMI nie uwzględnia również rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, co jest istotnym faktem mającym określone implikacje zdrowotne. Wyróżnia się dwa typy otyłości: otyłość brzuszna nazywana otyłością androidalną oraz otyłość gynoidalną, inaczej pośladkowo-udową. Rozróżnienie tych dwóch postaci choroby umożliwia wskaźnik WHR. Jest to stosunek obwodu talii w centymetrach do obwodu bioder w centymetrach. Prawidłowa wartość tego wskaźnika u kobiet nie powinna przekraczać 0,85 a u mężczyzn 0,9 [16]. Z tych dwóch postaci otyłość brzuszna niesie za sobą dużo większe ryzyko współwystąpienia cukrzycy, hiperlipidemii i schorzeń układu sercowo – naczyniowego [17].

1.2 Rys historyczny

Historię występowania otyłości można i należy rozpatrywać w co najmniej czterech aspektach: kulturowym, obyczajowym, geopolitycznym i medycznym. Najwcześniejszym dowodem na występowanie otyłości już w odległych stuleciach są pochodzące z ery paleolitu figurki przedstawiające otyłe postaci, z których najbardziej znaną i najwcześniejszą jest rzeźba „Wenus z Willendorfu”, której wiek oblicza się na 24 000 lat. Występowanie otyłości udokumentowano również w czasach starożytnego Egiptu, Mezopotamii oraz w kulturze Inków i Majów [18]. Kanony urody, znamiona prestiżu społecznego, czy sytuacja gospodarcza społeczeństw wynikająca z ich położenia geopolitycznego ulegały zmianom i w pewnych momentach naszych dziejów otyłość była stanem wręcz pożądanym. Niezależnie jednak od tych elementów oceny otyłości, już pierwsi starożytni medycy widzieli w nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej przede wszystkim problem zdrowotny. Hipokrates pisał, że „otyłość nie tylko sama w sobie jest chorobą, ale stanowi także zwiastun wielu innych chorób” i zalecał, aby ludzie otyli, którzy chcą zredukować swoją masę ciała, podjęli wysiłek fizyczny „na pusty żołądek”, następnie „zdyszani”, bez odzyskania oddechu wypili trochę rozcieńzonego wina przed jedzeniem, i w końcu zjedli chude mięso przyprawione ziarnami sezamu [19]. W drugim stuleciu naszej ery rzymski lekarz Galen

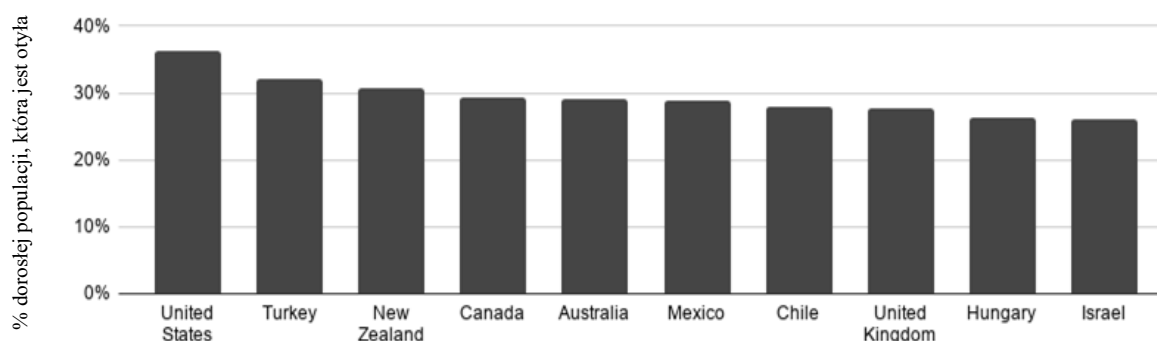
wyodrębnił dwa typy nadmiaru tkanki tłuszczowej — umiarkowany i nadmierny, który traktował jako chorobę [20]. Określenia otyłość po raz pierwszy użył angielski lekarz Tobias Venner w roku 1650 [21]. W 1760 roku Malcolm Flemyng opublikował monografię, w której opisał przyczyny otyłości oraz porady i zalecenia żywieniowe, które częściowo pozostają nadal aktualne [22]. Rok później Joannes Baptysta Morganini powiązał otyłość brzuszną z nadciśnieniem tętniczym, miażdżycą, hiperurykemią i nawet z zespołem bezdechu sennego [23]. W połowie XVIII wieku Antoine Laurent de Lavoisier zajął się problemem równowagi energetycznej organizmu, a w 1832 roku Adolphe Quetelet opracował wskaźnik diagnostyczny otyłości, który jest stosowany do dzisiejszego dnia jako wskaźnik BMI [18,24]. Kamieniami milowymi w badaniach nad otyłością były takie wydarzenia jak opisanie przez Hassalla (1849) oraz Hoggana i Hoggana (1879) roli adipocytów [20] oraz podzielenie przez Jeana Vague otyłości na gynoidalną i bardziej obciążającą zdrowotnie androidalną (1947) [20, 25] czy wreszcie odkrycie w 1994 roku leptyny i uznanie tkanki tłuszczowej za duży aktywny narząd endokrynnny.

Podsumowując, należy stwierdzić, że przez kolejne stulecia ówcześni lekarze traktowali otyłość jako duży problem zdrowotny, z którym jednak nie potrafili skutecznie walczyć. I tak jest do dziś. Problem otyłości jest problemem narastającym w każdym kolejnym stuleciu i na przełomie XX i XXI otyłość zyskała status epidemii. Przyczyna takiego stanu rzeczy jest równie złożona, jak jest złożoną etiopatogeneza otyłości.

1.3 Epidemiologia

Od pierwszych lat XXI wieku obserwuje się lawinowy przyrost ludności z nadmierną masą ciała. O ile w 2000 roku występowanie otyłości obserwowano u ponad 300 milionów ludzi, to według danych WHO w 2008 roku już 1,5 miliarda osób miało nadwagę, a 500 milionów było otyłych. Obecnie na świecie problem otyłości i nadwagi dotyczy 1,9 miliarda osób, w tym osób otyłych jest 650 milionów. Tak wielką eskalację problemu z całą pewnością należy określić epidemią. Zjawisko dotyczy populacji krajów wysoko rozwiniętych i rozwijających się, gdzie nadwaga i otyłość często współistnieją z niedożywieniem [3]. Według Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) w 2010 roku najwięcej otyłych osób na świecie zamieszkiwało w Stanach Zjednoczonych (35,9%), Meksyku (30,0%), Chile (25,1%), Australii (24,6%), i Kanadzie (24,2%).

W Europie natomiast prym wiodą Węgry (28,5%), Wielka Brytania (26,1%), Finlandia (20,2%), Czechy (21,0%), oraz Słowacja (16,9%). W Polsce otyłość i nadwaga stanowią równie istotny problem zdrowotny i społeczny – częstość występowania otyłości w naszym kraju według cytowanego źródła wynosi 15,6%. Schorzenie w równej mierze dotyczy obu płci, chociaż są kraje, w których jest przewaga chorych kobiet, jak i analogicznie, takie, w których przeważają chorzy mężczyźni [26]. Wyżej podane dane mają obecnie charakter jedynie orientacyjny, ponieważ zachorowalność jest bardzo duża i wskaźniki zmieniają się dynamicznie. Szacuje się, że w ciągu ostatniego trzydziestolecia liczba osób z otyłością na świecie uległa podwojeniu. Dzieje się tak mimo wzrastającej świadomości zagrożeń płynących z nadmiernej masy ciała. Przyczyna takiego stanu rzeczy jest równie złożona, jak złożona jest patogeneza tego schorzenia. Poniżej zamieszczona została rycina przedstawiająca występowanie otyłości na świecie (Rycina 1).



Rycina 1. Kraje z największą liczbą otyłych osób [27 w modyfikacji własnej].

Wraz ze wzrostem liczby pacjentów z otyłością i nadwagą relatywnie wzrastają koszty związane z leczeniem powikłań tych schorzeń. Według danych z raportu Narodowego Funduszu Zdrowia – „Cukier, otyłość- konsekwencje” wynika, że koszt leczenia cukrzycy u osób dorosłych w 2017 roku wyniósł 1,7 miliarda złotych. Dodatkowo w 2017 roku koszty refundacyjne wyniosły 570 milionów złotych w przypadku choroby zwyrodnieniowej kolan, 251 milionów złotych w przypadku nadciśnienia, 421 milionów złotych w przypadku schorzeń pęcherzyka i dróg żółciowych. Wymienione koszty nie wyczerpują całości wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z otyłością i nadwagą. Uwzględniając tendencję wzrostową, przewiduje się w 2025 roku wzrost wydatków

związanych z leczeniem tych schorzeń o 0,3 - 1,0 miliarda złotych. Te alarmujące fakty skłaniają naukowców do rozszerzenia badań nad otyłością i opracowaniem skutecznych metod jej leczenia.

1.4 Etiopatogeneza

Otyłość jest chorobą o złożonej i nie do końca poznanej etiopatogenezie. Wiadomo, że może powstać w wyniku zadziałania jednego czynnika sprawczego lub być wynikiem współistnienia kilku czynników i ich wzajemnych zależności. Przyczyny otyłości można podzielić na endogenne i egzogenne. Endogenne to patologie genetyczne. Na podstawie przeprowadzanych w ostatnich dziesięcioleciach badań można ocenić wpływ różnych mutacji genetycznych w powstaniu zaburzeń odżywienia na 40 do 70% [28]. Wyodrębniamy 3 rodzaje zmian genetycznych prowadzących do powstania otyłości:

- otyłość zależną od zaburzeń w jednym genie. Mutacje prowadzące do otyłości są obserwowane w około 11 genach. Do najlepiej poznanych i najczęściej występujących należą mutacje dotyczące genu leptyny (LEP) oraz genu receptora leptyny (LEPR), a także genu dla 4. receptora melanokortyny (4. MC4R). Obecnie trwają też badania nad genami kodującymi produkcję propiomelankortyny (POMC) oraz konwertazy 1 (PC1). Oba te białka stanowią część szlaku melanokortynowego [28].
- otyłość współwystępującą z innymi zaburzeniami. W tej grupie najczęściej spotykany jest zespół Pradera-Williego. Występuje on w zależności od regionu z częstotliwością od 1:30 000 do 1: 50 000. Temu zespołowi otyłości, wynikającemu z hiperfagii, towarzyszy wiotkość mięśni, niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia snu, a także zmiany dysmorficzne – małe stopy i dłonie, oczy w kształcie migdałów, opadające kąciaki ust. Zmiany w tym przypadku dotyczą wielu genów umieszczonych na chromosomie 15. Do innych rzadziej występujących zespołów z tej grupy należy zespół Bardet-Biedla i zespół Alstroma [28].
- otyłość wielogenową. Jest to postać otyłości występującej najczęściej. Polimorfizm (nie mutacje, czy aberracje genowe) wielu genów wraz ze zwyczajami środowiskowymi prowadzi w tym schorzeniu do wzrostu zachorowań na otyłość, zwłaszcza w krajach rozwiniętych. Tej właśnie postaci otyłości należy się szczególna

uwaga, ponieważ to w tych przypadkach znając uwarunkowania genetyczne (trudne do zmienienia), możemy mieć wpływ na korektę czynników środowiskowych takich jak dieta, wysiłek fizyczny czy dawki leków stosowanych do leczenia wielu chorób przewlekłych.

Obecnie trwają intensywne badania nad wpływem epigenomu na otyłość. Przeprowadzone ostatnio badania przy zastosowaniu asocjacji pojedynczych nukleotydów (technika badawcza GWAS – Asocjacyjne Badania Całego Genomu) pozwoliły na wyodrębnienie wielu genów bądź regionów korelujących z występowaniem otyłości. Pierwszym z nich był wariant genu *FTO* potem kolejne *SH2B1*, *KCTD15*, *TMEM18*, *NEDR1* [29]. Dokładniejsze badania pokazują, że gen *FTO* jest modyfikowany przez aktywność fizyczną, która może obniżyć jego wpływ na otyłość o 30%. Kolejne badania dotyczące wpływu genów na tkankę tłuszczową pozwoliły na wyodrębnienie genu *GPD1L*, którego ekspresja wzrasta podczas stosowania diety niskokalorycznej i maleje podczas stosowania diety bogatotłuszczowej. W 2017 roku liczbę loci (miejsc) w genomie człowieka powiązanych z otyłością oceniano na 97. Wszystkie te badania są prowadzone celem opracowania skutecznej i celowanej terapii otyłości. Pozyskiwane wyniki są podawane w corocznym raporcie: Obesity Gene Map [29].

Omawiając etiopatogenezę otyłości, nie sposób nie uwzględnić jej przyczyn egzogennych, środowiskowych, na które, przynajmniej z założenia, powinniśmy mieć wpływ. Epidemia otyłości jest znakiem rozwoju naszej cywilizacji, rozmaitych technologii, wzrostu postaw społecznych, gdzie na każdej płaszczyźnie życia dominuje konsumpcjonizm — więcej, wygodniej, przyjemniej. W przeważającej liczbie krajów obecnie bardzo łatwy jest dostęp do wysoko przetworzonego jedzenia, a kampanie reklamowe zachęcają do spożywania określonych, najczęściej mało wartościowych, ale przynoszących zysk firmom spożywczym, produktów. Z drugiej strony dynamiczny rozwój komunikacji międzyludzkiej w ostatnich dziesięcioleciach znacznie ograniczył potrzebę wysiłku fizycznego, którego ta komunikacja wymagała jeszcze niewiele ponad 100 lat temu. Telefony, telewizja czy internet pozwalają nam kontaktować się ze sobą, zdobywać wiedzę czy wręcz pracować, przy użyciu minimalnej ilości energii. To samo dotyczy transportu — samochody, szybkie koleje, samoloty pozwalają nam się szybko przemieszczać w wybrane miejsca przy minimalnym

wkładzie naszej pracy fizycznej. Niezbilansowana dieta, brak równowagi między ilością pochłoniętej energii i energii wydatkowanej prowadzą do powstawania społeczeństw otyłych, gdzie kolejne środki finansowe muszą być przeznaczane na walkę z powikłaniami otyłości. Innym poważnym problemem zaliczanym do czynników egzogennych otyłości jest stosowanie pewnych grup leków, które opanowując skutki choroby, wpływają niestety negatywnie na metabolizm. Przykładem mogą być glikosteroidy, leki antyhistaminowe, leki stosowane do leczenia depresji, która zresztą często jest z otyłością związana. W ostatnich latach rozważa się również wpływ zakażeń wirusowych na powstanie otyłości. Bez poznania mechanizmów prowadzących do gromadzenia przez organizm energii zmagazynowanej w postaci tłuszczu trudno jest wypracować skuteczną metodę walki z tą coraz bardziej powszechną chorobą [30].

1.5 Powikłania otyłości

Powikłania otyłości dotyczą wielu układów i narządów i to one stanowią o zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów otyłych. W zależności od dotkniętego układu lub rodzaju zaburzeń, powikłania otyłości możemy podzielić na kilka grup. W pierwszej grupie chorób najczęściej skorelowanych z otyłością znajduje się przede wszystkim cukrzyca typu 2. Otyłość lub nadwaga występuje u 90-95% tych pacjentów i jest to najczęściej otyłość brzuszna, której towarzyszy też insulinooporność i zapalenie metaboliczne. W tej grupie znajdują się też dyslipidemie z podwyższonym stężeniem trójglicerydów i cholesterolu [28]. W badaniach klinicznych stwierdzono spadek stężenia trójglicerydów o 30%, poziomu LDL o 15% w przypadku utraty masy ciała równej 10 kg [31]. W drugiej grupie chorób związanych z otyłością znajdują się choroby układu krążenia. Choroba niedokrwienna mięśnia sercowego występuje u ponad 40% pacjentów otyłych, a kobiety otyłe są trzykrotnie bardziej narażone na zawał mięśnia sercowego. Na szczególną uwagę zasługuje kardiologiczny zespół X — trudno poddająca się leczeniu, a znacznie obniżająca jakość życia postać choroby niedokrwiennej serca dotycząca mikrokrażenia. Z kolei u 69% pacjentów z otyłością występuje nadciśnienie tętnicze. Do chorób naczyniowo-sercowych zalicza się również udar mózgu oraz zakrzepicę żylną. W przypadku układu oddechowego do chorób związanych z otyłością zaliczamy astmę oskrzelową, zespół hipowentylacji otyłych, obturacyjny bezdech senny. Ze strony układu pokarmowego u pacjentów otyłych znacznie

częściej spotykamy kamice pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby oraz chorobę refleksową przełyku. Nadwaga i otyłość predysponują też do rozwoju niektórych nowotworów, zwłaszcza przewodu pokarmowego (rak trzustki, wątroby, przełyku, jelita cienkiego i grubego). U kobiet zwłaszcza po menopauzie częściej niż u zdrowych występuje rak endometrium, rak piersi, a u mężczyzn rak prostaty [25]. Nadmiar tkanki tłuszczowej prowadzi do choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych i biodrowych, a w konsekwencji wzrasta ilość zabiegów operacyjnych (endoprotezoplastyka) obciążonych znacznie większym ryzykiem powikłań niż w populacji osób zdrowych. Z innych częstych powikłań otyłości należy wymienić nietrzymanie moczu, zaburzenia płodności, zakażenia skórne i obrzęk limfatyczny, a także skutki psychologiczne (depresja) i społeczne.

1.6. Biologia tkanki tłuszczowej

1.6.1 Struktura tkanki tłuszczowej

Stale wzrastająca liczba pacjentów chorych na otyłość, wzrastające koszty związane z ich leczeniem wraz z dynamicznym rozwojem możliwości badawczych stały się motorem napędowym do badań nad tkanką tłuszczową. W ich wyniku zaczynamy traktować ją jako bardzo ważny narząd o niejednolitej budowie, różnym umiejscowieniu, spełniający wiele rozmaitych funkcji. W życiu płodowym pierwsze komórki tłuszczowe pojawiają się już u 14. tygodniowego płodu. Noworodek posiada około 30 mln adipocytów, co stanowi 13% masy jego ciała. Od tego momentu rozwój tkanki tłuszczowej przebiega na drodze hipertrofii w początkowych etapach życia lub hiperplazji w okresie dojrzewania. W organizmie osoby dorosłej występuje około 30 milionów adipocytów [17].

Tkanka tłuszczowa zbudowana jest głównie z adipocytów powstałych z preadipocytów, dla których prekursorami są komórki mezenchymalne. Bardzo ciekawą właściwością preadipocytów jest możliwość różnicowania się ich nie tylko w adipocyty, ale w zależności od otrzymanych sygnałów, także w miocyty, chondrocyty, makrofagi, komórki śródbłonna oraz kardiomiocyty. Stwarza to możliwość traktowania preadipocytów jako komórek macierzystych, co daje potencjalne możliwości wykorzystania ich w terapii komórkowej [17]. Bardzo istotną właściwością tkanki tłuszczowej jest jej możliwość transdiferencjacji pod wpływem działania czynników zewnętrznych, czyli nabywania przez

adipocyty białe cech adipocytów tkanki tłuszczowej brunatnej i odwrotnie. I tak wpływ ciepła hamuje ekspresję genu *UPC-1* i uaktywnia gen odpowiedzialny za produkcję leptyny, prowadząc do nabywania cech adipocytów białych przez adipocyty brunatne. Z kolei adipocyty białe poddane działaniu zimna i stymulacji adrenergicznej ujawniają ekspresję termogeniny i redukują wytwarzanie leptyny, stając się adipocytami brunatnymi lub beżowymi w zależności od stopnia zaawansowania przemian. Jest to stosunkowo niedawno odkryte zjawisko [17].

1.6.2 Funkcje tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa jest specyficznym narządem znajdującym się w różnych miejscach w obrębie tego samego organizmu i pełniącym różne, czasem niepowiązane ze sobą funkcje. Ilość wydzielanych przez adipocyty substancji biologicznie czynnych oraz obecność na powierzchni ich błony komórkowej ogromnej ilości receptorów czynią ją narządem niesłychanie aktywnym.

Funkcją bierną tkanki tłuszczowej, niezależną od jej biochemicznej aktywności, jest kwestia ochrony organizmu przed utratą ciepła, ochrony przed urazami, stabilizacji położenia narządów wewnętrznych i ich amortyzacji.

Natomiast funkcje: energetyczna, termogeniczna, endokrynologiczna, metaboliczna, przenikają się wzajemnie, wpływając jedna na drugą, aby przy pewnych okolicznościach (np. nadmiar pożywienia, zaburzenia genetyczne szlaków metabolicznych, siedzący tryb życia) doprowadzić do stanu zapalnego tkanki tłuszczowej, skutkującego rozwinięciem się wielu schorzeń.

Na potrzeby tej pracy w dalszych rozdziałach bardziej szczegółowo zostanie omówiony metabolizm tkanki tłuszczowej oraz powstający w wyniku jej nadmiaru stan zapalny.

1.6.3 Podział tkanki tłuszczowej

Obecnie opisuje się cztery rodzaje tkanki tłuszczowej – białą, brunatną, beżową i różową, z których każda pełni odmienną funkcję. Tkankę tłuszczową różową spotykamy wyłącznie u kobiet w czasie ciąży i laktacji. Razem z tkanką beżową jest ona dowodem na plastyczność białych adipocytów, to znaczy możliwość przekształcania się jednego rodzaju

komórek w drugi w zależności od czynników zewnętrznych bądź sygnałów wewnątrzustrojowych. Fizjologiczna funkcja adipocytów jest uzależniona nie tylko od ich budowy, ale też od umiejscowienia. Przykładem są inne funkcje tkanki tłuszczowej białej podskórnej i białej tkanki tłuszczowej trzewnej [17].

1.6.4 Tkanka tłuszczowa biała

Odsetkowo największy procent całej masy tłuszczowej stanowi tkanka tłuszczowa biała. Adipocyty tej tkanki są duże i mogą zwiększać swoją objętość prawie 20-krotnie. Grupują się one w zraziki otoczone tkanką zawierającą naczynia krwionośne (każdy adipocyt jest połączony z co najmniej jednym naczyniem włosowatym), zakończenia nerwowe, leukocyty, fibroblasty i makrofagi. We wnętrzu komórki znajdują się, położone obwodowo, cytoplazma, organelle i jądro komórkowe. Pozostała część wnętrza komórki wypełniona jest przez tłuszcz w postaci trójglicerydów, kwasów tłuszczowych, cholesterolu, fosfolipidów [17].

Gromadzenie energii, głównie w postaci trójglicerydów i utrzymywanie stałego poziomu wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy jako substratu w procesach wytwarzania energii jest podstawową, ale nie jedyną funkcją tkanki tłuszczowej białej. Ogromna ilość receptorów umieszczonych na powierzchni komórek tej tkanki, między innymi dla insuliny, glukagonu, TSH, gastryny, glikokortykosteroidów, cytokin zapalnych Il-6, leptyny, katecholamin, prostaglandyn i wielu innych, sprawia, że narząd, jakim jest tkanka tłuszczowa, ściśle współpracuje endo-, para- i egzokrynnie z układu dokrewnym, mięśniowym, nerwowym, krwionośnym, immunologicznym, czy rozrodczym. Dominujące procesy metaboliczne zachodzące w tej tkance to lipogeneza i lipoliza [17].

1.6.5 Tkanka tłuszczowa brunatna

Podstawową rolą tkanki tłuszczowej brunatnej jest dostarczanie energii pozwalającej na utrzymanie stałej temperatury ciała. U osoby dorosłej umiejscowiona jest przede wszystkim w górnej połowie ciała; w okolicach karku i okolicy międzyłopatkowej, dołów nadobojczykowych, śródpiersiu, w okolicy serca, wokół rdzenia kręgowego i czasami w okolicy nadnerczy. Tkanka swój kolor zawdzięcza budowie tworzących ją adipocytów – odmiennej od budowy komórek białej tkanki tłuszczowej. Adipocyty tkanki brunatnej są

mniejsze, mają centralnie położone jądro komórkowe, a wewnątrz wypełniają liczne mitochondria zawierające cytochromy nadające komórce charakterystyczny brązowy kolor. W tej tkance tłuszcz jest magazynowany w postaci wielu niewielkich pęcherzyków [17]. Brunatna tkanka tłuszczowa jest bardzo dobrze unaczyniona i unerwiona włóknami układu zarówno współczulnego, jak i parasympatycznego. Jak już wspomniano, rolą brunatnej tkanki tłuszczowej jest dostarczanie organizmowi energii w postaci ciepła – podstawową rolę w tym procesie odgrywa białko rozprzegające UPC-1 zwane termogeniną. Białko to bierze udział w procesach fosforylacji oksydacyjnej i od ilości tego białka zależy jaka część zgromadzonej energii zostanie zdeponowana w postaci ATP, a jaka zostanie rozproszona w postaci ciepła. Synteza białka UPC-1 przebiega pod wpływem stymulacji receptorów $\beta 3$ przez noradrenalinę – neuroprzekaźnik powstający w rdzeniu nadnerczy stymulowanych przez acetylocholinę. Ilość wydzielanych przez nadnercza amin katecholowych wzrasta podczas wysiłku, głodu, stresu czy na skutek niedotlenienia [17].

Przeprowadzone badania wykazały u osób otyłych zmniejszoną ekspresję mRNA UPC-1 oraz mutację receptora $\beta 3$. Powoduje to zmniejszenie lipolizy u tych pacjentów w obrębie brunatnej tkanki tłuszczowej. Ocenia się, że u 40% populacji z recesywnym dziedziczeniem mutacji genu dla receptora $\beta 3$ rozwija się otyłość brzuszna, cukrzyca typu 2, oraz występują zaburzenia termoregulacji. Tkanka tłuszczowa brunatna bierze też udział w procesach związanych z β -oksydacją lipidów oraz angiogenezą [17].

1.6.6 Tkanka tłuszczowa beżowa

Plastyczność tkanki tłuszczowej stała się w ostatnim czasie przedmiotem intensywnych badań, podczas których wyodrębniono trzeci typ adipocytów – adipocyty beżowe. Ten typ komórek tłuszczowych to adipocyty, które nabyły zdolność termogenezy. Obecnie rozważa się dwie ścieżki powstawania tkanki beżowej. Według jednej z nich komórki beżowej tkanki tłuszczowej powstają z rozproszonych w białej tkance tłuszczowej komórek prekursorowych, komórek macierzystych linii mezenchymalnej, pod wpływem stymulacji adrenergicznej lub po narażeniu na działanie zimna. Według drugiej hipotezy to same dojrzałe adipocyty białe pod wpływem takiej stymulacji są w stanie przekształcić się w adipocyty beżowe [32]. Beżowa tkanka tłuszczowa wydziela sobie właściwe substancje – insulinopodobny czynnik wzrostu IGF1, działający przeciwcukrzycowo oraz czynnik

wzrostu fibroblastów FGF21, który kontroluje metabolizm poprzez zwiększanie katabolizmu lipidów oraz wpływ na podwzgórze, hamując tym samym apetyt na słodkie produkty. Biorąc pod uwagę powyższe, coraz częściej zaczyna się mówić o terapeutycznej roli, jaką może spełniać w organizmie człowieka zarówno beżowa, jak i brunatna tkanka tłuszczowa.

Czynnikami stymulującymi pojawianie się ognisk tkanki beżowej w białej tkance tłuszczowej są niskie temperatury otoczenia, stymulacja adrenergiczna, a także czynniki wydzielane przez brunatną i beżową tkankę tłuszczową działające auto- lub paraendokrynnie- NGF, FGF2, VEGF (18) [32].

1.6.7 Tkanka tłuszczowa różowa

Niedawno odkryta i mało zbadana jest różowa tkanka tłuszczowa, którą spotyka się w czasie ciąży i karmienia. Wiadomo, że bierze ona udział w produkcji mleka. Przyjmuje się, że są to komórki powstałe z transdyferencjacji adipocytów białych i znajduje się je w nabłonku pęcherzykowym gruczołów sutkowych [33]. Jak do tej pory dane na temat funkcji tej tkanki są bardzo skromne.

1.6.8. Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej

W procesach metabolicznych podstawową rolę odgrywa biała tkanka tłuszczowa. Jej umiejscowienie ma znaczenie rokownicze w przebiegu otyłości. Tkanka tłuszczowa w nadmiarze zlokalizowana w górnej połowie ciała – tak zwana otyłość centralna (nazywana inaczej brzuszna, androidalną, męską) wiąże się częściej z rozwojem: cukrzycy typu 2, nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca, z rozwojem zespołu metabolicznego i skróceniem czasu przeżycia w porównaniu do osób z jej peryferyjnym (inaczej pośladkowo-udowym, gynoidalnym, żeńskim) rozmieszczeniem. Według przeprowadzonych badań [34] typ androidalny otyłości występuje u 7,3% kobiet, a 6,3% mężczyzn prezentuje gynoidalny typ otyłości. W zależności od głębokości umiejscowienia tkanki tłuszczowej białej wyróżniamy tkankę tłuszczową podskórną, trzewną i międzyrządową [26].

1.6.9 Tkanka tłuszczowa podskórna

Podskórna tkanka tłuszczowa stanowi około 65-70% całości tłuszczu w organizmie [17]. Komórki tej tkanki są większe od komórek tkanki trzewnej, są też mniej aktywne; pełnią one głównie rolę magazynu energii. Jest to spowodowane większą niż w komórkach

tkanki trzewnej wrażliwością na insulinę, większą ilością receptorów dla białka ASP (białko stymulujące acylację), które ma działanie zbliżone do insuliny; oba związki silnie hamują lipolizę. Większa jest też aktywność lipazy lipoproteinowej odpowiedzialnej za lipogenezę w tej tkance. Działanie hamujące lipolizę wykazują też adipokiny wydzielane przez tkankę podskórną: leptyna i adiponektyna.

Mniejsza aktywność metaboliczna tkanki tłuszczowej podskórnej skutkuje mniejszym jej wpływem na występowanie schorzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego. Badania wykazały, że dopiero przekroczenie osobniczego, najczęściej genetycznie warunkowanego, progu gromadzenia cząsteczek tłuszczu powoduje, że zostaje on odkładany w miejscach ektopowych takich jak wątroba, trzustka czy mięśnie szkieletowe, prowadząc do rozwoju cukrzycy typu 2 lub, w kardiomiocytach, prowadząc do kardiomiopatii. Podskórna tkanka tłuszczowa jest ponadto mniej wrażliwa na działanie katecholamin, testosteronu, dlatego jej metabolizm jest znacznie spowolniony [17].

1.6.10 Tkanka tłuszczowa trzewna

Tkanka tłuszczowa trzewna stanowi najgłębsze pokłady tkanki tłuszczowej umiejscowionej w jamie brzusznej. Można ją podzielić na tkankę tłuszczową brzuszną podskórną i trzewną. Warto wspomnieć o podskórnej tkance brzusznej, ponieważ okazuje się, że pod wpływem tkanki trzewnej może ona nabywać właściwości wzmożonej aktywności metabolicznej właściwej dla tkanki trzewnej. Takiego wpływu nie obserwuje się w tłuszczu zgromadzonym w okolicy pośladkowo-udowej. Komórki trzewnej tkanki tłuszczowej są mniejsze, podlegają regulacji katecholamin poprzez zwiększoną aktywność receptorów $\beta 1$ i $\beta 2$. Komórki te również wykazują mniejszą wrażliwość na insulinę i lipazę lipoproteinową. Oprócz katecholamin rolę stymulującą w tej tkance pełni również hormon wzrostu, androgeny i estrogeny. Komórki tkanki tłuszczowej przekształcają kortyzon w kortyzol, który zwiększa liczbę receptorów glikokortykoidowych, czego następstwem jest wzrost insulinooporności i ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2.

Zwiększona aktywność lipolityczna tkanki trzewnej powoduje uwalnianie dużej ilości wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększoną produkcję trójglicerydów, glukozy i glicerolu. Skutkiem tych procesów jest rozwój lipotoksyczności i insulinooporności [17]. Istotą aktywności tkanki trzewnej jest jej zdolność do wydzielania szeregu aktywnych

metabolicznie substancji: IL-6, TNF- α , wisfatyny, rezystyny, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju stanu zapalnego. Ilość trzewnej tkanki tłuszczowej zarówno u kobiet, jak i mężczyzn wzrasta z wiekiem.

1.7. Metabolizm tkanki tłuszczowej

Metabolizm jest to szereg powiązanych ze sobą reakcji biochemicznych, w wyniku których substraty pobrane z pożywieniem zostają przekształcone w produkty i energię gwarantujące przetrwanie organizmu. Substratami w tych procesach są białka, węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne – substancje niezbędne do życia. Najwięcej energii dostarcza spalanie tłuszczu. Metabolizm tkanki tłuszczowej zależy od współdziałania wielu czynników – jakości i ilości spożywanych pokarmów, aktywności fizycznej, dostępności czynników endogennych – biologicznie czynnych substancji takich, jak katecholaminy, insulina, enzymy i wiele innych.

Jak wspomniano wcześniej, tkanka tłuszczowa brunatna jest odpowiedzialna za uwalnianie energii cieplnej, natomiast tkanka tłuszczowa biała uwalnia kwasy tłuszczowe, które biorą udział w przemianach tłuszczowych z udziałem ATP, a więc dostarczają energii kinetycznej. Metabolizm białej tkanki tłuszczowej to zachodzące jednocześnie procesy lipogenezy i lipolizy.

1.7.1 Lipogeneza

Lipogeneza to proces gromadzenia elementów tłuszczowych pod postacią trójglicerydów w adipocytach. Proces ten może przebiegać na dwa sposoby. Pierwszy, zdecydowanie przeważający, to pozyskiwanie wolnych kwasów tłuszczowych z krążących we krwi trójglicerydów pozyskiwanych z pożywienia. Proces ten jest kontrolowany przez lipazę proteinową i odbywa się po przyjęciu pokarmu. W okresach między posiłkami wolne kwasy tłuszczowe do krwiobiegu dostarcza lipogeneza de novo. Proces przebiegający przede wszystkim w wątrobie i tkance tłuszczowej jest regulowany poziomem insuliny i glukagonu. Ilość trójglicerydów pochodzących z pożywienia wynosi ok. 80 g/dzień oraz 1g /dzień w przypadku lipogenezy de novo [17].

1.7.2 Lipoliza

Lipoliza natomiast to hydroliza trójglicerydów do wolnych kwasów tłuszczowych. Główną rolę w tym procesie odgrywa lipaza hormonozależna (ang. hormone-sensitive lipase -HSL) sterowana przez katecholaminy i insulinę poprzez wewnątrzkomórkowy tor cAMP. Białko to hydrolizuje głównie diglicerydy (DAG). Rolę pobudzającą w tych procesach odgrywają receptory $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, a hamującą receptory α . Z innych białek biorących udział w lipolizie można wymienić desnutrinę hydrolizującą TAG oraz białko perylipinę, która stymuluje fosforylację HSL. W warunkach prawidłowych tempo lipolizy przewyższa tempo lipogenezy [17].

Czynnikami stymulującymi lipolizę są katecholaminy, hormon tyreotropowy, hormony tarczycy, hormon wzrostu, kortyzol i hormony płciowe. Czynniki hamujące ten proces jest insulina, katecholaminy (stymulacja receptorów α), adenozyne, neuropeptyd Y, a także kwas mlekowy. Metabolitami lipolizy są różnego rodzaju związki tłuszczowe między innymi chylomikrony, lipoproteiny takie, jak VLDL (ang. very low density lipoprotein), IDL (ang. intermediate density lipoprotein), LDL (ang. low density lipoprotein), HDL (ang. high density lipoprotein).

1.8 Tkanka tłuszczowa jako ognisko stanu zapalnego

W latach 90. wraz z odkryciem w adipocytach czynnika TNF- α rozpoczęły się badania nad aktywnością zapalną tkanki tłuszczowej występującą w otyłości. Na podstawie przeanalizowanych danych można stwierdzić, że proces zapalny tkanki tłuszczowej jest procesem złożonym, przebiegającym kilkoma odmiennymi szlakami. Część z nich jest już określona, część wymaga dalszych badań. Zjawiskiem ściśle powiązany z rozwojem stanu zapalnego jest insulinooporność [35]. Stosowanie diety wysokotłuszczowej przez dłuższy czas powoduje nadmierne powiększenie adipocytów skutkujące zaburzeniami komunikacji wewnątrzkomórkowej i zaburzeniami odpowiedzi receptorów na błonach adipocytów, co prowadzi do braku zmniejszenia wrażliwości na insulinę. Na skutek tego narasta krążąca we krwi ilość glukozy oraz lipidów.

Krążące przez dłuższy czas w surowicy LDL ulegają modyfikacjom i jako cząstki nieprawidłowe aktywują komórki mięśniowe i fibroblasty ścian naczyń krwionośnych, które

przekształcają się w komórki piankowe dające początek blaszce miażdżycowej [36]. Innymi komórkami pobudzonymi przez nadmiar lipidów są makrofagi będące stałym elementem budowy tkanki tłuszczowej. Makrofagi i adipocyty są komórkami posiadającymi wiele cech wspólnych i w zależności od potrzeb potrafią wymieniać się swoimi funkcjami. Makrofagi występujące u osób otyłych to głównie makrofagi M1 wytwarzające cytokiny zapalne jak TNF- α , IL-6, IL-12 oraz IL-23 [37]. Inne brane pod uwagę mechanizmy tworzące stan zapalny w tkance tłuszczowej to hipoteza infekcyjna. Zauważono, że u osób zakażonych wirusami cytomegalii czy adenowirusami podtypu 36 występuje większa aktywność zapalna adipocytów. Teoria ta wymaga dalszych badań. Również stres oksydacyjny oraz stres siateczki endoplazmatycznej uruchamiają kaskadę procesów zapalnych. Z innych mechanizmów prozapalnych należy wymienić rolę inflamasomów, receptorów aktywowanych przez proliferatory perosysomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptor- PPAR) oraz nasilone obumieranie adipocytów.

W związku z prowadzonym badaniem należy podkreślić wpływ niedotlenienia na stan zapalny w tkance tłuszczowej. Poprzez nadmierną ilość związków tłuszczowych powiększone adipocyty znajdują się z dala od naczyń krwionośnych. Niewystarczająca ilość tlenu powoduje wydzielanie zwiększonej ilości IL-6, leptyny i czynnika hamującego migrację makrofagów, a także zwiększa aktywność zapalną makrofagów [23]. Jak do tej pory brak badań *in vivo* potwierdzających tę teorię [35].

1.9 Leczenie otyłości

Celem leczenia otyłości jest wyrównanie bilansu energetycznego poprzez usunięcie nadmiaru związków tłuszczowych, które są podstawowym magazynem energii. W ten tylko sposób możemy ograniczyć stan zapalenia metabolicznego i stresu oksydacyjnego, a także zmniejszyć obciążenie, jakim są zbędne kilogramy dla wielu układów między innymi dla układu krążenia, oddechowego czy kostno-stawowego. Obecnie istnieją trzy podstawowe metody leczenia otyłości:

- metoda zmian nawyków żywieniowych i zastosowania wysiłku fizycznego,
- zastosowanie farmakoterapii,
- leczenie chirurgiczne.

Dwa ostatnie sposoby leczenia obarczone są dużym ryzykiem powikłań lub wystąpienia objawów ubocznych, a efekty nie zawsze są satysfakcjonujące.

Metoda behawioralna opiera się z jednej strony na zmianie nawyków żywieniowych, polegających na ograniczeniu dostarczanej energii, a z drugiej strony poprzez zastosowanie wysiłku fizycznego, zwiększającego zapotrzebowanie na energię potrzebną do jego wykonania. W takiej sytuacji organizm zmuszony jest do korzystania z zapasów zgromadzonych we własnej tkance tłuszczowej. Jakkolwiek jest to metoda fizjologiczna, to jednak redukcja masy tym sposobem jest procesem długotrwałym, wymagającym od pacjenta dużej determinacji i żelaznej konsekwencji. Żeby osiągnąć pożądaną efekt, potrzebny jest zespół specjalistów, z którymi pacjent powinien współpracować. W skład takiego zespołu powinien wchodzić: lekarz, dietetyk, fizjoterapeuta i psycholog. Należy pamiętać, że otyłość jest chorobą przewlekłą i jako taka wymaga zmiany modelu życia na stałe.

1.10 Wydolność fizyczna i tolerancja wysiłkowa

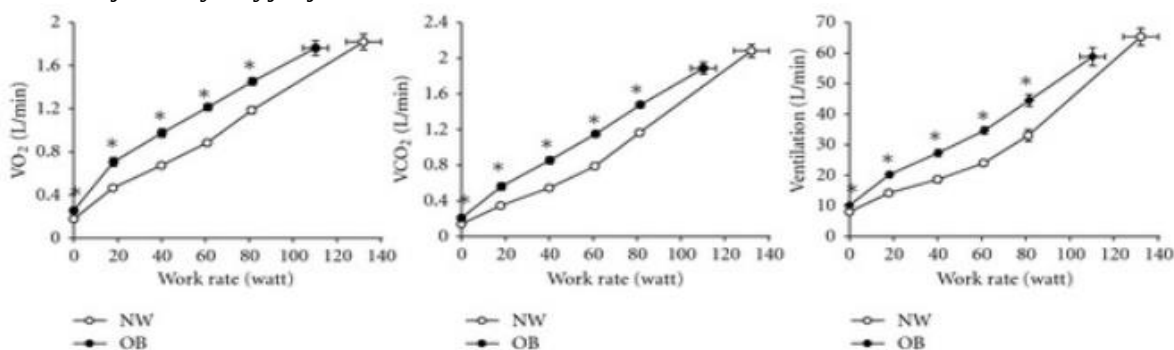
Na wydolność fizyczną składa się zdolność organizmu do wykonania określonych wysiłków fizycznych, tolerancja zmian biochemicznych zachodzących w ustroju w tym czasie (możliwość zachowania homeostazy), a także zdolność do szybkiej odnowy i powrotu do homeostazy spoczynkowej. Najlepszym i najczęściej stosowanym wskaźnikiem oceny wydolności ustroju jest określanie pułapu tlenowego, czyli możliwości poboru tlenu przez organizm w czasie jednej minuty maksymalnego wysiłku fizycznego. W sytuacji pełnego zdrowia wydolność fizyczna jest tożsama z tolerancją wysiłku. Inaczej sytuacja przedstawia się w różnych stanach chorobowych, w tym w otyłości.

1.10.1 Pułap tlenowy

Pułap tlenowy (VO_{2max}) jest to miara maksymalnej zdolności organizmu do poboru tlenu. Wielkość ta informuje nas o sprawności ustroju oraz określa skalę możliwości do podjęcia wysiłków. VO_{2max} określany jest w litrach/minutę albo w sposób bardziej miarodajny w ml/kg/min. Ten drugi sposób pokazuje zdolność dostarczenia tlenu do tkanek oraz jego wykorzystywania, czyli jest miernikiem pojemności tlenowej organizmu [39]. Przykładowo prawidłowe wartości VO_{2max} dla kobiet w przedziale wiekowym od 40 do 49

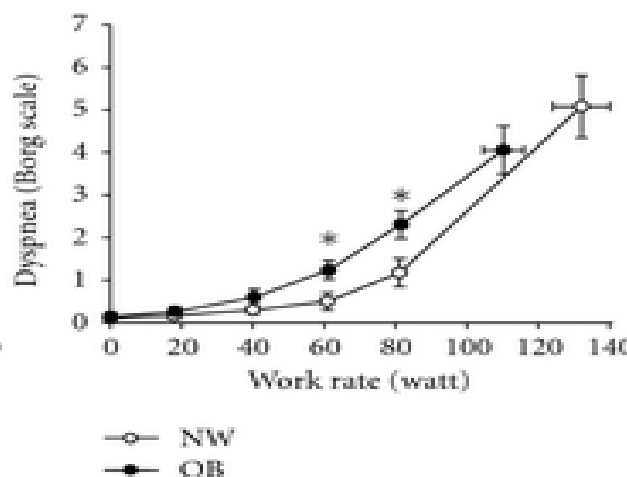
lat wynoszą ok 32 ml/min/kg, a dla mężczyzn w tym samym przedziale wiekowym ok. 40 ml/min/kg. Osoby otyłe ze względu na zwiększoną masę ciała w odpowiedzi na submaksymalny wysiłek fizyczny pochłaniają relatywnie więcej tlenu niż osoby o prawidłowej masie ciała, natomiast wartość maksymalna jest znacząco niższa w porównaniu do wartości należnej dla wieku oraz płci. Marrigunta w badaniach z 2019 roku wykazał znaczny ubytek wartości wskaźnika VO_{2max} u osób otyłych korelujący wysoko ze wzrostem masy ciała [40].

Zaopatrzenie w tlen jest uwarunkowane wieloma czynnikami takimi jak a) prawidłowa funkcja płuc (maksymalna wentylacja minutowa, pojemność dyfuzyjna, stosunek wentylacji do perfuzji) b) objętość i pojemność tlenowa krwi, c) prawidłowa funkcja układu krążenia (maksymalna objętość minutowa), d) prawidłowy gradient tętniczo-żylny wysycenia tlenem krwi, jak również zdolność wykorzystania tlenu na poziomie mitochondrialnym w komórce mięśniowej. W warunkach zdrowia wszystkie wymienione systemy warunkują sprawne dostarczenie i wykorzystanie tlenu przez organizm. Już na początku XX wieku w badaniach wykazano, iż to układ krążenia w 80% warunkuje zdolność pochłaniania tlenu przez organizm w warunkach wysiłku fizycznego. Spowodowane jest to brakiem dużych rezerw czynnościowych w tym układzie [39]. Ze względu na zwiększone zapotrzebowanie oraz zużycie tlenu u osób otyłych te rezerwy fizjologiczne w obrębie wielu układów są już wykorzystywane w spoczynku. Stąd wykonywany przez te osoby wysiłek fizyczny doprowadza do szybkiego rozwoju zmian zmęczenia na skutek ograniczenia możliwości zwiększenia poboru tlenu już przy niewielkich obciążeniach wysiłkowych. Na Rycinie 2 pokazana została różnica w wysiłkowej reakcji na obciążenie wysiłkowe pomiędzy osobami o prawidłowej masie ciała (NW) a otyłymi (OB) w zakresie analizy zużycia tlenu oraz reakcji wentylacyjnej.



Rycina 2. Różnica w reakcji na obciążenie wysiłkowe osób z prawidłową masą ciała oraz osób otyłych [40].

Stan hipoksji na poziomie komórkowym skutkuje nagromadzeniem mleczanu powyżej progu możliwości jego utylizacji. Stąd często osoby otyłe ze względu na odczuwane zmęczenie oraz ból mięśniowy rezygnują z aktywności fizycznej. Na podstawie badań Denis i wsp. na Rycinie 3 pokazana została różnica w odczuwalności ciężkości wysiłku mierzona skalą Borga pomiędzy osobami o prawidłowej (NW) i nadmiernej masie ciała (OB).

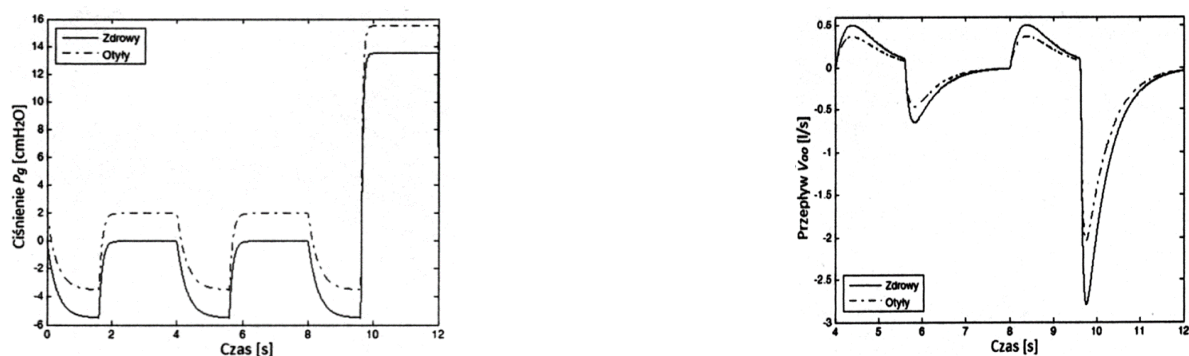


Rycinie 3. Różnica w subiektywnym odczuciu zmęczenia pomiędzy osobami o prawidłowej i nadmiernej masie ciała [40].

1.11 Wpływ otyłości na sprawność układu oddechowego

Nadmiar tkanki tłuszczowej, wpływając na mechanikę oddychania, upośledza funkcję układu oddechowego. Otoczona tłuszczem klatka piersiowa traci swoją podatność, a jego nadmierna ilość w jamie brzusznej skutkuje podwyższeniem ciśnienia w jej obrębie i tym samym podwyższeniem pozycji przepony. U osób otyłych dochodzi do spadku całkowitej objętości płuc, obniżenia czynnościowej pojemności zalegającej, wydechowej objętości zapasowej oraz natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej i natężonej pojemności życiowej. Konsekwencją tych zmian są zaburzenia wentylacji i tym samym pogorszenie utlenowania krwi. Sytuacja ta wpływa niekorzystnie na metabolizm; powoduje jego spowolnienie nawet w spoczynku i narastanie otyłości. Zaburzenia wentylacji i utlenowania krwi, choć niewielkie w spoczynku, w kontekście konieczności podjęcia wysiłku celem redukcji masy ciała nabierają dużego znaczenia. Wentylacja minutowa u osoby zdrowej w czasie spoczynku wynosi od 5 do 10 l/min. a w czasie wysiłku wzrasta

do 150-200 l/min. U osób otyłych wartości te są zdecydowanie niższe. Poziom wentylacji podczas wysiłku początkowo jest utrzymywany poprzez wzrost objętości oddechowej, następnie po osiągnięciu progu wentylacyjnego (ang. ventilatory threshold -VT), poprzez zwiększenie częstości oddychania. Skutkuje to zaburzeniem stosunku fazy wdechowej do wydechowej, powstaniem zjawiska hiperinflacji i szybkim zmęczeniem mięśni oddechowych i tym samym utratą możliwości kontynuowania wysiłku. Poniżej graficzny zapis patologii oddychania osób otyłych zwizualizowany poprzez model elektryczny układu oddechowego (Rycina 4) [41,42].



Rycina 4. Różnica w graficznym zapisie modelu oddychania pomiędzy osobą o prawidłowej masie ciała oraz otyłą [42].

Zmiany te oczywiście wpływają na wymianę gazową zwłaszcza podczas wysiłku fizycznego. W wyniku zaburzeń omawianych powyżej dochodzi do co prawda niewielkiej, ale długotrwałej hipoksemii i hipoksji. W sytuacji hipoksji tkankowej istotnym problemem jest zaburzenie fosforylacji oksydacyjnej wynikające z niedostatku tlenu i ograniczenie metabolicznie efektywnego wykorzystanie pozostających w nadmiarze kwasów tłuszczowych. Fakt ten uniemożliwia lub znacznie utrudnia uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego niezbędnego w walce z otyłością.

1.12 Metabolizm wysiłkowy

Podstawowym składnikiem energetycznym organizmu ludzkiego jest glukoza, chociaż zysk energetyczny powstały ze spalania 1 g tego substratu jest o 2,5 razy niższy niż ze spalania 1 g tłuszczu. Wynika to z faktu, że glukoza jest głównym czynnikiem odżywczym dla centralnego układu nerwowego, który steruje między innymi procesami metabolicznymi.

Spadek poziomu glukozy jest czynnikiem oreksygenym stymulującym organizm do pobrania pokarmu.

Z pobranych substratów: białek, węglowodanów i tłuszczu, powstają substancje budulcowe oraz energia. Powstała energia wykorzystywana jest do zaspokojenia podstawowych przemian zachodzących w organizmie, a jej nadmiar jest magazynowany przez organizm człowieka pod postacią tkanki tłuszczowej. Bogatym źródłem energii podczas pracy wysiłkowej jest także glukoza zgromadzona w mięśniach w postaci glikogenu. Niezmiernie istotne jest proporcjonalne wykorzystywanie energii z tych poszczególnych magazynów. Zachowanie tej równowagi jest uzależnione od kilku czynników:

- dostępności tlenu,
- dostępności wolnych kwasów tłuszczowych,
- szybkości zużycia ATP.

Niedobór tlenu hamuje wykorzystanie wolnych kwasów tłuszczowych. Glikoliza może przebiegać w warunkach beztlenowych z wytworzeniem kwasu mlekowego, który dodatkowo hamuje lipolizę. Warto podkreślić, iż procesy glikolizy są intensywniej aktywowane w warunkach beztlenowych, a więc niedobór tlenu zwiększa udział węglowodanów (substrat mniej wydajny) w pokryciu zapotrzebowania energetycznego. Wykorzystanie energii zmagazynowanej w tkance tłuszczowej wymaga więc dostarczenia odpowiedniej ilości tlenu.

Energia na poziomie komórkowym zgromadzona jest w dwóch wiązaniach fosforanowych cząsteczki ATP. Ze względu na niewielką zawartość tego związku w komórkach mięśniowych wymaga on stałej resyntezy. Substratami do tego procesu są: ADP w reakcji miokinazowej, fosfokreatyna (PCr), glikogen mięśniowy, glukoza wychwytywana z krwi, wolne kwasy tłuszczowe (WKT), ketokwasy i aminokwasy. Do resyntezy ATP może dochodzić zarówno na drodze przemian tlenowych, jak i beztlenowych. Ilość energii powstająca na drodze fosforylacji oksydacyjnej jest znacznie większa niż w procesach beztlenowych. Wysiłki wykonywane w warunkach tlenowych mogą zatem trwać znacznie dłużej. Niestety ten korzystny pod względem energetycznym szlak pozyskiwania ATP u wielu pacjentów jest ograniczony [43]. Na Rycinie 5 pokazane zostały źródła energii oraz towarzyszące im procesy w tlenowym i beztlenowym sposobie pozyskiwania ATP.



Rycina 5. Mechanizmy pozyskiwania ATP w zależności od dostępności tlenu [44 w modyfikacji własnej].

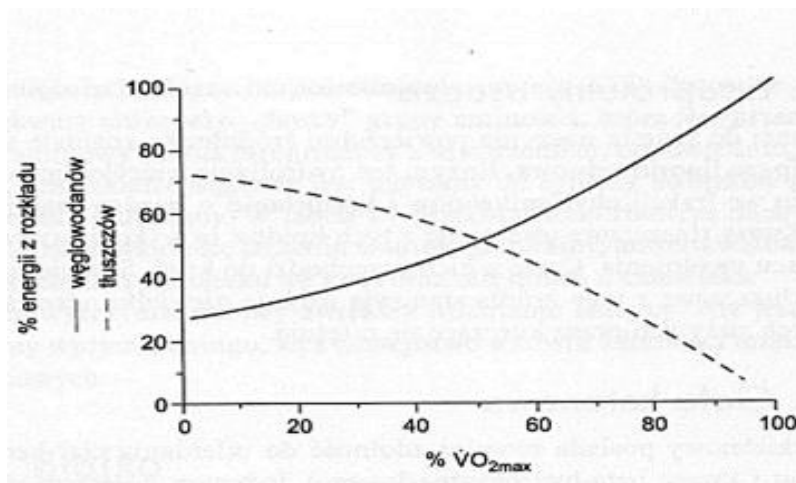
Rodzaj przemian (tlenowe czy beztlenowe) zależy od intensywności wykonanej pracy, czasu trwania wysiłku, jak również od poziomu wydolności ćwiczącego. Podczas wysiłków krótkotrwałych trwających do ok. 10 sekund, do odbudowy ATP wykorzystywana jest głównie fosfokreatyna. Proces ten jest całkowicie niezależny od dostępności tlenu.

Wysiłki trwające dłużej do 15 minut przebiegają początkowo z wykorzystaniem glikogenu zawartego w mięśniach na drodze przemian beztlenowych z wytworzeniem znacznej ilości kwasu mlekowego. Jednak od 2 do 6 minuty od rozpoczęcia wysiłku następuje zwiększenie udziału przemian tlenowych w procesach metabolicznych. Jednocześnie od 10 do 15 minuty wysiłku rozpoczyna się zwiększone uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej.

Wysiłki długotrwałe, trwające do godziny, wymagają zwiększenia udziału przemian tlenowych, które mogą odpowiednio zabezpieczyć zapotrzebowanie energetyczne (przemiany beztlenowe w tym przypadku zabezpieczają do 10% wydatku energetycznego). Substratami w tych przemianach nadal jest glukoza i kwasy tłuszczowe, przy czym udział kwasów tłuszczowych jest tym większy, im mniejsza jest intensywność wysiłku, dłuższy czas trwania i większa dostępność tlenu.

Wysiłki trwające ponad godzinę są możliwe dzięki przemianom tlenowym z udziałem kwasów tłuszczowych; pokrywają one około 80% zapotrzebowania energetycznego. Pozostała część jest zabezpieczana przez węglowodany.

Poniżej umieszczona została rycina przedstawiająca wykorzystanie węglowodanów i tłuszczu w zależności od intensywności wysiłku mierzonego wartością zużycia tlenu (Rycina 6).

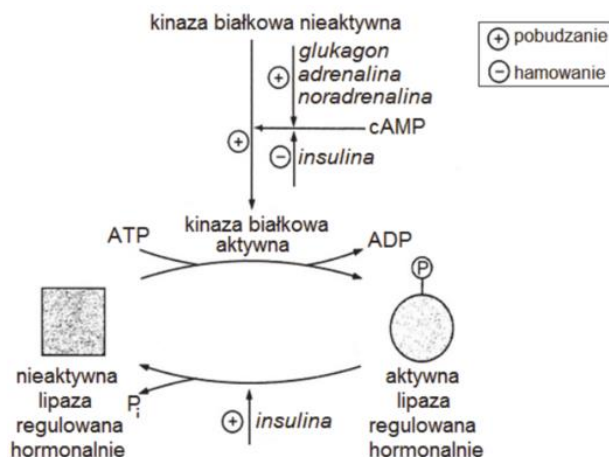


Rycina 6. Procentowy rozkład wykorzystania tłuszczów oraz węglowodanów podczas wysiłków fizycznych o różnej intensywności [45].

1.12.1 Metabolizm wysiłkowy lipidów

Z punktu widzenia redukcji masy ciała w terapii otyłości niezmiernie istotny jest metabolizm tłuszczu w naszym organizmie. Procesy lipolizy i lipogenezy zachodzą równolegle, zarówno w spoczynku, jak i w wysiłku. W chwili zapotrzebowania na energię przeważają procesy lipolizy i utraty tłuszczu, natomiast dowóz substancji energetycznych, w ilościach przekraczających aktualne zapotrzebowanie stymuluje lipogenezę i tworzenie magazynów energii w postaci tkanki tłuszczowej. W warunkach spoczynku oba procesy toczą się z niewielką intensywnością, przybierając na sile w momencie pobierania pokarmu (lipogeneza) bądź wysiłku fizycznego (lipoliza). Jakość przemian biochemicznych w obu przypadkach zależy od wielu czynników takich jak: ogólna sprawność ustroju, sprawność szlaków enzymatycznych, dostępność substratów energetycznych. Tempo przemian warunkowane jest również wpływem czynników zewnętrznych tj.: temperatury otoczenia czy dostępności tlenu.

Z uwagi na temat pracy bliżej zostaną omówione procesy rozkładu tłuszczów w naszym organizmie. Lipoliza to hydroliza enzymatyczna tłuszczów (trójglicerydów) będących estrami glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych. Reakcje te regulowane są poprzez hormony zarówno stymulujące rozkład: glukagon, adrenalinę i noradrenalinę, oraz przez insulinę czy powstający w warunkach hipoksji tkankowej mleczan, które działają hamująco na aktywność lipazy. Na Rycinie 7 pokazany został mechanizm aktywacji enzymu lipaza.

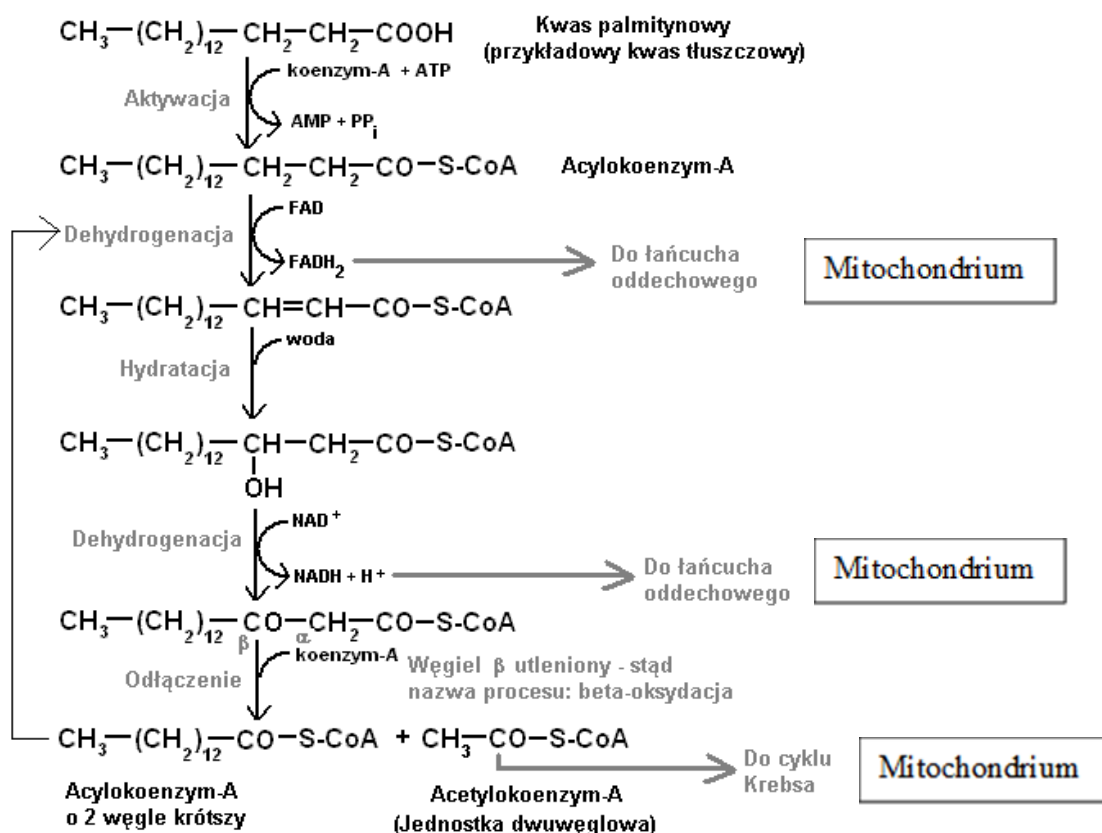


Rycina 7. Proces aktywacji enzymu lipazy [46].

Tłuszcz, jako materiał energetyczny, w organizmie znajduje się przede wszystkim w tkance tłuszczowej, tkance mięśniowej, a także w wolno krążących w surowicy krwi lipoproteinach. Podstawową rolę w reakcjach lipolizy odgrywa enzym: lipaza trójglicerydowa adypocytów, która rozszczepia trójglicerydy na diglicerydy i pojedyncze łańcuchy wolnych kwasów tłuszczowych. Od tempa tego etapu zależy szybkość całego procesu. Dalszym etapem lipolizy jest przejście diglicerydów do monoglicerydów. W tej reakcji kluczową rolę odgrywa lipaza hormono zależna (ang. hormone-sensitive lipase -HSL). Etapem końcowym jest przejście monoglicerydów do cząsteczek glicerolu i wolnych kwasów przy udziale lipazy monoglicerydowej (ang. monoglyceride lipase-MGL). Uwolnione w tych trzech etapach kwasy tłuszczowe są substratem do dalszych przemian mitochondrialnych. Do aktywacji kwasów tłuszczowych dochodzi na zewnętrznej powierzchni mitochondriów przy udziale syntetazy acetylo-CoA i ATP. Aktywowane kwasy tłuszczowe za pomocą niskocząsteczkowego związku karnityny są przekazywane do wnętrza mitochondriów, gdzie podlegają procesowi β -oksydacji. W tym procesie

z aktywowanego kwasu tłuszczowego (acylo-CoA) powstają acetylo-CoA – substrat dla cyklu Krebsa oraz zredukowane nukleotydy NADH i FADH₂ oddające atomy wodoru na łańcuch oddechowy. β- oksydacja kwasów tłuszczowych i sprzężone ze sobą reakcje łańcucha oddechowego i cyklu Krebsa dostarczają bardzo dużo energii w postaci ATP. Jednak efektywność tych procesów jest uwarunkowana dostateczną podażą tlenu niezbędnego do prawidłowego przebiegu reakcji oksydacji na łańcuchu mitochondrialnym. W zależności od rodzaju spalanego kwasu tłuszczowego zysk energetyczny może wynosić 129 cząsteczek ATP [47].

Na Rycinie 8 pokazany został mechanizm energetyczny z wykorzystaniem kwasów tłuszczowych.



Rycina 8. Schemat procesu β – oksydacji [48 w modyfikacji własnej].

1. 13 Zastosowanie tlenoterapii w medycynie

Tlen jako lek znalazł szerokie zastosowanie w wielu gałęziach medycyny. Stosowany jest w chorobach układu oddechowego, krążenia, w chorobach neurologicznych i neonatologii. Tlen podany pod większym niż zazwyczaj stężeniem skutecznie przyspiesza procesy gojenia ran, przyspiesza regenerację tkanek, poprawia metabolizm, poprawia procesy poznawcze, zwiększa odporność i wydolność organizmu [Tabela 1].

Tabela 1. Zastosowanie tlenoterapii w medycynie, sporcie i kosmetologii [49 w modyfikacji własnej].

ZASTOSOWANIE TLENOTERAPII
• kardiologia, neurologia i onkologia, • chirurgia ogólna i estetyczna, • stomatologia, reumatologia, dermatologia, • leczenie cukrzycy, autyzmu, zespołu Downa, • leczenie łuszczycy, chorób przewodu pokarmowego,
• szybsza regeneracja potreningowa, • zmniejszenie powysiłkowego długu tlenowego, • zwiększenie intensywności przemian metabolicznych i regeneracyjnych w tkance chrzęstnej, kostnej oraz mięśniowej, • umożliwienie produkcji kolagenu, zmniejszenie stanu zapalnego, • skrócenie czasu leczenia kontuzji u zawodników,
• poprawienie elastyczności skóry, likwidacja zmarszczek, spowalnienie procesów starzenia, • poprawienie jakości snu, wykorzystanie jej pozytywnego wpływu na zdolności kognitywne oraz pamięć, zmniejszenie częstości występowania depresji oraz ryzyka zaburzeń neurologicznych.

Klinicznie zaleceniem do włączenia tlenoterapii jest spadek saturacji, czyli wysycenia hemoglobiny tlenem poniżej 94%. Saturację bada się metodą pulsoksymetrii (metoda nieinwazyjna) lub gazometrii — badając krew włosniczkową bądź (rzadziej) tętniczą.

Wskazania do tlenoterapii obejmują stany ostre (na przykład zatrzymanie krążenia, sepsa, anafilaksja) oraz przewlekłe (astma oskrzelowa, śródmiąższowe choroby płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc). Każde obniżenie saturacji o 3 lub więcej procent wymaga zawsze wnikliwej oceny pacjenta [49].

Mimo tak dobroczynnego działania tlenu na organizm, jak dotąd nie badano jego wpływu na mechanizmy redukcji tkanki tłuszczowej. Natomiast udowodniono, że osoby otyłe wymagają większych ilości tlenu celem utrzymania funkcji życiowych na podstawowym poziomie [49]. Zużycie tlenu w spoczynku przez osoby chorobliwie otyłe jest o 16% wyższe niż u osób z prawidłową masą ciała, co pokazane zostało na Rycinie 2. Jednocześnie ich maksymalny pobór tlenu (VO_{2max}) jest niższy niż u osób o prawidłowej masie ciała [50]. Z drugiej strony spalanie tłuszczu jest najbardziej efektywne podczas wysiłków długotrwałych o umiarkowanej intensywności i wymaga prawidłowego utlenowania tkanek. Proces fosforylacji oksydacyjnej zachodzący na łańcuchu oddechowym nieodwracalnie związany jest z obecnością tlenu jako ostatecznego akceptora elektronów i wodoru [51]. W badaniach wykazano wzrost zapotrzebowania na tlen podczas aktywności fizycznej znacznie większy u osób otyłych w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała w odpowiedzi na to samo submaksymalne obciążenie wysiłkowe [41]. Niedostateczne utlenowanie tkanek i niższa niż optymalna saturacja skutkują zmniejszeniem zdolności do ćwiczeń i powodują szybsze pojawienie się objawów zmęczenia [52,53]. Adrade i wsp. opierając się na dużej liczbie badań dotyczących suplementacji tlenem podczas wysiłku, wykazali u badanych odwrotną korelację między wskaźnikami zapalenia a intensywnością wykonywanych ćwiczeń [54].

Bazując na powyższych badaniach wydaje się celowe zbadanie wpływu suplementacji mieszaniną oddechową wzbogaconą w tlen u ćwiczących osób otyłych na efektywność redukcji masy ciała w terapii otyłości. Podanie tym pacjentom podczas wysiłku mieszaniny oddechowej wzbogaconej w tlen może mieć działanie wielokierunkowe. Po pierwsze, tlen wpływa bezpośrednio na metabolizm poprzez udział w procesach oddychania tkankowego- fosforylacji oksydacyjnej i pozyskiwania energii z tłuszczu – w ten sposób nasila się metabolizm tlenowy. Tlen utrzymuje również odpowiednią sprawność aparatu mitochondrialnego komórek. Po drugie, tlen poprawia sprawność układu krążenia i układu

oddechowego. W przypadku tego drugiego zmniejsza zjawisko hiperinflacji dynamicznej, dzięki czemu podejmowane wysiłki mogą trwać dłużej [54], a także poprawia się wysycenie hemoglobiny tlenem. Równie ważny u pacjentów otyłych jest wpływ tlenu na ośrodkowy układ nerwowy. Obniża on u tych pacjentów napięcie, łagodzi bądź niweluje depresję, obniża poczucie lęku [43] i w ten sposób zwiększa motywację do walki z otyłością.

2. Cel pracy

Ocena wpływu oddychania mieszaniną oddechową wzbogaconą w tlen na efekty leczenia otyłości przy zastosowaniu programów rehabilitacyjnych związanych ze zwiększoną aktywnością fizyczną.

2.1 Cele szczegółowe

1. Czy suplementacja mieszaniną oddechową zawierającą tlen spowoduje większy spadek masy ciała niż oddychanie powietrzem atmosferycznym podczas trzytygodniowego programu treningowego u pacjentów z otyłością?
2. Czy suplementacja mieszaniną oddechową wzbogaconą w tlen wpłynie korzystnie na zmianę składu masy ciała podczas prognozowanego treningu fizycznego u pacjentów z otyłością w porównaniu do standardowego programu treningowego, podczas którego badane kobiety oddychały powietrzem atmosferycznym?
3. Czy suplementacja mieszaniną oddechową wzbogaconą w tlen wpłynie korzystnie na profil lipidowy podczas dostosowanego do poziomu wydolności treningu fizycznego u pacjentów z otyłością?
4. Czy zastosowanie mieszaniny oddechowej wzbogaconej w tlen wpłynie na zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego w organizmie, w porównaniu do treningu fizycznego w którym pacjentki oddychały powietrzem atmosferycznym?
5. Czy wzrost stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej w warunkach zwiększonego wysiłku fizycznego ma wpływ na stres oksydacyjny i zmianę stężenia wybranych markerów stresu oksydacyjnego u badanej grupy kobiet?

3. Materiał i metoda

3.1 Opis badanej grupy

Przeprowadzone zostało kontrolowane, randomizowane badanie. Do grupy eksperymentalnej zakwalifikowano początkowo 62 pacjentki, które zostały losowo przydzielone do grupy badanej (objętej dodatkową interwencją) oraz kontrolnej (bez dodatkowej interwencji), po uprzednim uzyskaniu od badanych świadomej pisemnej zgody na udział w projekcie. Dwie osoby nie ukończyły procesu terapeutycznego ze względu na stan zdrowia wykluczający udział w projekcie.

Kobiety były w wieku od 19 do 68 lat, z BMI > 30 kg/m². Kwalifikacja do udziału w badaniu miała miejsce po wcześniejszej konsultacji lekarskiej. Kryteria włączenia do badań zakładały między innymi brak współistnienia schorzeń uniemożliwiających podjęcie wysiłku fizycznego. Kryteria wykluczenia pacjentki z badania (obecność co najmniej jednego z wymienionych poniżej czynników): dodatni wynik elektrokardiograficznego testu wysiłkowego, stosowanie diety wegetariańskiej lub innej diety alternatywnej, przebyta lub aktywna choroba nowotworowa (trwająca radioterapia/chemioterapia), pacjenci ze schorzeniami wątroby (ALT > 3x graniczna wartość normy) z wyjątkiem pacjentów ze stłuszczeniem wątroby, z przewlekłą chorobą nerek eGFR < 30ml/1,73m²/min, z aktywnym stanem zapalnym CRP > 5mg/dl, z niestabilną chorobą niedokrwienną serca i osoby po waskularyzacji mięśnia sercowego lub wszczepionym stymulatorem serca, pacjenci po udarze niedokrwiennym lub krwotocznym mózgu (< 6 miesięcy), pacjenci po STEMI z implantacją stentu uwalniającego lek lub nSTEMI (< 12 miesięcy), z dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi: fenyloketonurią, galaktozemią, z chorobami autoimmunologicznymi, pacjentki w ciąży, ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi lub zaburzeniami odżywiania (anoreksja, bulimia), w trakcie antybiotykoterapii czy leczeniu sterydami, oraz aktywnego uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską oraz uzyskało pozytywną opinię wydaną przez Komisję Bioetyczną działającą przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu z dnia 2017-04-06; Numer: 429/17.

Badania wykonywane były w Klinice Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Poradni Metabolicznej Szpitala Klinicznego nr 2 w Poznaniu oraz na

Oddziale Pulmonologiczno – Rehabilitacyjnym dla Dorosłych Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. Eugenii i Janusza Zeylandów w Poznaniu przy współpracy z Zakładem Fizjologii i Biochemii Akademii Wychowania Fizycznego w Poznaniu.

Randomizacja przeprowadzona została jako prosty przydział losowy, a osoba ją wykonująca nie była zaangażowana w proces badawczy. Wszystkie badane osoby były pochodzenia kaukaskiego, z terenu Wielkopolski. Przed przystąpieniem do projektu zobligowano wszystkich badanych o ścisłą realizację zaleceń żywieniowych oraz przestrzegania diety indywidualnie przygotowanej na potrzeby badania przez włączonego do projektu dietetyka. Osoba włączona do badania w czasie trwania projektu poproszona była o nie wykonywanie dodatkowej aktywności fizycznej poza tą realizowaną w ramach programu. Dokładna charakterystyka antropometryczna, spirometryczna i biochemiczna obu badanych grup pokazana została w Tabeli 2.

3.2. Opis interwencji realizowanej w projekcie badań

Podczas trzytygodniowego turnusu rehabilitacyjnego, dwukrotnie na początku i na końcu badania, u pacjentek były wykonane: badania antropometryczne, spirometryczne i biochemiczne krwi. U wszystkich badanych osób oceniono w badaniu ergospirometrycznym (ang. Cardiopulmonary Exercise Test - CPET) wydolność krążeniowo-oddechową. Na tej podstawie był planowany indywidualny program treningowy realizowany w wymiarze 30 minut dziennie, 5 razy w tygodniu przez cały okres trwania projektu z wyłączeniem dnia pierwszego i ostatniego przeznaczonego na wykonanie prób wysiłkowych.

W grupie badanej podczas programu treningowego zastosowany został model oddychania mieszaniną zawierającą tlen o przepływie 6 l/min podczas wykonywania dostosowanej do poziomu wydolności aktywności fizycznej na cykloergometrze z indywidualnie wyznaczonym obciążeniem treningowym. Grupa kontrolna podczas treningu oddychała powietrzem atmosferycznym.

3.3 Metodyka oznaczeń wybranych wskaźników antropometrycznych, fizjologicznych oraz biochemicznych

3.3.1 Podstawowe pomiary antropometryczne

Dwukrotnie, na początku i po ukończeniu programu terapeutycznego, wykonano pomiary: wysokość i masy ciała, obwodu talii i bioder, oraz wyliczono wskaźnik BMI.

Wysokość w pozycji stojącej mierzono z dokładnością do milimetra za pomocą taśmy mierniczej. Pomiar obwodu tali wykony był pod koniec normalnego wydechu w pozycji stojącej, w połowie odległości między dolnym łukiem żeber a górnym brzegiem grzebienia kości biodrowej, z dokładnością do 0,2 cm, przy użyciu nierozciągliwej taśmy. Obwód bioder był zmierzony na poziomie największej wypukłości mięśni pośladkowych, poniżej talerzy biodrowych. Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej było oceniane za pomocą obliczenia stosunku obwodu talii do obwodu bioder (WHR).

Oceniony był również skład ciała metodą bioimpedancji elektrycznej (BIA, analizator TANITA MC-980). Analizator składu ciała MC-980 MA jest przeznaczony do użytku profesjonalnego, w specjalistycznych centrach zdrowia, szpitalach i placówkach medycznych, a także ośrodkach badawczych do prowadzenia badań naukowych. Analizator posiada certyfikaty medyczne MDD CLASS IIa oraz NAVI: CLASS III, które są wymagane do wykorzystywania sprzętu w celach medycznych. Zintegrowane 8 elektrod pozwala na wykonanie analizy z odczytem segmentowym.

Badanie polega na przepuszczeniu przez ciało człowieka prądu o bardzo małym natężeniu i wysokiej częstotliwości. Prąd przepływa na sześciu częstotliwościach: 1kHz/5kHz/50kHz/250kHz/500kHz/1000kHz, co maksymalizuje dokładność pomiarów. Podczas badania w sposób bezpośredni uzyskano informację o oporze elektrycznym ciała (impedancji i reaktancji), a za pomocą odpowiednich algorytmów uwzględniających wiek, płeć, wysokość i masę ciała, wyliczono zawartość pozostałych składowych masy ciała.

Badano: zawartość beztłuszczowej masy ciała (ang. fat free mass-FFM), tkanki tłuszczowej (FM – body fat mass), masę mięśniową (ang. muscle mass MM) oraz tkankę tłuszczową trzewną (ang. visceral fat area-VFA). Ze względów bezpieczeństwa z badania zostały wyłączone osoby, u których w wywiadzie lekarskim stwierdzono przebyte zawały

serca, osoby z wszczepionym defibrylatorem lub rozrusznikiem serca, epilepsją, niedowładem połowicznym, zmniejszonym przepływem tkankowym, a także te, u których wszczepione zostały małe metalowe elementy. Ponadto zwrócona została uwaga na zachowanie ciągłość tkanek w miejscu styku z elektrodami (brak ran i chorobowych zmian skórnych). Każdorazowo badania wykonywane były w godzinach porannych na czczo po oddaniu moczu.

3.4 Metodyka wykonania badania spirometrycznego

Ocenę wydolności oddechowej, celem diagnostyki występowania ewentualnych, współistniejących zaburzeń oddechowych, przeprowadzono za pomocą konwencjonalnej spirometrii przy użyciu spirometru LungTest 1000 (MES SJ, Polska). Badania wykonywano w pozycji siedzącej, z trzykrotnym pomiarem, zgodnie ze standardami opracowanymi przez American Thoracic Society (ATS) i European Respiratory Society (ERS) [55]. Wyniki pokazane zostały jako procenty przewidywanych, optymalnych wartości odniesienia według Pereira i wsp. [56]. Oznaczana w badaniu była pojemność życiowa płuc (VC), natężona pojemność życiowa (FVC), natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1) oraz wskaźnik odsetkowy natężonego wydechu tzw. wskaźnik Tiffeneau (FEV_1/FVC) [57].

3.5 Metodyka oznaczania poziomu wydolności fizycznej oraz wyznaczenia indywidualnych obciążeń treningowych

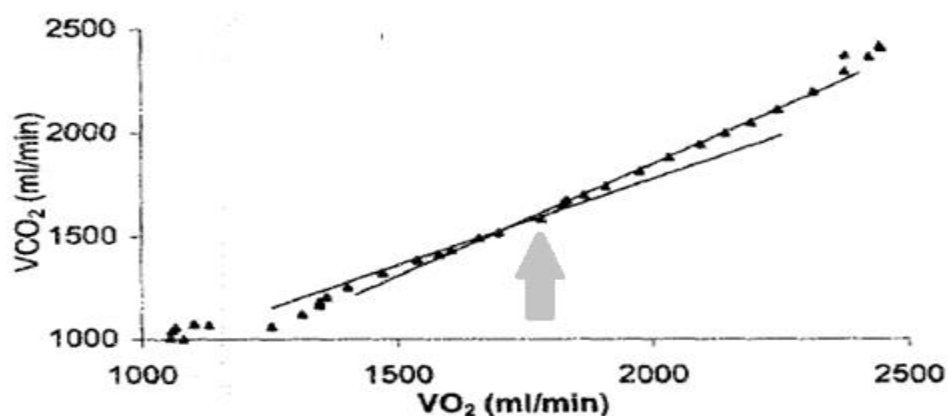
3.5.1 Protokół wykonania badania wysiłkowego

Testy wysiłkowe odbywały się w godzinach 8:00-10:00 w klimatyzowanym laboratorium badań wysiłkowych, 2 godziny po spożyciu lekkiego śniadania. Test wykonano na cykloergometrze: 3-minutowa rozgrzewka z obciążeniem 25 W, po której co 90 sekund zwiększano obciążenie o 10 W (60 RPM). Test trwał do odmowy lub niemożności utrzymania przez osobę badaną zadanej kadencji. Podczas wykonywania próby wysiłkowej w pracowni w każdym przypadku obecny był lekarz.

3.5.2 Analiza parametrów gazometrycznych oraz wskaźników fizjologicznych podczas próby wysiłkowej

Prężność gazów wydechowych, wentylację minutową płuc (ang. minute ventilation-VE) oraz częstość skurczów serca (ang. heart rate-HR) podczas całej próby wysiłkowej monitorowane były w sposób ciągły za pomocą zautomatyzowanego systemu START 2000 M (MES Sp. Z o.o., Polska). Częstość skurczów serca mierzono za pomocą pulsoksymetru Nonin 8500 (USA). Pobór tlenu (VO_2) i wydatek dwutlenku węgla (VCO_2) mierzono metodą oddech po oddechu i uśredniano w 15-sekundowych okresach. Przed każdą próbą system kalibrowano zgodnie z instrukcjami producenta. Za pomocą czujników rejestrowano warunki otoczenia: temperaturę, wilgotność i ciśnienie atmosferyczne. Kalibrację analizatora gazu wykonano przy użyciu standardowej mieszaniny gazów o składzie: 5% CO_2 i 16% O_2 dostarczonej przez producenta.

W celu określenia wartości progu przemian beztlenowych metodą bezinwazyjną wyznaczono próg wentylacyjny (ang. ventilatory threshold-VT) metodę V-slope, wykorzystując komputerową analizę regresji nachylenia wykresu produkcji CO_2 względem poboru O_2 i określenia momentu, w którym wzrost produkcji CO_2 nieproporcjonalnie przekracza wzrost zużycia O_2 [58] (Rycina 9). Wyznaczone podczas badania obciążenie zostało wykorzystane do wyznaczenia indywidualnych obciążeń treningowych każdego pacjenta.



Rycina 9. Sposób wyznaczenia progu przemian beztlenowych z wykorzystaniem progu wentylacyjnego na podstawie graficznego przebiegu produkcji CO_2 względem pochłaniania O_2 [59 w modyfikacji własnej].

3.6 Analiza parametrów gazometrycznych oraz biochemicznych krwi.

3.6.1 Przygotowanie prób krwi do analizy

Badane osoby poinformowane zostały o warunkach pobrania krwi tzn. braku intensywnej aktywności fizycznej w czasie 24 godzin przed badaniem i ostatnim posiłku niskotłuszczowym. Próbki krwi pobierano w godzinach porannych na czczo z żyły łokciowej za pomocą strzykawki S-Monovette (SARSTEDT, Niemcy) i odwirowywano przez 4 minuty (1500 g, 4°C), z wykorzystaniem wirówki Universal 320R; Hettich Lab Technology, Tuttlingen, Germany, w celu oddzielenia surowicy. Próbki schładzano i przechowywano w temperaturze -80°C z użyciem zamrażarki niskotemperaturowej (U410, New Brunswick Scientific, USA) do czasu przeprowadzenia analiz.

3.6.2 Parametry równowagi kwasowo-zasadowej krwi i stężenie kwasu mlekowego we krwi kapilarnej

We krwi kapilarnej pobranej z opuszka palca oznaczono parametry równowagi kwasowo-zasadowej krwi (RKZ), przy użyciu analizatora parametrów krytycznych Cobas b221 (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA). Analizie statystycznej poddano następujące parametry: pH krwi, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, BE. We krwi oznaczono także stopień wysycenia krwi tlenem (SpO₂). Pomiar stężenia mleczanu we krwi włosniczkowej określano przy użyciu paska testowego EDGE Blood Lactate Test Strip, ApexBio (Tajwan).

3.6.3 Metodyka oznaczenia wskaźników biochemicznych we krwi żyłnej

3.6.3.1 Oznaczenie profilu lipidowego

Elementy profilu lipidowego (cholesterol całkowity, cholesterol HDL, LDL oraz trójglicerydy) zostały zbadane w próbkach surowicy metodą spektrofotometryczną za pomocą automatycznego analizatora chemicznego Cobas C311 (Roche Diagnostics, Niemcy).

3.6.3.2 Oznaczenie stężenia markerów stanu zapalnego w organizmie

Stężenie białka CRP mierzono z wykorzystaniem metody immunoprecypitacji lateksowej z pomiarem turbidymetrycznym na analizatorze Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics, Szwajcaria).

3.6.3.3 Oznaczanie markerów stanu prooksydacyjno-antyoksydacyjnego organizmu

Oznaczenia zostały wykonane w laboratorium Zakładu Fizjologii i Biochemii AWF w Poznaniu zgodnie z procedurą opisaną w publikacji Domaszewskiej z 2015 roku [60]. W osoczu krwi żyłnej oznaczono stężenie:

- całkowitego potencjału antyoksydacyjnego osocza (ang. Ferric Reducing Ability of Plasma — FRAP) wykorzystując metodę opracowaną przez Benzie i Strain [61]. Metoda ta polega na redukcji kompleksu Fe^{3+} -TPTZ do niebieskiego kompleksu Fe^{2+} -TPTZ. Natężenie barwy powstałego roztworu jest wprost proporcjonalne do mocy antyoksydacyjnej osocza. W celu oznaczenia stężenia FRAP 10 μl osocza, rozcieńczono 30 μl wody destylowanej, a następnie dodano do niego 300 μl roztworu reagującego o składzie: 2,4,6-tripirydylo-s-triazyna (TPTZ), chlorek żelaza III ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), bufor octanowy o $\text{pH} = 3,6$. Po 6-minutowej inkubacji w temperaturze 37°C zmierzono absorbancję przy użyciu spektrofotometru przy długości fali 593nm. Krzywą standardową stworzono ze stechiometrycznie rozcieńczanym roztworem standardowym siarczanu żelaza II ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$). Spoczynkowe wartości referencyjne dla badanego wskaźnika wynoszą 600-1600 $\mu\text{mol/l}$ osocza;
- substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (ang. thiobarbituric acid reactive substances – TBARS) wykorzystując metodę opracowaną przez Ohkawa i wsp. [62]. Polega ona na kondensacji dialdehydu malonowego (MDA) z kwasem tiobarbiturowym i tworzeniu barwnego związku w podwyższonej temperaturze, którego natężenie barwy jest proporcjonalne do stężenia MDA w osoczu krwi. Próbkę zawierającą 50 μl osocza, 50 μl siarczanu dodecylo sodu (SDS), 375 μl 20% kwasu octowego i 375 μl 0,8% kwasu tiobarbiturowego, umieszcza się w łaźni wodnej o temperaturze 95°C na 60 minut. Po inkubacji próby studzi się i dokonuje elucji barwnego związku do roztworu n-butanolu i pirydyny. Po odwirowaniu oddziela się górną warstwę roztworu i dokonuje pomiaru przy użyciu

spektrofotometru i długości fali 532 nm. Krzywą standardową tworzy się ze stechiometrycznie rozcieńczonych roztworów 1,1,3,3-tetrametoksypropanu (TMP). Stężenie dialdehydu malonowego w osoczu w warunkach spoczynkowych u ludzi zdrowych wynosi 1-6 $\mu\text{mol/l}$,

- całkowitej zawartości polifenoli (ang. total phenolics) metodą opracowaną przez Singletona i Rossi [63]. W metodzie tej wykorzystuje się zdolność utleniania grup fenyłowych przez odczynnik Folin-Ciocalteu. Powstałe związki ulegają przekształceniu w niebieski kompleks. Absorbancję roztworu mierzono przy użyciu spektrofotometru Marcel Media plus firmy MARCEL produkcji polskiej przy długości fali 765 nm. Krzywą standardową utworzono z roztworów standardowych kwasu gallusowego. Stężenie fenoli całkowitych wyrażono jako ekwiwalent kwasu gallusowego w mg/l osocza. Prawidłowe spoczynkowe stężenie polifenoli w surowicy wynosi 2,8-4,0 gGAE/L.

3.7 Program treningowy

Zarówno grupa badana, jak i kontrolna poddana została kontrolowanemu procesowi treningowemu o charakterze wytrzymałościowym na cykloergometrze rowerowym (Kettler DX1 Pro, Niemcy) przez okres 3 tygodni. Badani realizowali 12 jednostek treningowych pod nadzorem fizykoterapeuty oraz lekarza. Czas trwania pojedynczej sesji treningowej wynosił 50 minut i składał się z 5-minutowej rozgrzewki, 40 minut treningu właściwego oraz 5 minut jazdy bez obciążenia. Do czasu powrotu częstości skurczów serca do wartości przed wysiłkowych pacjentka pozostawała na cykloergometrze.

Pacjentki z grupy badanej przed przystąpieniem do sesji treningowej oddychały mieszaniną powietrza wzbogaconą w tlen przez okres 5 minut w pozycji siedzącej na cykloergometrze rowerowym. Tlen podawany był poprzez kanikule donosowe z użyciem dozownika Korgiel MTO_2 z nawilżaczem.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego – tlen medyczny, efekt jego działania ustępuje po zakończeniu podawania. Można to udowodnić spadkiem saturacji po odłączeniu tlenu. Nie istnieje więc efekt przeniesienia na kolejny dzień treningu czy badania końcowego.

3.8 Wyznaczanie wartości przemian metabolicznych oraz podstawy żywienia badanych

U wszystkich uczestniczek badania stosowano dietę dostosowaną energetycznie do indywidualnego zapotrzebowania, które obliczane było na podstawie całkowitej przemiany materii (CPM).

CPM obliczane było na podstawie wzoru $CPM = PPM \times PAL$

gdzie: PPM (podstawowa przemiana materii) obliczana była na podstawie wzoru Harrisa-Benedicta:

- dla kobiet: $655,1 + (9,563 \times \text{masa ciała [kg]} + (1,85 \times \text{wzrost [cm]} - (4,676 \times [\text{wiek}])))$
- dla mężczyzn: $66,5 + (13,75 \times \text{masa ciała [kg]}) + 95,003 \times \text{wzrost [cm]} - 96,775 \times [\text{wiek}]$

PAL (współczynnik aktywności fizycznej) był stały dla osób objętych programem ćwiczeń i wynosił 1,4.

Rozkład makroskładników był stały i wynosił:

- węglowodany 50 - 60% całodiennej podaży energii,
- białko 15 - 20% całodiennej podaży energii,
- tłuszcze 30 - 35% całodiennej podaży energii.

Jakościowo dieta była taka sama dla wszystkich pacjentów.

3.9 Analiza statystyczna

Wyniki badań przedstawiono w tabelach jako medianę i rozstęp międzykwartyłowy (Me (Q1-Q3)). Zmianę w zakresie wybranych parametrów (Δ) w obrębie badanych grup obliczono odejmując od wartości w II terminie wartości z I terminu badań. Normalność rozkładu badano testem Shapiro-Wilka. Istotność różnic pomiędzy wartościami odnotowanymi przed i po ukończeniu interwencji dla każdej z badanych grup wykonano z użyciem nieparametrycznego testu kolejności par Wilcoxona. Istotność różnic pomiędzy potreningową zmianą wartościami badanych parametrów pomiędzy grupami wyliczono testem U-Manna-Whitneya. Korelację obliczono korzystając z testu rang Spearmana. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z użyciem oprogramowania do analizy danych Dell Statistica (wersja 13, software.dell.com, Dell Inc., Round Rock, TX, USA). Wyniki testu uznawano za istotne, począwszy od poziomu istotności $p < 0,05$. Wielkości efektów [ES] obliczono jako różnicę między średnimi podzieloną przez połączone odchylenie standardowe. Stosując kryteria Cohena (1988), wielkość efektu $\geq 0,20$ i $< 0,50$ uznano za małą, $\geq 0,50$ i $< 0,80$ średnią i $\geq 0,80$ dużą [64].

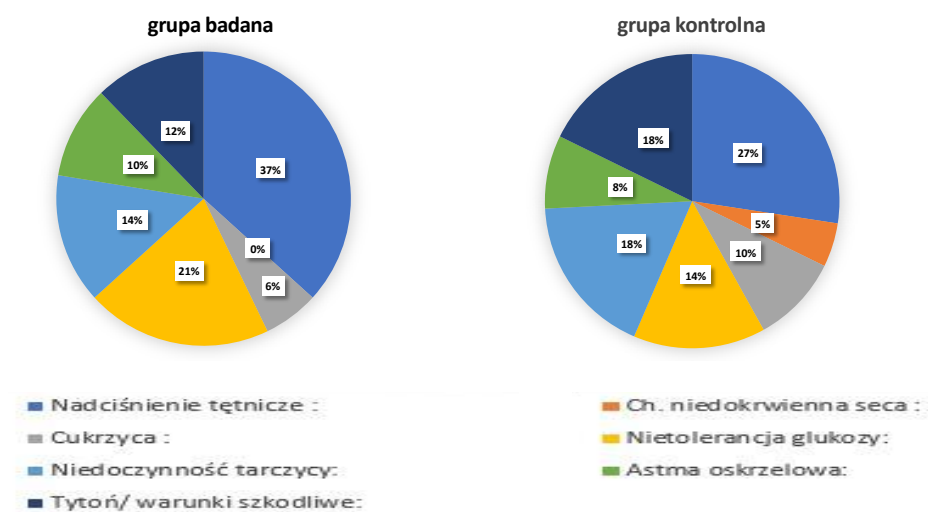
4. Wyniki

Analizą objęto 60 kobiet w wieku od 19 do 68 lat; 47,00 (32,00-54,00). Zostały one losowo przydzielone do grupy badanej oraz kontrolnej. Porównanie wyjściowych mierzonych w badaniu parametrów antropometrycznych, spirometrycznych oraz biochemicznych krwi nie wykazały istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Jedynie w odniesieniu do całkowitej zawartości polifenoli we krwi odnotowano jego istotnie wyższe stężenie u kobiet z grupy kontrolnej [$p < 0,0001$ (ES:1,125)] Wartości te dla grupy badanej były poniżej zakresu norm referencyjnych. [Tabela 2]

Tabela 2. Spoczynkowe przedtreningowe wartości analizowanych wskaźników antropometrycznych, spirometrycznych, biochemicznych i gazometrycznych we krwi w grupie badanej oraz kontrolnej.

	Grupa badana n= 30	Grupa kontrolna n= 30	poziom istotności
Wskaźniki antropometryczne			
Wiek [lata]	43,00 (32,00-53,00)	49,00 (33,00-55,00)	0,7413
Wysokość ciała [cm]	166,00 (160,0-170,0)	166,00 (164,00-168,00)	0,7612
Masa ciała [kg]	102,25 (95,00-122,40)	113,30 (97,60-134,80)	0,1453
BMI [kg/m ²]	40,00 (33,20-45,20)	40,63 (36,50-47,96)	0,1750
Obwód tali [cm]	114,50 (102,00-128,00)	118,00 (110,00-127,00)	0,5953
Obwód bioder [cm]	133,00 (123,00-140,00)	130,00 (125,00-142,00)	0,9361
WHR	0,88 (0,83-0,96)	0,89 (0,85-0,92)	0,6378
FFM [kg]	58,80 (54,50-65,80)	61,85 (55,90-72,20)	0,4333
FM [kg]	46,95 (39,50-47,30)	49,25 (42,55-62,41)	0,2115
MM [kg]	55,85 (51,70-62,50)	59,75 (53,40-68,60)	0,1623
VFA	11,0 (9,00-15,00)	13,00 (11,00-17,00)	0,1863
Wskaźniki spirometryczne			
VC [%]	105,00 (95,00-115,00)	103,00 (94,00-111,00)	0,5159
FEV ₁ /FVC [%]	100,00 (94,40-102,50)	102,00 (97,50-107,50)	0,1725
MEF ₅₀	84,00 (61,00-101,00)	83,50 (75,50-97,50)	0,5276
Wskaźniki biochemiczne krwi			
CRP [mg/l]	4,60 (2,50-6,40)	4,40 (2,50-6,30)	0,8312
FRAP [μMol/l]	1023,13 (882,48-1198,59)	1024,61 (903,80-1152,78)	0,9125
TBARS [μMol/l]	4,98 (4,12-6,29)	5,03 (4,55-7,70)	0,2504
Całkowita zawartość polifenoli [g GAE/l]	2,48 (2,18-2,71)	2,96 (2,74-3,07)	< 0,0001
Cholesterol całkowity [mg/dl]	198,00 (181,00-223,00)	204,00 (190,00-221,00)	0,6463
HDL [mg/dl]	54,50 (46,50-68,50)	55,00 (44,50-61,50)	0,6169
LDL [mg/dl]	118,30 (99,35-130,30)	116,40 (106,70-143,10)	0,7695
TG [mg/dl]	132,00 (98,00-165,00)	118,00 (99,00-182,00)	0,6859
Wskaźniki gazometryczne krwi			
pH	7,42 (7,39-7,42)	7,41 (7,39-7,43)	0,5547
pCO ₂ [mmHg]	37,20 (34,60-40,20)	36,75 (34,15-39,45)	0,4200
pO ₂ [mmHg]	70,30 (63,60-73,90)	69,15 (65,20-74,00)	0,9427
HCO ₃ ⁻ [mMol/l]	23,00 (22,50-24,70)	23,30 (22,45-24,30)	0,8605
BE [mMol/l]	-1,50 (-2,20-0,50)	-1,25 (-2,35-0,05)	0,8543
SpO ₂ [%]	97,00 (95,00-97,00)	97,00 (96,00-98,00)	0,3223
La [mMol/l]	2,08 (1,22-2,93)	1,94 (1,30-3,45)	0,9938

Podczas zbierania wywiadu lekarskiego w trakcie wizyty kwalifikacyjnej oceniano występowanie współistniejących chorób poza otyłością. Dane te dla obu grup przedstawiono na Rycinie 10.



Rycina 10. Częstość występowania schorzeń towarzyszących w grupie badanej oraz kontrolnej.

Najczęstszymi współistniejącymi chorobami w grupie badanej i kontrolnej były odpowiednio: nadciśnienie tętnicze (37% vs 27%), niedoczynność tarczycy (14% vs 8%), nietolerancja glukozy i cukrzyca (27% vs 24%). Choroby układu oddechowego stanowiły niewielki procent wśród zgłaszanych schorzeń w obu badanych grupach. W leczeniu przewlekłym pacjentki stosowały leki z grupy β -blokerów, hipotensyjnych, leki hipoglikemizujące, normalizujące czynność tarczycy i gospodarkę lipidową. W trakcie trwania projektu nie modyfikowano stosowanej u pacjentek farmakoterapii.

4.1 Analiza składu masy ciała

Celem leczenia otyłości jest uzyskanie spadku całkowitej masy ciała oraz zmniejszenie obwodów ciała na określonych poziomach, ale również uzyskanie poprzez systematyczną aktywność fizyczną optymalnej przebudowy komponentów składu ciała.

Oba zastosowane modele treningowe doprowadziły do istotnego zmniejszenia się masy ciała ($p<0,0001$), wskaźnika BMI ($p<0,0001$), obwodu tali i bioder ($p<0,0001$), jak również spadku zawartości FM ($p<0,0001$) i wartości wskaźnika VFA ($p<0,01$) po

zakończeniu trzytygodniowego okresu terapeutycznego. W każdej z badanych grup doszło do istotnego spadku MM ($p < 0,001$) oraz FFM ($p < 0,001$), co z punktu utrzymania intensywności przemian metabolicznych jest zjawiskiem niepożądanym. Jednak analiza potreningowych zmian pomiędzy grupami wykazała, iż trening z zastosowaniem do oddychania mieszaniny oddechowej wzbogaconej w tlen spowodował istotnie mniejszy ubytek masy mięśniowej w przypadku grupy badanej w odniesieniu do grupy, która podczas aktywności fizycznej oddychała powietrzem atmosferycznym. Dla wskaźnika FFM różnica ta jest istotna na poziomie [$p < 0,05$ (ES: 0,257)] a dla MM [$p < 0,05$ (ES:0,3540)] [Tabela 3,4,5].

Tabela 3. Podstawowa charakterystyka antropometryczna (Me (Q1-Q3) parametrów opisujących skład masy ciała uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy badanej.

	Grupa badana = 30		
	I termin	II termin	poziom istotności
Masa ciała [kg]	102,25 (95,00-122,40)	98,40 (92,90-117,30)	< 0,0001
BMI [kg/m ²]	40,00 (33,20-45,20)	37,90 (33,30-43,70)	< 0,0001
Obwód tali [cm]	114,50 (102,00-128,00)	108,50 (97,50-121,00)	< 0,0001
Obwód bioder [cm]	133,00 (123,00-140,00)	129,00 (119,00-133,50)	0,0002
WHR	0,88 (0,83-0,96)	0,87 (0,83-0,92)	0,0900
FFM [kg]	58,80 (54,50-65,80)	58,60 (54,10-65,30)	0,0005
FM [kg]	46,95 (39,50-47,30)	44,00 (37,30-52,40)	< 0,0001
MM [kg]	55,85 (51,70-62,50)	55,60 (51,40-62,00)	0,0004
VFA	11,0 (9,00-15,00)	11,00 (8,50-14,50)	0,0017

Tabela 4. Podstawowa charakterystyka antropometryczna (Me (Q1-Q3)) parametrów opisujących skład masy ciała uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy kontrolnej.

	Grupa kontrolna =30		
	I termin	II termin	poziom istotności
Masa ciała [kg]	113,30 (97,60-134,80)	110,55 (93,30-125,00)	< 0,0001
BMI [kg/m ²]	40,63 (36,50-47,96)	39,85 (35,10-45,30)	< 0,0001
Obwód tali [cm]	118,00 (110,00-127,00)	111,50 (105,00-123,00)	< 0,0001
Obwód bioder [cm]	130,00 (125,00-142,00)	127,00 (122,00-137,00)	0,0002
WHR	0,89 (0,85-0,92)	0,88 (0,84-0,91)	0,0530
FFM [kg]	61,85 (55,90-72,20)	60,25 (54,70-68,20)	0,0014
FM [kg]	49,25 (42,55-62,41)	47,90 (39,60-58,90)	< 0,0001
MM [kg]	59,75 (53,40-68,60)	57,20 (51,90-64,80)	< 0,0001
VFA	13,00 (11,00-17,00)	12,00 (10,00-15,00)	0,0002

Tabela 5. Potreningowe zmiany (Δ) badanych wskaźników antropometrycznych w grupie badanej oraz kontrolnej.

	Grupa badana n= 30	Grupa kontrolna n= 30	poziom istotności
(Δ) Masa ciała [kg]	-3,80 (-5,90- -2,10)	-5,25 (-6,90- -3,30)	0,1124
(Δ) BMI [kg/m ²]	-1,43 (-2,05- -0,80)	-1,90 (-2,45- -1,20)	0,1577
(Δ) Obwód tali [cm]	-5,00 (-8,00- -3,00)	-5,00 (-9,00- -2,00)	0,9915
(Δ) Obwód bioder [cm]	-4,00 (-8,00- -1,00)	-4,50 (-6,00- -2,00)	0,9586
(Δ) WHR	-0,09 (-0,04-0,01)	-0,01 (0,01-0,04)	0,8930
(Δ) FFM [kg]	-0,80 (-1,80-1,00)	-2,00 (-2,70- -1,20)	0,0306
(Δ) FM [kg]	-2,30 (-3,68- -1,80)	-2,61 (-4,25- -1,79)	0,7791
(Δ) MM [kg]	-0,80 -1,70-0,00	-1,85 (-2,60- -1,10)	0,0295
(Δ) VFA	-1,00 -1,00-0,00	-1,00 (-2,60- -1,10)	0,8161

4.2 Analiza biochemiczna krwi

4.2.1 Analiza wskaźników stanu prooksydacyjno-antyoksydacyjnego organizmu

Statystyczna analiza wyników badań wskaźników stresu antyoksydacyjnego osocza oraz stężenia CRP nie wykazała istotnej potreningowej zmiany w obu badanych grupach. W każdej z badanych grup zaobserwowano spadek stężenia TBARS we krwi. Dla grupy kontrolnej zmiana ta była większa, a różnica pomiędzy grupami istotna na poziomie [$p < 0,05$ (ES: 0,583)]. Trening z zastosowaniem mieszaniny oddechowej wzbogaconej w tlen spowodował wzrost stężenia we krwi całkowitej zawartości polifenoli, natomiast w grupie bez zastosowania suplementacji tlenem podczas treningu fizycznego zaobserwowano spadek całkowitej zawartości polifenoli we krwi. Różnica w reakcji pomiędzy grupami była istotna na poziomie [$p < 0,05$ (ES: 0,657)] [Tabela 6,7]. Może to sugerować, że powstający w organizmie stres oksydacyjny jest stymulatorem korzystnych zmian adaptacyjnych organizmu i wzrostu potencjału oksydacyjnego organizmu.

Tabela 6. Podstawowa charakterystyka (Me (Q1-Q3)) badanych markerów stresu antyoksydacyjnego osocza oraz stężenia CRP w surowicy, uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy badanej.

	Grupa badana n = 30		
	I termin	II termin	poziom istotności
CRP [mg/l]	4,60 (2,50-6,40)	3,70 (1,80-7,00)	0,1094
FRAP [μ Mol/l]	1023,13 (882,48-1198,59)	952,15 (815,57-1104,85)	0,3447
TBARS [μ Mol/l]	4,98 (4,12-6,29)	4,97 (4,10-5,81)	0,8501
Całkowita zawartość polifenoli [g GAE/l]	2,48 (2,18-2,71)	2,44 (2,27-2,84)	0,0889

Tabela 7. Podstawowa charakterystyka (Me (Q1-Q3)) badanych markerów stresu antyoksydacyjnego osocza oraz stężenia CRP w surowicy, uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy kontrolnej.

	Grupa kontrolna = 30		
	I termin	II termin	poziom istotności
CRP [mg/l]	4,40 (2,50-6,30)	4,60 (1,40-6,30)	0,075
FRAP [μMol/l]	1024,61 (903,80-1152,78)	1013,97 (838,62-1194,22)	0,3268
TBARS [μMol/l]	5,03 (4,55-7,70)	4,74 (3,34-5,50)	0,0775
Całkowita zawartość polifenoli [g GAE/l]	2,96 (2,74-3,07)	2,82 (2,72-2,99)	0,8445

Tabela 8. Potreningowe zmiany (Δ) badanych wskaźników stresu oksydacyjnego oraz stężenia białka CRP w grupie badanej oraz kontrolnej.

	Grupa badana n= 30	Grupa kontrolna n= 30	poziom istotności
(Δ) CRP [mg/l]	-0,50 (-2,45-0,25)	-1,10 (-2,50-0,20)	0,7337
(Δ) FRAP [μMol/l]	71,18 (189,40-181,13)	-45,14 (-158,64-110,46)	0,4172
(Δ) TBARS [μMol/l]	-0,22 (-1,48-0,57)	-1,74 (-3,67-0,13)	0,0389
(Δ) Całkowita zawartość polifenoli [g GAE/l]	0,17 (-0,17-0,32)	-0,11 (-0,23-0,07)	0,0183

4.2.2 Analiza profilu lipidowego osocza

Obserwacje w zakresie potreningowej zmiany stężenia wskaźników profilu lipidowego osocza wykazały statystyczne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej ($p < 0,05$) oraz poziomu HDL i LDL tylko w grupie kontrolnej ($p < 0,05$) [Tabela 9,10]. Analiza potreningowych zmian pomiędzy badanymi grupami nie wykazała istotnej różnicy w obrębie badanych wskaźników profilu lipidowego osocza [Tabela 11].

Tabela 9. Podstawowa charakterystyka (Me (Q1-Q3)) badanych wskaźników profilu lipidowego w surowicy, uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy badanej.

	Grupa badana n = 30		
	I termin	II termin	poziom istotności
Cholesterol całkowity [mg/dl]	198,00 (181,00-223,00)	181,00 (145,00-215,00)	0,0014
HDL [mg/dl]	54,50 (46,50-68,50)	54,00 (44,00-63,00)	0,1996
LDL [mg/dl]	118,30 (99,35-130,30)	112,40 (95,80-129,70)	0,1634
TG [mg/dl]	132,00 (98,00-165,00)	133,00 (92,00-153,00)	0,1395

Tabela 10. Podstawowa charakterystyka (Me (Q1-Q3)) badanych wskaźników profilu lipidowego w surowicy, uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy kontrolnej.

	Grupa kontrolna = 30		
	I termin	II termin	poziom istotności
Cholesterol całkowity [mg/dl]	204,00 (190,00-221,00)	179,00 (161,00-207,00)	0,0035
HDL [mg/dl]	55,00 (44,50-61,50)	49,00 (44,00-55,00)	0,0239
LDL [mg/dl]	116,40 (106,70-143,10)	98,00 (84,40-126,10)	0,0168
TG [mg/dl]	118,00 (99,00-182,00)	113,0 (83,50-147,00)	0,2205

Tabela 11. Potreningowe zmiany (Δ) badanych wskaźników profilu lipidowego w grupie badanej oraz kontrolnej.

	Grupa badana n = 30	Grupa kontrolna n = 30	poziom istotności
(Δ) Cholesterol całkowity [mg/dl]	45,30 (12,00-79,00)	50,00 (-3,00-90,50)	0,7552
(Δ) HDL [mg/dl]	-1,50 (-8,00-4,00)	-6,00 (-9,00-3,00)	0,4374
(Δ) LDL [mg/dl]	-2,40 (-19,50-11,30)	-6,50 (-32,50-3,20)	0,1196
(Δ) TG [mg/dl]	-8,0 (-34,00-15,00)	-3,00 (-37,00-13,00)	0,9151

4.2.3 Analiza wskaźników gazometrycznych krwi

Tabela 9 przedstawia potreningową analizę zmian wskaźników gazometrycznych krwi oraz spoczynkowego stężenia mleczanów w każdym z terminów badań dla grupy badanej oraz kontrolnej. Trening z zastosowaniem mieszaniny oddechowej wzbogaconej w tlen o przepływie 6 L/min spowodował statystyczny wzrost prężności tlenu we krwi (pO_2) w II terminie badań. Zmiany takiej nie zaobserwowano w przypadku grupy kontrolnej. W przypadku tej grupy trening fizyczny doprowadził do statystycznego spadku pH krwi ($p < 0,05$) i znaczącego wzrostu spoczynkowego stężenia mleczanu we krwi. ($p = 0,0578$) [Tabela 12,13]. Nie wykazano statystycznej różnicy w reakcji na zastosowany trening fizyczny w analizie zmian pomiędzy badanymi grupami [Tabela 14].

Tabela 12. Podstawowa charakterystyka (Me (Q1-Q3)) badanych wskaźników równowagi kwasowo-zasadowej oraz stężenia mleczanu, uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy badanej.

	Grupa badana n = 30		
	I termin	II termin	poziom istotności
pH	7,42 (7,39-7,42)	7,41 (7,39-7,41)	0,4140
pCO ₂ [mmHg]	37,20 (34,60-40,20)	36,70 (35,00-38,05)	0,1828
pO ₂ [mmHg]	70,30 (63,60-73,90)	73,75 (70,06-76,75)	0,0242
HCO ₃ [mMol/l]	23,00 (22,50-24,70)	23,00 (22,20-23,85)	0,4311
BE [mMol/l]	-1,50 (-2,20-0,50)	-1,50 (-2,60 - -0,55)	0,3681
SpO ₂ [%]	97,00 (95,00-97,00)	97,00 (94,00- 98,00)	0,3065
La [mMol/l]	2,08 (1,22-2,93)	2,36 (1,23-3,40)	0,2845

Tabela 13. Podstawowa charakterystyka (Me (Q1-Q3)) badanych wskaźników równowagi kwasowo-zasadowej oraz stężenia mleczanu, uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy kontrolnej.

	Grupa kontrolna = 30		
	I termin	II termin	poziom istotności
pH	7,41 (7,39-7,43)	7,41 (7,39-7,42)	0,0152
pCO ₂ [mmHg]	36,75 (34,15-39,45)	36,10 (33,60-38,05)	0,4321
pO ₂ [mmHg]	69,15 (65,20-74,00)	70,75 (67,45-74,90)	0,1982
HCO ₃ [mMol/l]	23,30 (22,45-24,30)	22,60 (21,40-23,55)	0,6319
BE [mMol/l]	-1,25 (-2,35-0,05)	-2,05 (-3,60- -0,85)	0,0635
SpO ₂ [%]	97,00 (96,00-98,00)	97,00 (95,00-98,00)	0,6319
La [mMol/l]	1,94 (1,30-3,45)	2,47 (1,67-4,03)	0,0578

Tabela 14. Potreningowe zmiany (Δ) badanych wskaźników równowagi kwasowo-zasadowej oraz stężenia mleczanu w grupie badanej oraz kontrolnej.

	Grupa badana n = 30	Grupa kontrolna n = 30	poziom istotności
(Δ) pH	-0,01 (-0,02-0,01)	-0,01 (-0,02-0,00)	0,2066
(Δ) pCO ₂ [mmHg]	-65 (-2,95-2,00)	-0,15 (-3,55-1,80)	0,8914
(Δ) pO ₂ [mmHg]	3,50 (-1,45-8,25)	1,35 (-3,45-5,55)	0,3025
(Δ) HCO ₃ ⁻ [mMol/l]	-0,30 (-2,20-1,10)	-1,00 (-2,80- 1,05)	0,5173
(Δ) BE [mMol/l]	0,00 (-1,75-0,75)	-0,55 (-2,60-0,60)	0,3056
(Δ) SpO ₂ [%]	0,85 (-0,20-2,15)	0,2 (-0,70-0,80)	0,1371
(Δ) La [mMol/l]	0,11 (-0,27-1,14)	0,21 (-0,60-1,62)	0,9087

W tabeli 15 oraz 16 przedstawione zostały korelacje pomiędzy potreningowymi zmianami badanych wskaźników antropometrycznych, gazometrycznych oraz biochemicznych (Δ) dla grupy badanej oraz kontrolnej

Tabela 15. Korelacja rang Spearmana oraz poziom p dla potreningowej zmiany badanych wskaźników (Δ) w grupie badanej.

	r	p
Δ Masa ciała & Δ Obwód bioder	0,4093	0,0422
Δ Masa ciała & Δ FM	0,7367	< 0,0001
Δ Masa ciała & Δ FFM	0,5029	0,0064
Δ Masa ciała & Δ MM	0,4995	0,0068
Δ Obwód tali & Δ WHR	0,7191	< 0,0001
Δ Obwodu tali & Δ TG	0,4752	0,0189
Δ Obwód bioder & Δ FM	0,3968	0,0447

Tabela 16. Korelacja rang Spearmana oraz poziom p dla potreningowej zmiany badanych wskaźników (Δ) w grupie kontrolnej.

	r	p
Δ Masa ciała & Δ FM	0,6396	0,0001
Δ Masa ciała & Δ FFM	0,5233	0,0036
Δ Masa ciała & Δ MM	0,5762	0,0008
Δ Masa ciała & Δ pCO ₂	0,4287	0,0228
Δ Masa ciała & Δ pO ₂	-0,5512	0,0024
Δ Masa ciała & Δ HCO ₃ ⁻	0,5109	0,0055
Δ Masa ciała & Δ BE	0,5105	0,0055
Δ Masa ciała & Δ SpO ₂	-0,4905	0,0081
Δ BMI & Δ TBARS	-0,4196	0,0462
Δ Obwód tali & Δ WHR	0,6759	0,0005
Δ Obwód tali & Δ pO ₂	0,4390	0,0465
Δ Obwód tali & Δ HCO ₃ ⁻	0,4569	0,0373
Δ Obwód tali & Δ BE	0,4401	0,0459
Δ Obwód bioder & Δ FM	0,4449	0,0379
Δ Obwód bioder & Δ FFM	0,4339	0,0493
3 Δ Obwód bioder & Δ MM	0,4470	0,0369
Δ FM & Δ pO ₂	-0,5096	0,0056
Δ FM & Δ SpO ₂	-0,4834	0,0091
Δ FFM & Δ LDL	0,5223	0,0052
Δ FFM & Δ pCO ₂	0,5405	0,0036
Δ FFM & Δ HCO ₃ ⁻	0,5562	0,0026

Δ FFM & Δ BE	0,5100	0,0066
Δ MM & Δ LDL	0,3899	0,0402
Δ MM & Δ pCO ₂	0,5233	0,0042
Δ MM & Δ HCO ₃ ⁻	0,6127	0,0005
Δ MM & Δ BE	0,5968	0,0008
Δ MM & Δ FRAP	-0,4403	0,0313

5. Dyskusja

Inspiracją do przeprowadzenia powyższego badania był obserwowany w ostatnich latach na całym świecie dynamiczny wzrost liczby pacjentów z nadwagą i otyłością. Pomimo wielu lat badań i prób leczenia nie udało się do tej pory opracować skutecznych i powszechnych metod terapeutycznych. Tymczasem rozwój gospodarczy i nastawiony na konsumpcję model życia doprowadził do takiej eskalacji liczby osób z otyłością, że zjawisko określono mianem epidemii. Otyłość została uznana za chorobę z określonym w ICD 10 (międzynarodowa klasyfikacja chorób) numerem - E66, chorobę grożącą określonymi powikłaniami.

Jednocześnie uznanie stanu otyłości za chorobę bardziej niż dotychczas obliguje lekarzy i naukowców do wypracowania skutecznego modelu leczenia tego schorzenia. Obecnie istnieją trzy schematy postępowania: a) terapia behawioralna, b) leczenie farmakologiczne, c) leczenie operacyjne, które mogą być stosowane łącznie lub każda z nich osobno w zależności od stopnia zaawansowania choroby, preferencji pacjenta i możliwości ośrodków opieki zdrowotnej. Należy zwrócić uwagę, że dwie ostatnie drogi leczenia nie mają szans na długofalowe efekty bez zmian nawyków żywieniowych i modelu życia osób otyłych. Tym samym terapia behawioralna jest podstawą do osiągnięcia pożądanego celu terapeutycznego.

W ostatnim czasie dużą uwagę poświęca się otyłości brzusznej i wiodącej roli tkanki tłuszczowej trzewnej w rozwoju zespołu metabolicznego (ang. metabolic syndrom-MS), na który to zespół składa się nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, nieprawidłowy poziom glukozy na czczo. Interesującym jest fakt, że zespół metaboliczny może występować też u osób z prawidłową masą ciała ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) ale z podwyższoną zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej. Mówimy wtedy o otyłości metabolicznej (ang. metabolically obese normal weight-MONW) [65]. Najnowsze badania pokazują, że chociaż otyłość gynoidalna obciąża stawy i jest problemem estetycznym zwłaszcza dla pacjentek, to jednak jest tkanką tłuszczową o stosunkowo małej aktywności [46,65-71]; natomiast otyłość brzuszna, a przede wszystkim tkanka wisceralna ma większy wpływ na rozwój chorób przewlekłych, które decydują o jakości i długości życia. Wynika to z wysokiej aktywności receptorów β_1 i β_2 , a także dużej ilości receptorów β_3 wrażliwych na działanie katecholamin, które zwiększają

dynamikę metabolizmu. Z drugiej strony te uwarunkowania powodują, że depozyt tkanki tłuszczowej trzewnej najszybciej można zredukować pod wpływem systematycznej aktywności fizycznej [46, 71-73]. Ta właściwość adipocytów trzewnych oraz świadomość takiej zależności pozwala mieć nadzieję na wypracowanie skutecznych metod postępowania terapeutycznego redukującego otyłość brzuszną.

W 2020 roku opublikowana została praca stanowiąca przegląd 72 badań kohortowych opublikowanych w latach 1999 – 2019, które oceniały wpływ otyłości brzusznej na ryzyko zgonu, niezależnie od przyczyny zgonu. Do badań było włączonych łącznie 2 528 297 osób dorosłych obserwowanych przez okres 3 - 24 lat. Wykazano, że przy każdym wzroście obwodu talii o 10 cm ryzyko zgonu wzrastało o 11%. Zaobserwowano również wzrost ryzyka zgonu aż o 20% przy zwiększeniu się wskaźnika WHR o każde 0,1 jednostki. Korelacja ta była większa u kobiet. Najprostszym sposobem oceny zagrożenia powikłaniami otyłości jest pomiar tylko obwodu talii — badanie możliwe do wykonania i monitorowania w każdym gabinecie lekarskim. Za bezpieczny przyjmuje się obwód w talii do 80 cm u kobiet i 90 cm dla mężczyzn [74]. W warunkach polskich zaleca się rozpoznanie otyłości brzusznej zgodnie z wytycznymi IDF (International Diabetes Federation) przy obwodzie talii równym lub większym niż 80 cm u kobiet i 94 cm u mężczyzn. Metoda ta nie uwzględnia wysokości ciała pacjenta. Stąd u wysokich osób normy te są wyższe: ≥ 88 cm kobiet i ≥ 102 cm u mężczyzn [75].

Zmiana modelu nawyków żywieniowych oraz życia przez otyłego pacjenta jest bardzo trudna, ale ma tym większe szanse na powodzenie, im wcześniej zostanie rozpoczęta. Światowa Organizacja Zdrowia kładzie nacisk na zapobieganie otyłości. Profilaktyka dotycząca dzieci, młodzieży oraz ludzi dorosłych z nadwagą jest postrzegana jako działanie, które w pierwszej kolejności może ograniczyć zarówno powikłania pod postacią licznych chorób przewlekłych, jak i zminimalizować koszty ekonomiczne związane z ich leczeniem. Leczenie otyłości jest zatem wysoce kosztochłonne. W terapię zaangażowani jednocześnie muszą być:

- pacjent, od którego wymagana jest duża determinacja i konsekwencja w działaniu. Cechy te trudno utrzymać, gdy zadania (ćwiczenia fizyczne) stawiane przed

pacjentami otyłymi wymagają od nich ogromnego, większego niż w populacji zdrowej wysiłku,

- lekarz oceniający stan zdrowotny pacjenta i określający jego zdolność do wysiłku i włączający w razie potrzeby farmakoterapię,
- dietetyk ustalający dietę i modyfikujący ją w zależności od efektów leczenia,
- fizjoterapeuta prowadzący zaprojektowany indywidualnie program ćwiczeń,
- psychoterapeuta wzmacniający motywację pacjenta.

Program terapeutyczny powinien być prowadzony w odpowiednio do tego przygotowanym ośrodku, a wszyscy uczestnicy powinni cechować się wysokim zaangażowaniem. Modyfikacja trybu życia, dostosowanie go do indywidualnej konstrukcji pacjenta jest wyzwaniem wymagającym czasu i konsekwencji, ale w odległej perspektywie przynoszącym korzyści całym populacjom, a także, w kontekście epigenetycznym, kolejnym pokoleniom.

Utrzymanie ujemnego bilansu energetycznego to nie tylko ograniczenie podaży kalorii w spożywanym posiłku, ale przede wszystkim zwiększony jego wydatek podczas systematycznej aktywności fizycznej. W piśmiennictwie dotyczącym fizjologii wysiłku fizycznego jasno określono intensywność oraz czas ćwiczeń koniecznych do wytworzenia ujemnego bilansu energetycznego, ale również nasilenia przemian lipolitycznych zachodzących w organizmie. Posiłkowanie się wiedzą z zakresu ergospirometrycznych badań wysiłkowych pozwala w pełni kontrolować proces treningowy. Indywidualizacja obciążeń treningowych daje bezpieczeństwo osobie ćwiczącej, ogranicza możliwość wystąpienia przeciążeń i w konsekwencji zmniejsza ryzyko kontuzji. Systematyczna aktywność fizyczna prowadzi do wzrostu wydolności organizmu, poprawia sprawność krążeniowo-oddechową, usprawnia przemiany metaboliczne. W treningu osób z otyłością ważny jest nie tylko efekt związany z poprawą wydolności ustroju, ale przede wszystkim kontrolowaną redukcją masy ciała. Należy przy tym pamiętać, że to masa mięśniowa stanowi główny czynnik wpływający na intensywność przemian metabolicznych, stąd analiza składu masy ciała w procesie treningowym ma ogromne znaczenie diagnostyczne. Zatem potreningowa utrata masy ciała związana z redukcją ilości masy mięśniowej w perspektywie długofalowej nie jest korzystna metabolicznie.

Tkanka tłuszczowa jest niezmiernie aktywna metabolicznie a stosowanie ćwiczeń fizycznych o umiarkowanej intensywności i odpowiednio długim czasie trwania pozwala w oksydacyjnych przemianach mitochondrialnych uzyskać duże ilości energii do pracy mięśniowej i jednocześnie dzięki intensywnej lipolizie doprowadzić do redukcji masy ciała, głównie spadku ilości tkanki tłuszczowej.

Energia potrzebna mięśniom do skurczu, magazynowana jest w postaci ATP. Organizm produkuje tylko tyle związków energetycznych, ile potrzebuje w danym momencie. W związku z tym jego zapasy w mięśniach są bardzo małe i wynoszą około 5 mMol na 1 kg masy mięśni, podczas gdy maksymalny wysiłek fizyczny wykorzystuje 3,7 mMol ATP na 1 kg na sekundę, co oznacza, że zapasy energetyczne mięśni wystarczają na niewiele ponad 1 sekundę wysiłku [76].

W takiej sytuacji zasoby ATP podczas wysiłku fizycznego muszą być na bieżąco odnawiane. Obliczono, że u pacjenta o masie ciała 70 kg i masie mięśni 28 kg potencjał energetyczny zawarty w mięśniach wystarczy do wytworzenia 670 mMol ATP, a z tkanki tłuszczowej tego nieotyłego przecież pacjenta można uzyskać aż 4 000 000 mMol ATP [77]. Wynika z tego, że potencjał energetyczny tkanki tłuszczowej jest olbrzymi. Energia zawarta w tłuszczach może być uwolniona w postaci ATP tylko i wyłącznie na drodze metabolizmu tlenowego. Procesy tlenowej syntezy i resyntezy ATP mają miejsce w mitochondriach. W błonie wewnętrznej tych organelli znajdują się białka łańcucha oddechowego i tu zachodzą procesy cyklu Krebsa, β – oksydacji, utleniania pirogronianu i aminokwasów prowadzące do powstania ATP. Do sprawnego przebiegu tych reakcji potrzebna jest odpowiednia ilość tlenu. U sportowców wszystkie systemy odpowiedzialne za dostarczanie oraz wykorzystanie tlenu działają bardzo sprawnie. U osób z obniżonym poziomem wydolności identyfikuje się szereg ograniczeń fizjologicznych i anatomicznych wpływających na możliwość wykorzystania tlenu na poziomie mięśniowym.

Jednymi z ważniejszych czynników limitujących możliwość dostarczenia do organizmu tlenu u pacjentów otyłych są zaburzenia wentylacji. Powszechnie wiadomo, że tkanka tłuszczowa ogranicza ruchomość przepony i żeber co wpływa w sposób znaczący na mechanikę oddychania. Jednocześnie należy pamiętać, że tkanka tłuszczowa to narząd endokrynnny, bardzo aktywny metabolicznie, wydzielający ogromną ilość aktywnych

metabolicznie mediatorów i cytokinin, które na drodze procesów zapalnych również mogą zaburzać procesy wentylacji. W 2014 roku opublikowano systematyczny przegląd badań na podstawie baz danych MEDLINE i LILCAS, korzystając z PubMed i SciELO [78]. Analizie poddano dziewięć badań oceniających wyniki spirometrii i pletyzmografii (techniki badawcze oceniające sprawność układu oddechowego). Przeprowadzono testy porównujące obie metody, wykazując podobieństwo wyników, uwzględniając większą czułość pletyzmografii. Wskaźnik FEV_1 był obniżony u osób z nadwagą. Ten spadek wartości dodatnie korelował ze wzrostem masy ciała u pacjentów. Nieco słabszą korelację obserwowano w przypadku analizy zależności wskaźnika FVC. Jednak spadek FEV_1 powoduje również obniżenie FVC, co pozwala podejrzewać w tym przypadku występowanie zaburzeń oddychania o podłożu restrykcyjnym [78,79-84].

Jednak istnieje grupa pacjentów z otyłością, w której stwierdzamy prawidłowe wartości spirometrii płuc i gazometrii, a to wskazuje na brak nadal pełnej wiedzy na temat wpływu nadmiernej masy ciała na zaburzenia oddychania u osób otyłych. Według Matthew J. Hegewald objętość życiowa płuc nie obniża się poniżej DGN (dolna granica normy), dopóki stosunek masy ciała do wzrostu nie przekracza 1,0. Spośród analizowanych prac tylko w dwóch podano konkretne dane liczbowe. Carrey i wsp. zauważyli, że wzrost masy ciała o 10 kg powoduje obniżenie FEV_1 o 96 ml u mężczyzn i o 51 ml u kobiet [77,78]. Łatwo obliczyć, że w przypadku otyłych kobiet będzie to przepływ mniejszy aż o około 115 litrów powietrza (co daje 24 l tlenu) na dobę w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Wartość ta oczywiście znacznie wzrasta podczas ćwiczeń fizycznych. Konsekwencją opisanych zmian jest zmniejszone dostarczanie tlenu do organizmu w stosunku do jego zapotrzebowania.

To spostrzeżenie, jak również świadomość znaczenia roli tlenu w metabolizmie było bodźcem do zastosowania w projekcie badań dodatkowej suplementacji mieszaniną oddechową wzbogaconą w tlen podczas kontrolowanego, zindywidualizowanego programu treningowego, którego celem była redukcja masy ciała u osób otyłych.

Przegląd piśmiennictwa na temat stosowanych obecnie metod terapeutycznych określanych mianem interwencji behawioralnych służących redukcji masy ciała nie napawa optymizmem. Badacze amerykańscy opisali wyniki 88 badań naukowych oceniających

wpływ zastosowania samej diety lub diety i zwiększonej aktywności fizycznej na rozwój chorób układu krążenia u osób otyłych [85]. Parametrami, które oceniano w tych badaniach były między innymi wskaźniki antropometryczne: BMI, masa ciała, oraz obwód w talii. Podczas obserwacji trwających od 6 do 12 miesięcy wykazano średni spadek BMI o 0,41 kg/m², obniżenie masy ciała o 1,04 kg i zmniejszenie obwodu talii o 1,19 cm w porównaniu do grup kontrolnych. Nie są to wyniki zadowalające i nie należy się dziwić, że w takiej sytuacji nie udało się osiągnąć realnych korzyści wynikających ze zmiany trybu życia. Trudno też w takim przypadku spodziewać się wysokiej motywacji u pacjentów. Na uwagę zasługuje fakt, że lepsze efekty osiągnęto w przypadku grup o większej intensywności interwencyjnej, co można zauważyć w badaniu wykonanym w Polsce w 2000 roku. Badanie to było przeprowadzone na grupie 36 kobiet w warunkach trzytygodniowego pobytu leczniczego w warunkach szpitalnych, połączonego z zastosowaniem diety, wysiłku fizycznego, zabiegów fizykalnych i psychoedukacji. W wyniku tak intensywnych działań uzyskano spadek masy ciała średnio o 4,37 kg [86]. Można więc wysunąć wniosek, że im większe wsparcie dla pacjentów, tym sukces jest bardziej realny. Należy zauważyć, że analizowane badania jak dotąd opierają się na parametrach antropometrycznych tj. masa ciała, BMI, WHR i ewentualnie grubości fałdów skórno-mięśniowych. Podane wskaźniki nie pozwalają na ocenę zmian w składzie masy ciała, co sprawia, że analiza redukcji tkanki tłuszczowej oparta na ich podstawie jest nie w pełni precyzyjna i również nie pozwala na dostosowywanie diety i aktywności fizycznej w zależności od zmian zachodzących w masie tłuszczowej i beztłuszczowej badanych pacjentów.

5.1 Redukcja masy ciała w warunkach hiperoksji

Osoby otyłe bardzo często ograniczają aktywność fizyczną ze względu na szybko rozwijające się procesy zmęzeniowe i dużą odczucie ciężkości wysiłku. Spowodowane jest to zapewne szybkim nasileniem przemian glikolitycznych w pracujących mięśniach. Powstający w wyniku przemian mleczan doprowadzą do destabilizacji komórki i rozwoju zmian zmęzeniowych. Zatem prawdopodobnie dostarczenie dodatkowych ilości tlenu do pracujących mięśni spowodowałoby ograniczenie nasilenia beztlenowych przemian metabolicznych w pracującym mięśniu.

Terapia z wykorzystaniem tlenu u pacjentów z chorobami przebiegających z hipoksemią była stosowana od dawna. Od kilku dziesięciu lat zaczęto obserwować jego

wpływ na organizm podczas ćwiczeń fizycznych u pacjentów z chorobami przewlekłymi. Mimo że ostatnio intensywnie badano wpływ tlenu na organizm ludzki, przeszukując bazę danych, autor nie spotkał się z badaniami oceniającymi wpływ hiperoksji podczas wysiłku fizycznego na redukcję tkanki tłuszczowej u osób otyłych.

Fritag i wsp. w 2020 roku dokonali przeglądu systematycznego badań oceniających skuteczność wpływu tlenu podawanego pacjentom z chorobami przewlekłymi podczas ćwiczeń fizycznych na ich sprawność oraz samopoczucie. Z bazy danych (PubMed, MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Web of Knowledge, Cochrane Library) wybrał on 12 badań. Punktami końcowymi przeglądu był rodzaj choroby przewlekłej, w jakiej przeprowadzano badania, określenie sprawności organizmu po przeprowadzeniu programu ćwiczeń z zastosowaniem dodatkowego tlenu oraz ocena bezpieczeństwa stosowania suplementacji tlenem podczas ćwiczeń fizycznych. Okazało się, że badania były przeprowadzane głównie u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc – aż jedenaście badań i tylko jedno badanie przeprowadzono u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Nie znaleziono badań, w których oceniano by pacjentów ze schorzeniami psychiatrycznymi, neurologicznymi, metabolicznym (w tym otyłości) czy onkologicznymi. Drugi punkt końcowy, czyli sprawność organizmu, oceniano mierząc takie wskaźniki jak $VO_2\text{max}$ (pułap tlenowy), TTE (czas do wyczerpania), siłę mięśni; oceniano też test marszowy bądź test marszu wahadłowego, a także jakość życia skalą QOL. Wnioski płynące z analizy wspomnianych badań nie pozwoliły na jednoznaczne uznanie tlenu za czynnik przynoszący wymierne korzyści dla zdrowia badanych pacjentów. Jednak przyglądając się metodologii tych badań, można zauważyć, że była ona niejednorodna — tlen podawano przez wąsy donosowe w większości badań, ale u części badaczy był on podawany przez maskę. W różnych badaniach stosowano też różne przepływy tlenu od 2 do 10 l/min [87].

W naszym projekcie pacjentki w grupie badanej otrzymywały suplementację tlenem o przepływie 6 l/min, podawanym przez wąsy donosowe w trakcie 30-minutowej sesji treningowej na cykloergometrze. Grupa kontrolna podczas takiej sesji oddychała powietrzem atmosferycznym. Obciążenie, z jakim trenowały nasze pacjentki w obu grupach, było wyznaczane na podstawie oceny indywidualnego obciążenia progowego (PPA) określanego na początku turnusu podczas badania ergospirometrycznego metodą V-slop. Tak więc

intensywność wysiłku została dostosowana do stanu zdrowia oraz poziomu wydolności fizycznej badanych. Grupy naszych pacjentek były jednorodne pod względem wskaźników antropometrycznych, spirometrycznych i gazometrycznych.

Wyniki naszego badania wykazały obniżenie masy ciała zarówno w grupie pacjentek ćwiczących w warunkach hiperoksji, jak i w grupie bez suplementacji tlenu. W grupie badanej spadek masy ciała wyniósł średnio 3,72 kg a w grupie kontrolnej 5,29 kg, a spadek BMI odpowiednio 1,35 i 1,81. Ważny wskaźnik antropometryczny, jakim jest obwód talii u badanych kobiet, obniżył się o 5,43 cm a w grupie kontrolnej o 4,45 cm. W przypadku wspomnianych zmiennych nie wykazano statystycznie istotnych różnic w potreningowych zmianach badanych wskaźników pomiędzy grupami. Najciekawsze jednak wyniki przyniosła potreningowa analiza składu masy ciała. Okazało się, że trening z suplementacją tlenem spowodował istotnie mniejszy ubytek masy mięśniowej w porównaniu do grupy oddychającej podczas ćwiczeń powietrzem atmosferycznym. Dla wskaźnika MM (masa mięśniowa) poziom istotności wyniósł $p = 0,0306$, a dla FFM (beztłuszczowa masa ciała) $p = 0,0295$. Nie udało się w tym badaniu jasno wykazać skuteczności zastosowania tlenu do redukcji tkanki tłuszczowej, co prawdopodobnie wynikało ze zbyt krótkiego okresu trwania badania. Taki wniosek można wysnuć przyglądając się tendencji, jaką wykazują otrzymane wyniki. Również korzystna przebudowa składu masy ciała z zaoszczędzeniem mięśni rokuje uzyskaniem lepszych potreningowych efektów metabolicznych. To właśnie masa mięśniowa wpływa istotniej na wartość przemiany materii w porównaniu do udziału tkanki tłuszczowej. Brak znaczących różnic w potreningowej zmianie badanych wskaźników pomiędzy grupami spowodowany jest prawdopodobnie zbyt krótkim czasem trwania interwencji terapeutycznej. Problem ten wymaga zatem dalszych badań, przede wszystkim w dłuższej perspektywie czasowej.

5.2 Wpływ spersonalizowanego wysiłku w warunkach suplementacji tlenem na profil lipidowy

Analiza profilu lipidowego u naszych pacjentek wykazała istotne statystycznie obniżenie stężenia cholesterolu we krwi w obu badanych grupach ($p < 0,05$). Poziom HDL i LDL obniżył się tylko w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Nie wykazano również różnic między potreningowymi zmianami poszczególnych frakcji tłuszczowych pomiędzy dwoma grupami.

Oceniając te wyniki, należy uwzględnić krótki czas realizacji badania. W 2020 roku opublikowano metaanalizę badań oceniających wpływ wysiłku fizycznego w połączeniu z dietą lub jako izolowaną interwencję na profil lipidowy otyłych pacjentów. Oceniano 73 badania, w których łącznie wzięło udział 32 496 pacjentów. Badania były publikowane w latach 1991 - 2016. Analiza wyników wykazała zmniejszenie TC o 1,66 mg/dl, TG o 4,0 mg/dl, LDL-C o 1,28 mg/dl a wzrost HDL-C o 0,46 mg/dl na każdy kilogram utraconej masy ciała. Efekty te osiągnięto w trakcie 12 miesięcy obserwacji [88]. Należy zaznaczyć, że wyżej wymienione wyniki dotyczą grupy pacjentów stosujących jednocześnie dietę i wysiłek fizyczny. W przeglądzie badań, w których metodą redukcji masy ciała była tylko aktywność fizyczna nie zaobserwowano zmian w profilu lipidowym. Niestety, chociaż wiadomym jest, że wysiłek fizyczny nasila lipolizę, w żadnym z badań o których mowa, także w naszym, nie oceniano poziomu wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. U pacjentów z otyłością, zwłaszcza w jej stabilnym okresie, nawet w spoczynku zwiększa się tempo lipolizy. Proces ten ulega nasileniu w odpowiedzi na zastosowany wysiłek fizyczny. W takiej sytuacji więc należy spodziewać się zwiększonego poziomu kwasów tłuszczowych w surowicy zwłaszcza w czasie zwiększonej aktywności fizycznej. Jest to zjawisko korzystne w kontekście redukcji tkanki tłuszczowej, o ile zostaną one zużyte jako paliwo do pozyskania energii. Gwarantem bezpiecznej eliminacji kwasów tłuszczowych jest między innymi prawidłowe utlenowanie tkanek. W przeciwnym wypadku są elementami inicjującymi rozwój insulinooporności i innych schorzeń metabolicznych: cukrzycy typu 2, miażdżycy, schorzeń układu sercowo-naczyniowego [39]. Utlenianie kwasów tłuszczowych u pacjentów otyłych jest zmniejszone i wiąże się z większymi zasobami lipidów w obrębie mięśni szkieletowych. Jak wykazano, jest to spowodowane mniejszą ilością mitochondriów w komórkach mięśni szkieletowych u ludzi otyłych [89]. Clinton R. Bruce badał wpływ treningu wytrzymałościowego u pacjentów otyłych na spalanie kwasów tłuszczowych, zasobów lipidowych w mięśniach szkieletowych, oraz na tolerancję glukozy. W wyniku przeprowadzonego treningu u badanych uzyskano poprawę tolerancji glukozy w wyniku zwiększonego utleniania kwasów tłuszczowych, wzrost wrażliwości tkanek na insulinę, a także zmniejszenie zawartości lipidów w obrębie mięśni szkieletowych [90].

Obecnie coraz większą uwagę w badaniach naukowych kieruje się na mitochondria. Organelle, w których odbywają się procesy pozyskiwania energii — w komórkach WAT

kinetycznej, a w komórkach BAT termicznej. Oprócz produkcji nośnika energii w postaci ATP z glukozy, kwasów tłuszczowych i aminokwasów zachodzą tu też procesy powstawania reaktywnych form tlenu, homeostazy wapnia, regulacji apoptozy komórek i metabolizmu lipidów.

5.3 Wpływ suplementacji tlenem na stan zapalny w obrębie tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa jest narządem bardzo aktywnym, zintegrowanym czynnościowo z wszystkimi układami, w tym także z układem odpornościowym. Budowa i funkcje tkanki tłuszczowej nie jest jednorodna. Oprócz adipocytów rozmieszczonych w siatce włókien kolagenowych w jej skład wchodzi komórki macierzyste (ang. adipose derived stem cells - ASCs), fibroblasty, leukocyty, makrofagi, komórki endotelialne. Wszystkie te komórki wydzielają szereg substancji biologicznie aktywnych: adipokiny, IL- 1, IL-6, MCP- 1 (białko chemotaktyczne monocytów), PAI- 1, TNF- α , haptoglobinę [91]. Najbardziej aktywną metabolicznie jest tkanka tłuszczowa trzewna. W warunkach prawidłowych wszystkie wydzielane czynniki pełnią swoje funkcje, kontrolując homeostazę organizmu. W sytuacji nadmiernej dostawy produktów energetycznych do komórek tkanki tłuszczowej dochodzi do ich pobudzenia, nadmiernej aktywacji i zwiększonej sekrecji aktywnych białek. W konsekwencji tych procesów rozwija się przewlekły stan zapalny nazywany zapaleniem metabolicznym lub metazapaleniem. Ten rodzaj zapalenia charakteryzuje się niską aktywnością, a jego patogenne działanie wiązać należy z długim okresem trwania [92].

Mechanizmy związane z rozwojem stanu zapalnego to hipoksja tkankowa, stres oksydacyjny, stres siateczki śródplazmatycznej, pobudzenie receptorów PPAR (ang. peroxisome proliferator-activated receptors), aktywacja inflamasomów, a także wolno krążące WKT. Markery promujące stan zapalny to przede wszystkim TNF- α , IL- 6, IL- 12, IL- 23, czynniki wydzielane przez makrofagi typu 1 -M1, oraz adipokiny uwalniane przez adipocyty: leptyna, rezystyna, wisfatyna. Natomiast substancje mające zadania naprawcze, przeciwzapalne to wydzielane przez makrofagi typu 2 – M2 IL- 4, IL-10, IL- 13 oraz adipokina uwalniana z adipocytów [93]. Jak widać mamy dwa fenotypy makrofagów: prozapalne M1 i przeciwzapalne M2. Wykazano, że otyłość można powiązać z dominacją makrofagów typu 1 [94,95].

Jednym z ważniejszych markerów procesu zapalnego jest wydzielana przez M1 IL-6. Źródła podają, że 1/3 ilość krążącej interleukiny pochodzi właśnie z tkanki tłuszczowej [96]. IL-6 jest białkiem silnie pobudzającym hepatocyty do produkcji kolejnego białka zapalnego, jakim jest CRP. Białko C-reaktywne jest bardzo czułym markerem zapalenia ogólnoustrojowego, urazu i miejscowej infekcji i zapalenia [92]. W badaniach wykazano dodatnią korelację między podwyższonym stężeniem CRP a ilością zdarzeń miażdżycowych [97,99]. Badania przeprowadzone w 2010 roku przez Emerging Risk Factors Collaborations wykazały, 60% wzrost ryzyka naczyniowego na każdy wzrost stężenia CRP o 1 odchylenie standardowe [92]. Choi J i wsp. wykazali współistnienie podwyższonych wartości CRP z każdym stopniem otyłości we wszystkich rasach etnicznych, niezależnie od płci badanych. [100].

W zależności od źródła za normę CRP we krwi przyjmuje się wartości poniżej 3 lub 5 mg/L. American Heart Association (AHA) oraz Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ustaliły kryteria ryzyka wystąpienia zapalenia metabolicznego w zależności od poziomu CRP. Bezpieczny poziom CRP według tych zaleceń wynosi poniżej 1,0 mg/l. Wysokie ryzyko występuje już powyżej 3 mg/l.

W naszym badaniu wartości CRP w grupie badanej wynosiły przy przyjęciu 4,94 mg/l a przy wypisie 4,87 mg/l, natomiast w grupie kontrolnej odpowiednio 5,21 mg/l i odpowiednio po okresie trzytygodniowej interwencji terapeutycznej 4,83 mg/l. Różnice w wartości potreningowych zmianach pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie, co wskazuje również na brak szkodliwości podawania tlenu podczas aktywności fizycznej u osób otyłych. Jak widać, pacjentki nasze reprezentowały wysokie ryzyko zagrożenia zapaleniem metabolicznym. Niestety nie udało nam się w żadnej z grup tego ryzyka zminimalizować w sposób istotny, co wynikało najprawdopodobniej ze zbyt krótkiego czasu trwania badania (3 tygodnie) i niewielkiego spadku masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej. Illán-Gómez i wsp. wykazali natomiast znaczący spadek IL-6 i tym samym CRP po 12 miesiącach od zabiegu bariatrycznego, co tłumaczy silną zależność pomiędzy masą ciała, głównie tą tłuszczową, a poziomem stanu zapalnego w organizmie [101]. Dalsze badania nad wpływem tlenu na tkankę tłuszczową wydają się konieczne w aspekcie nowych doniesień. Jak już wspomniano dużą rolę w rozwoju stanu zapalnego – nadprodukcji IL-6

i dalej wzrostu CRP mają makrofagi M1. Ich przeciwwagę stanowią makrofagi M2 pełniące funkcję naprawczą. Ostatnie badania wskazują na rolę metabolizmu wewnątrzkomórkowego w procesie różnicowania się komórek w te dwie przeciwstawne linie – pro- i przeciwzapalną. Badanie przeprowadzone na zwierzętach ujawniły związaną z otyłością wewnątrzkomórkową aktywację procesów glikolizy i fosforylacji oksydacyjnej w makrofagach tkanki tłuszczowej [102]. Jednak to glikoliza okazuje się czynnikiem inicjującym prozapalne właściwości makrofagów i jest cechą makrofagów M1. Makrofagi M2 - naprawcze charakteryzują się fosforylacją oksydacyjną [103,104]. W badaniu tym wykazano również obecność w tkance tłuszczowej makrofagów odmiennych od znanych nam M1 i M2, charakteryzujących się podwyższoną aktywacją metaboliczną objawiającą się nasileniem procesów glikolizy i fosforylacji oksydacyjnej.

5.4 Wpływ suplementacji mieszaniną powietrza wzbogaconą w tlen o przepływie 6 l/min podczas treningu fizycznego na potencjał antyoksydacyjny osocza

Procesy prawidłowego zaopatrzenia tkanek i komórek w tlen, kontroli mediatorów procesu zapalnego oraz równowagi w systemie oksydacyjno – antyoksydacyjnym toczą się w organizmach żywych jednocześnie w ścisłej zależności pomiędzy sobą. Prawidłowy balans między nimi jest warunkiem zdrowia. Dysfunkcja któregośkolwiek z elementów pociąga za sobą zmiany w pozostałych, co prowadzi do rozwoju wielu rozmaitych schorzeń począwszy od chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób metabolicznych, zwyrodnieniowych, neurodegeneracyjnych, czy w końcu nowotworowych [105,106].

Stres oksydacyjny oznacza zaburzoną równowagę pomiędzy wytwarzaniem lub/i gromadzeniem reaktywnych form tlenu w komórkach a zdolnością organizmu do neutralizacji ich szkodliwych działań. Systemem obronnym jest zestaw endo- i egzogennych substancji (głównie enzymów, ale i związków małocząsteczkowych jak na przykład glutation) tworzących potencjał antyoksydacyjny osocza.

Reaktywne formy tlenu: anionorodnik ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru, rodnik hydroksylowy i tlen singletowy są fizjologicznie wytwarzane podczas procesów metabolicznych organizmu i w warunkach zdrowia są kontrolowane przez układ

antyoksydacyjny [106-108]. W warunkach niekorzystnych – stanu zapalnego, hipoksji, a także pod wpływem czynników środowiskowych, w tym niektórych leków, środków używanych w przemyśle spożywczym czy promieniowania jonizującego lub ultrafioletowego, zanieczyszczenia środowiska — dochodzi do ich nadprodukcji. Niski poziom ROS w komórce kontroluje procesy fosforylacji białek, aktywuje czynniki transkrypcyjne, czy negatywną w skutkach apoptozę – są to działania pożądane [109]. Natomiast niekontrolowany wzrost ROS uszkadza elementarne struktury komórkowe takie jak lipidy (składowe błon komórkowych), białka [110]. W takich wypadkach obserwuje się przerost siateczki endoplazmatycznej, zanik mitochondriów, degradację błon komórkowych i śmierć komórki. Nadmiar wolnych rodników może również uszkadzać kwasy nukleinowe, destabilizując DNA, prowadząc do mutagenezy, co wykazuje Nishida i wsp., a także powodując w niektórych przypadkach utratę informacji epigenetycznej poprzez zaburzenia procesów metylacji w promotorach genów [111]. Dążąc do równowagi, organizm wytwarza mechanizmy obronne, w skład których wchodzi enzymy przeciwutleniające (peroksydazy i katalazy) i niskocząsteczkowe nieenzymatyczne składniki (kwas askorbinowy, witamina E, glutation, polifenole) niwelujące działanie ROS.

Otyłość jest chorobą samą w sobie powodującą stres oksydacyjny, a współistnienie hipoksemii i przewlekłego stanu zapalnego dodatkowo to zjawisko nasila. De Ferranti i Mozaffarian wykazali wzrost poziomu MDA (malonyldialdehydu) w tkance tłuszczowej otyłych, co manifestuje się poprzez obecność procesów peroksydacji lipidów błon komórkowych u tych pacjentów [112]. Mechanizm dodatniego sprzężenia zwrotnego stresu oksydacyjnego i otyłości wymaga nadal pogłębionych badań. W ostatnich latach wykazano wpływ adipokin na wytwarzanie ROS [113]. Również krążące wolne kwasy tłuszczowe poprzez rozprzęganie łańcucha oddechowego w mitochondriach mogą generować wytwarzanie większej ilości ROS [114].

Mechanizm uszkodzenia frakcji LDL cholesterolu związany jest z rozwojem miażdżycy, choroby bardzo często współgrającej z otyłością. Wykazano w badaniach z 1999 roku, że wartości wskaźnika BMI korelowała istotnie dodatnio ze stężeniem MDA we krwi. Analiza dotyczyła osób otyłych, więc wysoka wartość wskaźnika BMI wynikała z nadmiernie zgromadzonej masy tłuszczowej u tych osób [115]. W naszych badaniach nie

udało się wykazać podobnej korelacji. Osoby biorące udział w naszym projekcie badań miały na początku procesu terapeutycznego stężenie TBARS we krwi na poziomie $5,35 \pm 1,586$ dla grupy badanej i $6,31 \pm 2,657$ mMol/l dla kontrolnej. Wartości te mieściły się w granicach górnej normy wartości referencyjnych i nie różniły się istotnie pomiędzy dwoma grupami ($p > 0,05$). W obrębie każdej z badanych grup zastosowane działanie terapeutyczne spowodowało spadek stężenia TBARS w II terminie badań. W grupie kontrolnej potreningowy spadek był istotnie większy, a różnica w reakcji pomiędzy grupami była statystycznie istotnie różna ($p < 0,05$). Zgodnie z teorią Dandona i wsp. z 2001 roku utrata masy ciała po zastosowaniu restrykcji kalorycznych w diecie zmniejsza wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez leukocyty, natomiast w prezentowanych badaniach własnych to aktywność fizyczna, która doprowadziła do utraty masy ciała, była przyczyną obniżenia stężenia TBARS we krwi [116]. Podobne obserwacje poczynione zostały przez Yesibursa i wsp. oraz Prazny i wsp. w badaniach nad wpływem utraty masy ciała z interwencją farmakologiczną orlistatem czy analizą stężenia MDA we krwi u osób z prawidłową, oraz nadmierną masą ciała [115,117].

Wyniki naszych badań wskazują, że osoby z grupy kontrolnej, które poddane zostały treningowi fizycznemu o umiarkowanej intensywności, miały mniejszy poziom peroksydacji lipidów w II terminie badań. Tej poniekąd korzystnej zmianie towarzyszył większy potreningowy spadek stężenia FRAP oraz polifenoli całkowitych we krwi w II terminie badań, w porównaniu z grupą badaną. Ten mniejszy spadek stężenia FRAP u osób z grupy badanej pomimo ok. 4 -krotnego mniejszego ubytku stężenia TBARS we krwi można wytłumaczyć nie tylko zmniejszoną jego syntezą de novo czy zwiększoną utylizacją w wątrobie, ale także zmianą stężenia inhibitorów modyfikujących szybkość reakcji opisywanych przemian biochemicznych.

Schröder i wsp. w swoich badaniach próbuje wytłumaczyć mechanizm zmiany stężenia markerów stresu oksydacyjnego pod wpływem wysiłku fizycznego. Fakt ten tłumaczy uruchomieniem w organizmie dodatkowej puli antyoksydantów działających ochronnie na błony komórkowe [118]. Głównie jest tutaj mowa o kwasie moczowym, którego udział w całkowitej puli antyoksydantów wzrasta do ponad 60%. Z drugiej strony inni badacze jak Cao i Prior większe znaczenie nadają związkom tiolowym, enzymom

antyoksydacyjnym oraz witaminom w zwalczaniu stresu oksydacyjnego niż jak wykazał to Schröder i wsp. [119]. Na podstawie analizy wyników badań własnych wykazano wzrost stężenia polifenoli we krwi osób z grupy badanej w II terminie badań ($p = 0,0889$) w przeciwieństwie do spadku stężenia tego wskaźnika w grupie kontrolnej. Pomimo że potreningowe zmiany stężenia polifenoli w każdej grupie nie wykazały zmienności statystycznie istotnej, to różnica w potreningowych zmianach pomiędzy badanymi grupami już była statystycznie istotna ($p < 0,05$).

Podsumowując, można powiedzieć, że pomimo zwiększenia ilości tlenu w powietrzu oddechowym w grupie badanej podczas treningu fizycznego, w procesie terapeutycznym nie doprowadzono do wystąpienia stresu oksydacyjnego i zwiększonej produkcji wolnych rodników. Należy pamiętać, iż to właśnie tlenowe przemiany mitochondrialne na łańcuchu oddechowym są źródłem ogromnej ilości wolnych rodników.

Wysiłek fizyczny powoduje u wszystkich osób znaczący wzrost zużycia tlenu przekraczający nawet 200 razy zużycie w spoczynku. W tych warunkach zwiększa się produkcja ROS. Wzrost markerów obrazujących zwiększone natężenie peroksydacji lipidów zauważono u pacjentów otyłych po ćwiczeniach submaksymalnych [120-124].

Natomiast sama tlenoterapia stosowana terapeutycznie u pacjentów z POCHP spowodowała istotne zmniejszenie nasilenie wysiłkowego stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego [43].

Z badań własnych niepublikowanych wynika, że oddychanie mieszaniną powietrza wzbogaconą w tlen o przepływie 6 l/min podczas wysiłku powoduje mniejsze zakwaszenie organizmu w porównaniu z reakcją metaboliczną badanych na wysiłek o tym samym obciążeniu i oddychaniu powietrzem atmosferycznym. Skutkiem mniejszej kwasicy metabolicznej jest hamujący wpływ na zaburzenie homeostazy jonów Ca^{+2} i w kolejności aktywację enzymów (kalpain), które mogą doprowadzić do zaburzenia procesu fosforylacji oksydacyjnej na łańcuchu mitochondrialnym [125]. Zgodnie ze sugestią Radak i wsp. można przytoczyć opisaną wcześniej teorię hormezy, w której powstający w organizmie stres oksydacyjny jest stymulatorem korzystnych zmian adaptacyjnych organizmu i wzrostu potencjału oksydacyjnego organizmu [126,127].

6. Wnioski

1. Zastosowanie suplementacji mieszaniną powietrza wzbogaconą w tlen podczas trzytygodniowego treningu fizycznego nie spowodowało istotnej różnicy w spadku masy ciała oraz wartości wskaźnika BMI w badanych grupach kobiet z otyłością.
2. Zastosowanie suplementacji mieszaniną powietrza wzbogaconą w tlen podczas trzytygodniowego treningu fizycznego wpłynęło korzystnie na zmianę składu masy ciała w badanej grupie kobiet z otyłością, co potwierdzono mniejszym ubytkiem masy mięśniowej i beztłuszczowej masy ciała w porównaniu do grupy kontrolnej.
3. Zastosowanie suplementacji mieszaniną powietrza wzbogaconą w tlen podczas trzytygodniowego treningu fizycznego nie wpłynęło na zmianę profilu lipidowego.
4. Zastosowanie suplementacji mieszaniną powietrza wzbogaconą w tlen podczas trzytygodniowego treningu fizycznego nie wpłynęło na zmniejszenie nasilenia metabolicznego stanu zapalnego w badanej grupie kobiet z otyłością.
5. Podniesienie stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej w warunkach zwiększonego wysiłku fizycznego jest bezpieczne, ponieważ nie wpłynęło na nasilenie stresu oksydacyjnego w grupie badanej.

7. Streszczenie

Wstęp. Optymalne leczenie otyłości jest procesem mającym na celu redukcję ilości tkanki tłuszczowej oraz poprawę metabolizmu mięśniowego. Osoby otyłe ograniczają aktywność fizyczną ze względu na szybko rozwijające się procesy zmęczeniowe. Spowodowane jest to nasileniem przemian glikolitycznych w pracujących mięśniach, w wyniku czego powstające mleczany doprowadzają do destabilizacji komórki i rozwoju zmian zmęczeniowych. U osób otyłych obserwujemy również spadek wydolności układu oddechowego na skutek usztywnienia ścian klatki piersiowej i zmniejszenia ruchomości przepony. Zastosowanie suplementacji tlenem podczas prognozowanej aktywności fizycznej może poprawić utlenowanie tkanek, w tym pracujących mięśni, i może skutkować ograniczeniem nasilenia beztlenowych przemian metabolicznych w pracującym mięśniu i potencjalnie poprawić skuteczność leczenia otyłości. Celem pracy była ocena wpływu oddychania mieszaniną oddechową wzbogaconą w tlen na efekty leczenia otyłości przy zastosowaniu programów rehabilitacyjnych związanych ze zwiększoną aktywnością fizyczną.

Material i metoda. Do prospektywnego randomizowanego badania włączono 60 kobiet w wieku od 19 do 68 lat i BMI powyżej 30 kg/m². Pacjentki zostały losowo przydzielone do grupy badanej (n=30), objętej dodatkową interwencją w postaci suplementacji mieszaniny oddechowej w tlen o przepływie 6 l/min podczas sesji treningowych oraz grupy kontrolnej (n=30). Na początku oraz na końcu badania wykonane zostały: ocena antropometryczna (wysokość i masa ciała, BMI, skład masy ciała), spirometria (VC, FEV₁/VC, MEF₅₀) oraz badania biochemiczne i gazometryczne krwi (profil lipidowy, CRP, FRAP, TBARS, polifenole całkowite, RKZ, La). Obie badane grupy nie różniły się między sobą w zakresie wymienionych parametrów w momencie włączenia do badania. Dla każdej pacjentki ustalano indywidualny plan treningowy o charakterze wytrzymałościowym na cykloergometrze rowerowym, obejmujący 12 jednostek treningowych, na podstawie ergospirometryczne badania wysiłkowego. Dodatkowo dla wszystkich ustalono jednolity program dietetyczny.

Wyniki. W wyniku trzytygodniowego planu treningowego grupie badanej i kontrolnej stwierdzono spadek masy ciała (-3,80 vs -5,25 kg), obniżenie BMI (- 1,43 vs -1,90 kg/m²), zmniejszenie obwodu tali (-5,00 vs -5,00 cm) i bioder (-4,00 vs -4,50 cm). Różnice nie były

istotne statystycznie. Natomiast stwierdzono, że trening z zastosowaniem do oddychania mieszaniny wzbogaconej w tlen spowodował korzystną zmianę składu masy ciała związaną z istotnie mniejszym ubytkiem masy mięśniowej w odniesieniu do grupy oddychającej powietrzem atmosferycznym. W grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej spadek wolnej masy tłuszczowej wyniósł odpowiednio 0,80 i 2,0 kg ($p < 0,05$), a spadek masy mięśniowej 0,8 i 1,85 kg ($p < 0,05$). Udowodniono również, że zastosowanie suplementacji oddechowej tlenem nie spowodowało wystąpienia stresu oksydacyjnego oraz nasilenia stanu zapalnego u osób badanych. Nie stwierdzono różnic w zmianie profilu lipidowego w obu badanych grupach.

Wnioski. Na podstawie uzyskanych wyników badania można stwierdzić, że istnieje możliwość opracowania korzystniejszego, fizjologicznego, mało inwazyjnego modelu leczenia otyłości z zastosowaniem oddychania mieszaniną powietrza wzbogaconą w tlen podczas zaplanowanego planu treningowego.

Abstract

Introduction: Optimal treatment of obesity is a process aimed at reducing the amount of body fat and improving muscle metabolism. Obese people limit their physical activity due to the rapidly developing fatigue processes. It is caused by the intensification of glycolytic changes in working muscles, the increased level of lactates which lead to cell destabilization and the development of fatigue. In obese people, we also observe a decrease in the efficiency of the respiratory system as a result of stiffening the walls of the chest and reduced mobility of the diaphragm. The use of oxygen supplementation during predicted physical activity may improve tissue oxygenation, including working muscles, and may result in a reduction in the intensity of anaerobic metabolic changes in working muscle and potentially improve the effectiveness of obesity treatment. The aim of the study was to assess the effect of breathing with an oxygen-enriched breathing mixture on the effects of obesity treatment with the use of rehabilitation programs related to increased physical activity.

Material and methods: A prospective randomized study included 60 women aged 19-68 years with a BMI greater than 30 kg/m². Patients were randomly assigned to the study group (n=30), which received additional intervention in the form of supplementation of the breathing mixture with oxygen at the flow of 6 l/min during training sessions and the control group (n=30). At the beginning and at the end of the study, the following examinations were performed: anthropometric assessment (height and weight, BMI, body mass composition), lung function tests (VC, FEV₁/VC, MEF₅₀) and blood tests (lipid profile, CRP, FRAP, TBARS, total polyphenols, RKZ, La). Both study groups did not differ in terms of the parameters mentioned at the time of enrollment in the study. For each patient, an individual endurance training plan was established on a bicycle cyclo ergometer, including 12 training units, based on an ergospirometric exercise test. Additionally, a uniform diet program was established for all patients.

Results: As a result of changing the diet and the three-week training plan, the study and control group showed a decrease in body weight (-3.80 vs -5.25 kg), a decrease in BMI (-1.43 vs -1.90 kg/m²), and a decrease in waist circumference (-5.00 vs -5.00 cm) and hips circumference (-4.00 vs -4.50 cm). The differences were not statistically significant. However, it was found that training with the use of an oxygen-enriched mixture for breathing resulted in a favourable change in the body mass composition associated with a significantly

lower loss of muscle mass in relation to the control group. In the study group, compared to the control group, the decrease in free fat mass was 0.80 and 2.00 kg ($p < 0.05$), and the decrease in muscle mass was 0.80 and 1.85 kg ($p < 0.05$). It has also been proven that the use of respiratory supplementation with oxygen did not cause oxidative stress and increased inflammation in the studied group. There were no differences in the change of the lipid profile in both groups.

Conclusions: Based on the results of the study, it can be concluded that it is possible to develop a more favourable, physiological model of obesity treatment using oxygen-enriched air breathing during a planned training plan.

8. Piśmiennictwo

1. The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response; Branca, F., Nikogosian, H., Lobstein, T., Eds.; WHO Regional Office for Europe: Denmark, 2007.
2. Wyleżół, M.; Olszanecka-Glinianowicz, M. Stanowisko Sekcji Chirurgii Bariatrycznej i Metabolicznej Polskiego Towarzystwa Badań Nad Otyłością w Sprawie Stosowania Farmakoterapii Wspomagającej Leczenie Otyłości w Okresie Przed- i Pooperacyjnym. *Nutrition, Obesity & Metabolic Surgery* 2017, 4, 1–7.
3. Wąsowski, M.; Walicka, M.; Marcinowska-Suchowierska, E. Obesity – definition, epidemiology, pathogenesis. *Postępy Nauk Medycznych* 2013, 301–306.
4. Babiarczyk, B.; Turbiarz, A. Body Mass Index in Elderly People - Do the Reference Ranges Matter? *Progress in Health Sciences* 2012, 2, 58–67.
5. Berendregt, K.; Soetres, P.; Allison, S. I in.. Rozpoznawanie niedożywienia - badania przesiewowe i ocena pogłębiona. W: *Podstawy żywienia klinicznego*; Pod redakcją: Sobotka, L.; PZWL: Warszawa, 2004; str. 11–19.
6. Vellas, B.; Villars, H.; Abellan, G. I in. Overview of the MNA--Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging* 2006, 10, 456–463.
7. Goulart, A.C.; Rexrode, K.M. Health Consequences of Obesity in the Elderly: A Review. *Curr Cardio Risk Rep* 2007, 1, 340–347.
8. Carter, A.O.; Hambleton, I.R.; Broome, H.L. I in. Prevalence and Risk Factors Associated with Obesity in the Elderly in Barbados. *J Aging Health* 2006, 18, 240–258.
9. Flegal, K.M.; Carroll, M.D.; Ogden, C.L.; Johnson, C.L. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2000. *JAMA* 2002, 288, 1723–1727.
10. Maatouk, I.; Wild, B.; Herzog, W. I in. Longitudinal Predictors of Health-Related Quality of Life in Middle-Aged and Older Adults with Hypertension: Results of a Population-Based Study. *J Hypertens* 2012, 30, 1364–1372.
11. Donini, L.M.; Savina, C.; Cannella, C. Eating Habits and Appetite Control in the Elderly: The Anorexia of Aging. *Int Psychogeriatr* 2003, 15, 73–87.
12. Elia, M. Obesity in the Elderly. *Obes Res* 2001, 9 Suppl 4, 244S-248S.

13. Dey, D.K.; Rothenberg, E.; Sundh, V.; Bosaeus, I.; Steen, B. Body Mass Index, Weight Change and Mortality in the Elderly. A 15 y Longitudinal Population Study of 70 y Olds. *Eur J Clin Nutr* 2001, 55, 482–492.
14. Weiss, A.; Beloosesky, Y.; Boaz, M.; Yalov, A.; Kornowski, R.; Grossman, E. Body Mass Index Is Inversely Related to Mortality in Elderly Subjects. *J Gen Intern Med* 2008, 23, 19–24.
15. Spector, S. Use of Mannitol Inhalation Challenge in Assessment of Cough. *Lung* 2010, 188, 99–103.
16. Hilton, E.C.Y.; Baverel, P.G.; Woodcock, A.; Van Der Graaf, P.H.; Smith, J.A. Pharmacodynamic Modeling of Cough Responses to Capsaicin Inhalation Calls into Question the Utility of the C5 End Point. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132, 847–855.
17. Murawska-Ciałowicz, E. Adipose Tissue – Morphological and Biochemical Characteristic of Different Depots. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2017, 466–484.
18. Korek E. Problematyka Otyłości w Ujęciu Historycznym. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, 5, 148–157.
19. Christopoulou-Aletra, H.; Papavramidou, N. Methods Used by the Hippocratic Physicians for Weight Reduction. *World J Surg* 2004, 28, 513–517.
20. Bray, G.A. History of Obesity. W: *Obesity*; John Wiley & Sons, 2009; 3–18.
21. Leksy, K. Nadmierna Masa Ciała- Konspekty Psychospołeczne i Pedagogiczno-Edukacyjne.; Wydawnictwo Uniwersytetu Śląskiego: Katowice, 2013.
22. Bray, G. Costs, Pathology, and Health Risks of Obesity and the Metabolic Syndrome. W: *The Metabolic Syndrome and Obesity*; Humana Press Inc: New Jersey, 2007.
23. Enzi, G.; Busetto, L.; Inelmen, E.M.; Coin, A.; Sergi, G. Historical Perspective: Visceral Obesity and Related Comorbidity in Joannes Baptista Morgagni’s “De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata.” *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27, 534–535.
24. Eknayan, G. Adolphe Quetelet (1796-1874)--the Average Man and Indices of Obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23, 47–51.
25. Vague, J. Sexual Differentiation, a Factor Affecting the Forms of Obesity. *La Presse Médicale* 1947, 339–340.

26. Respondek, W. Obesity treatment principles. *Postępy Nauk Medycznych*, 2011, XXIV, 782-789.
27. Global Obesity Levels - Obesity - ProCon.Org Available online: <https://obesity.procon.org/global-obesity-levels/> (accessed on 20 September 2021).
28. Genetyczne podłoże otyłości. W *Otyłość. Praktyczny Podręcznik kliniczny*; Pod redakcją: Kushner, R., Lawrence, V., Kumar, S., Eds.; Medipage: Warszawa, 2017; 15–29.
29. <http://obesitygene.pbrc.edu/> (accessed on 20 September 2021).
30. Barczyk, A.; Kutkowska-Kaźmierczak, A.; Castañeda, J.; Obersztyn, E. Genetyka Otyłości-Patogeneza, Aspekty Kliniczne i Diagnostyczne. *Developmental Period Medicine* 2017, XXI, 186–202.
31. Białkowska, M. Etiopathogenesis of Obesity. *Postępy Nauk Medycznych* 2011, 765–769.
32. Kłosiewicz-Latoszek, L. Obesity as a Social, Medical and Therapeutic Problem. *Probl Hig Epidemiol* 2010, 3, 339–343.
33. Witkowska, A. Beżowa tkanka tłuszczowa – czy nowy sojusznik w walce z cukrzycą typu 2 i otyłością? Available online: <http://www.mp.pl/social/article/178544> (accessed on 20 November 2020).
34. Giordano, A.; Smorlesi, A.; Frontini, A.; Barbatelli, G.; Cinti, S. White, Brown and Pink Adipocytes: The Extraordinary Plasticity of the Adipose Organ. *Eur J Endocrinol* 2014, 170, R159-171.
35. Goodpaster, B.H.; Krishnaswami, S.; Harris, T.B. i in. Obesity, Regional Body Fat Distribution, and the Metabolic Syndrome in Older Men and Women. *Arch Intern Med* 2005, 165, 777–783.
36. Olszanecka-Glinianowicz, M.; Zahorska-Markiewicz, B. Obesity as Inflammatory Disease. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (online) 2008, 249–257.
37. Brzozowski, T. Konturek- *Fizjologia Człowieka*; 3rd ed.; Edra Urban&Partner: Wrocław, 2019;
38. Góralska, M.; Majewska-Szczepanik, M.; Szczepanik, M. Immunological Mechanisms Involved in Obesity and Their Role in Metabolic Syndrome. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2015, 28, 69:1384-404.

39. Kozłowski, S., Nazar, K. Wprowadzenie do Fizjologii Klinicznej; PZWL: Warszawa, 1995.
40. Marrigunta, C.; Pravallika, P.; Bandaru, S.; Marrigunta, M. Comparison of Maximal Oxygen Consumption [VO₂max] in Obese and Non-obese Young House Wives. *Indian J Physiol Pharmacol* 2019.
41. O'Donnell, D.E.; O'Donnell, C.D.J.; Webb, K.A.; Guenette, J.A. Respiratory Consequences of Mild-to-Moderate Obesity: Impact on Exercise Performance in Health and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Med* 2012, 2012, 818925.
42. Redlarski, G.; Jaworski, J. Modelowanie stanu mechaniki układu oddechowego u osób otyłych. *Pomiary Automatyka Kontrola* 2013, 59, 266–269.
43. Domaszewska, K. Wpływ rehabilitacji u pacjentów z Przewlekłą Obturacyjną Choro­bą Płuc (POCHP) na tolerancję wysiłkową i zmianę stężenia wybranych parametrów biochemicznych we krwi. Praca Doktorska, Akademia Wychowania Fizycznego w Poznaniu: Poznań, 2009.
44. Durkalec-Michalski, K. Ocena Wpływu suplementacji kwasem beta-hydroksy-beta-metylomasłowym (HMB) na wskaźniki wydolności fizycznej zawodników wybranych dyscyplin sportowych. Rozprawa doktorska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu: Poznań, 2012.
45. Fizjologia Wysiłku i Treningu Fizycznego; Górski, J. ; 1st ed.; PZWL Wydawnictwo Lekarskie: Warszawa, 2011;
46. Biologia - Matura Maj 2016, Poziom rozszerzony (Formuła 2015) - Zadanie 15. Available online: <https://biologhelp.pl/matura/matura-maj-2016-poziom-rozszerzony-nowy/zadanie-15> (accessed on 20 September 2021).
47. Murawska-Ciałowicz, E. Adipose Tissue – Morphological and Biochemical Characteristic of Different Depots. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2017, 466–484.
48. Beta-Oksydacja Kwasów Tłuszczowych, Ciała Ketonowe, Aceton, Kwasica Ketonowa, Acetylokoenzym A, Kwas Palmitynowy, Stearynowy Available online: <http://www.edunauka.pl/biochbetaoksy.php> (accessed on 3 September 2021).

49. Tlenoterapia w stanach nagłych u dorosłych. Cz. 1 - ocena i monitorowanie chorych, podstawowe zalecenia, tlenoterapia u chorych Available online: <http://www.mp.pl/social/article/199302> (accessed on 24 September 2021).
50. Rowland, T.W. Effects of Obesity on Aerobic Fitness in Adolescent Females. *Am J Dis Child* 1991, 145, 764–768.
51. Kress, J.P.; Hall, J.B. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *N Engl J Med* 2014, 370, 1626–1635.
52. Stanford, K.I.; Goodyear, L.J. Exercise Regulation of Adipose Tissue. *Adipocyte* 2016, 5, 153–162.
53. Gledhill, N.; Warburton, D.; Jamnik, V. Haemoglobin, Blood Volume, Cardiac Function, and Aerobic Power. *Can J Appl Physiol* 1999, 24, 54–65.
54. Andrade, D.R.; Pinto, K.C.; de Castro, J.S. I in. Oxygen Supplementation Increases the Total Work and Muscle Damage Markers but Reduces the Inflammatory Response in COPD Patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2020, 280, 103475.
55. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*, 1986; 60(6): 2020-2027.
56. True Fitness Today <http://truefitnesstoday.blogspot.com> (accessed on 21 September 2021).
57. Miller, M.R.; Hankinson, J.A.; Brusasco, V.; Burgos, F.; Casaburi, R.; Coates, A.; Crapo, R.; Enright, P.; Van der Grinten, C.P.M.; Gustafsson, P.; et al. ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing — Standardisation of Spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005, 26, 319–338.
58. Pereira, C.A.C.; Barreto, S.P.; Simões, J.G.; Pereira, F.W.L.; Gerstler, J.G.; Nakatani, J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira. *J. Pneumol.* 1992, 18, 10–12.
59. Broaddus, V.C.; Mason, R.J.; Martin, T. I in. *Diagnostyka w Chorobach Płuc*; 1st ed.; Elsevier Urban&Partner: Wrocław, 2013
60. Domaszewska, K.; Zmiana wybranych wskaźników biochemicznych krwi na tle wydolności fizycznej osób z uszkodzonym rdzeniem kręgowym w odcinku szyjnym, aktywnych fizycznie. PWSZ Kalisz, 2016.

61. Benzie I.F., Strain J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Anal Biochem* 1996; 239(1): 70-76.
62. Ohkawa, H.; Ohishi, N.; Yagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 1979, 95, 351–358
63. Singleton V.L., Rossi J.A. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *AJEV* 1965; 16(3): 144-158.
64. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd Edn Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates (1988);
65. Skrypnik, D.; Skrypnik, K.; Bogdański, P. Nowoczesna farmakoterapia nadwagi i otyłości w praktyce klinicznej. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, 9, 72–80.
66. Wronska, A.; Kmiec, Z. Structural and Biochemical Characteristics of Various White Adipose Tissue Depots. *Acta Physiol (Oxf)* 2012, 205, 194–208
67. Wajchenberg, B.L. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocr Rev* 2000, 21, 697–738.
68. Votruba, S.B.; Jensen, M.D. Sex Differences in Abdominal, Gluteal, and Thigh LPL Activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 292, E1823-1828.
69. Vernon, R.G.; Denis, R.G.; Sørensen, A. Signals of Adiposity. *Domest Anim Endocrinol* 2001, 21, 197–214.
70. Tchernof, A.; Bélanger, C.; Morisset, A.-S. I in. Regional Differences in Adipose Tissue Metabolism in Women: Minor Effect of Obesity and Body Fat Distribution. *Diabetes* 2006, 55, 1353–1360.
71. Shi, H.; Seeley, R.J.; Clegg, D.J. Sexual Differences in the Control of Energy Homeostasis. *Front Neuroendocrinol* 2009, 30, 396–404.
72. Cannon, B.; Nedergaard, J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiol Rev* 2004, 84, 277–359.
73. Goodpaster, B.H.; Krishnaswami, S.; Harris, T.B. I in. Obesity, Regional Body Fat Distribution, and the Metabolic Syndrome in Older Men and Women. *Arch Intern Med* 2005, 165, 777–783.
74. Jayedi, A.; Soltani, S.; Zargar, M.S.; Khan, T.A.; Shab-Bidar, S. Central Fatness and Risk of All Cause Mortality: Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of 72 Prospective Cohort Studies. *BMJ* 2020, 370, m3324.

75. Płaczkiewicz-Jankowska, E.; Czupryniak, L.; Strojek, K. i in. Rozpoznawanie i leczenie otyłości. Omówienie zasad postępowania zgodnie z aktualnymi wytycznymi Available online: <http://www.mp.pl/social/article/258838> (accessed on 3 September 2021).
76. Hargreaves, M.; Spriet, L.L. Skeletal Muscle Energy Metabolism during Exercise. *Nat Metab* 2020, 2, 817–828.
77. Borkowski, J. Bioenergetyka i Biochemia Tlenowego Wysiłku Fizycznego; 3rd ed.; Wydawnictwo Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu: Wrocław, 2013.
78. Melo, L.C.; Silva, M.A.M. da; Calles, A.C. do N. Obesity and Lung Function: A Systematic Review. *Einstein (São Paulo)* 2014, 12, 120–125.
79. Carey, I.M.; Cook, D.G.; Strachan, D.P. The Effects of Adiposity and Weight Change on Forced Expiratory Volume Decline in a Longitudinal Study of Adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999, 23, 979–985.
80. Zerah, F.; Harf, A.; Perlemuter, L.; Lorino, H.; Lorino, A.M.; Atlan, G. Effects of Obesity on Respiratory Resistance. *Chest* 1993, 103, 1470–1476.
81. Thyagarajan, B.; Jacobs, D.R.; Apostol, G.G. I in. Longitudinal Association of Body Mass Index with Lung Function: The CARDIA Study. *Respir Res* 2008, 9, 31.
82. Steele, R.M.; Finucane, F.M.; Griffin, S.J.; Wareham, N.J.; Ekelund, U. Obesity Is Associated with Altered Lung Function Independently of Physical Activity and Fitness. *Obesity (Silver Spring)* 2009, 17, 578–584.
83. Canoy, D.; Luben, R.; Welch, A. I in. Abdominal Obesity and Respiratory Function in Men and Women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2004, 159, 1140–1149.
84. Saliman, J.A.; Benditt, J.O.; Flum, D.R.; Oelschlager, B.K.; Dellinger, E.P.; Goss, C.H. Pulmonary Function in the Morbidly Obese. *Surg Obes Relat Dis* 2008, 4, 632–639; discussion 639.
85. Patnode, C.D.; Evans, C.V.; Senger, C.A.; Redmond, N.; Lin, J.S. Behavioral Counseling to Promote a Healthful Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017, 318, 175–193.

86. Rożek-Mróz, K.; Olszewska, M.; Ostropolska, M. Efficiency complex treatment estimation in obese women in spa. *Nova Medycyna*; 2000, 7, 108, 82-84.
87. Freitag, N.; Doma, K.; Neunhaeuserer, D.; Cheng, S.; Bloch, W.; Schumann, M. Is structured exercise performed with supplemental oxygen a promising method of personalized medicine in the therapy of chronic diseases?. *J Pers Med*, 2020, 10(3), 135.
88. Hasan, B.; Nayfeh, T.; Alzuabi, M. I in. Weight Loss and Serum Lipids in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105, 3695–3703.
89. Holloway, G.P.; Bonen, A.; Spriet, L.L. Regulation of Skeletal Muscle Mitochondrial Fatty Acid Metabolism in Lean and Obese Individuals. *Am J Clin Nutr* 2009, 89, 455S–62S.
90. Bruce, C.R.; Thrush, A.B.; Mertz, V.A. I in. Endurance Training in Obese Humans Improves Glucose Tolerance and Mitochondrial Fatty Acid Oxidation and Alters Muscle Lipid Content. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2006, 291, E99–E107.
91. Siemińska, L. Adipose Tissue. Pathophysiology, Distribution, Sex Differences and the Role in Inflammation and Cancerogenesis. *Polish Journal of Endocrinology* 2007, 58, 330–342.
92. Ellulu, M.S.; Patimah, I.; Khaza'ai, H.; Rahmat, A.; Abed, Y. Obesity and Inflammation: The Linking Mechanism and the Complications. *Arch Med Sci* 2017, 13, 851–863.
93. Górska, M.; Majewska-Szczepanik, M.; Szczepanik, M. Mechanizmy immunologiczne towarzyszące otyłości i ich rola w zaburzeniach metabolizmu. *Immunological mechanisms involved in obesity and their role in metabolic syndrome* 2015, 69.
94. Heredia, F.P. de; Gómez-Martínez, S.; Marcos, A. Obesity, Inflammation and the Immune System. *Proceedings of the Nutrition Society* 2012, 71, 332–338.
95. Lumeng, C.N.; Bodzin, J.L.; Saltiel, A.R. Obesity Induces a Phenotypic Switch in Adipose Tissue Macrophage Polarization. *J Clin Invest* 2007, 117, 175–184.
96. Fontana, L.; Eagon, J.C.; Trujillo, M.E.; Scherer, P.E.; Klein, S. Visceral Fat Adipokine Secretion Is Associated with Systemic Inflammation in Obese Humans. *Diabetes* 2007, 56, 1010–1013.

97. Backes, J.M.; Howard, P.A.; Moriarty, P.M. Role of C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease. *Ann Pharmacother* 2004, 38, 110–118.
98. Kasapis, C.; Thompson, P.D. The Effects of Physical Activity on Serum C-Reactive Protein and Inflammatory Markers: A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45, 1563–1569.
99. Ledue, T.B.; Rifai, N. Preanalytic and Analytic Sources of Variations in C-Reactive Protein Measurement: Implications for Cardiovascular Disease Risk Assessment. *Clin Chem* 2003, 49, 1258–1271.
100. Choi, J.; Joseph, L.; Pilote, L. Obesity and C-Reactive Protein in Various Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Rev* 2013, 14, 232–244.
101. Illán-Gómez, F.; González-Ortega, M.; Orea-Soler, I.; Alcaraz-Tafalla, M.S.; Aragón-Alonso, A.; Pascual-Díaz, M.; Pérez-Paredes, M.; Lozano-Almela, M.L. Obesity and Inflammation: Change in Adiponectin, C-Reactive Protein, Tumour Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 after Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2012, 22, 950–955.
102. Boutens, L.; Hooiveld, G.J.; Dhingra, S.; Cramer, R.A.; Netea, M.G.; Stienstra, R. Unique Metabolic Activation of Adipose Tissue Macrophages in Obesity Promotes Inflammatory Responses. *Diabetologia* 2018, 61, 942–953.
103. Jha, A.K.; Huang, S.C.-C.; Sergushichev, A. I in. Network Integration of Parallel Metabolic and Transcriptional Data Reveals Metabolic Modules That Regulate Macrophage Polarization. *Immunity* 2015, 42, 419–430.
104. O'Neill, L.A.J.; Pearce, E.J. Immunometabolism Governs Dendritic Cell and Macrophage Function. *J Exp Med* 2016, 213, 15–23.
105. Mc Bride, J.M.; Kraemer, W.J. Free Radicals, Exercise, and Antioxidants. *The Journal of Strength & Conditioning Research* 1999, 13, 175–183.
106. Pizzino, G.; Irrera, N.; Cucinotta, M. I in. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev* 2017, 2017, 8416763.
107. Navarro-Yepes, J.; Zavala-Flores, L.; Anandhan, A. I in. Antioxidant Gene Therapy against Neuronal Cell Death. *Pharmacol Ther* 2014, 142, 206–230.
108. Sato, H.; Shibata, M.; Shimizu, T. I in. Differential Cellular Localization of Antioxidant Enzymes in the Trigeminal Ganglion. *Neuroscience* 2013, 248, 345–358.

109. Rajendran, P.; Nandakumar, N.; Rengarajan, T. I in. Antioxidants and Human Diseases. Clin Chim Acta 2014, 436, 332–347.
110. Wu, J.Q.; Kosten, T.R.; Zhang, X.Y. Free Radicals, Antioxidant Defense Systems, and Schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013, 46, 200–206.
111. Nishida, N.; Arizumi, T.; Takita, M. i in. Reactive Oxygen Species Induce Epigenetic Instability through the Formation of 8-Hydroxydeoxyguanosine in Human Hepatocarcinogenesis. Dig Dis 2013, 31, 459–466.
112. De Ferranti, S.; Mozaffarian, D. The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. Clin Chem 2008, 54, 945–955.
113. Fernández-Sánchez, A.; Madrigal-Santillán, E.; Bautista, I in. Inflammation, oxidative stress, and obesity. Int J Mol Sci, 2011, 12(5), 3117-3132.
114. Januszkiewicz, J.; Kwiatkowska, A.; Majko, K; Wesołowski, R.; Szewczyk-Golec, K. Oxidative Stress, Inflammation and Development of Obesity: Protective Effect of Melatonin. Probl Hig Epidemiol 2017, 98, 226–232.
115. Prázný, M.; Skřha, J.; Hilgertová, J. Plasma Malondialdehyde and Obesity: Is There a Relationship? Clin Chem Lab Med 1999, 37, 1129–1130.
116. Dandona, P.; Mohanty, P.; Ghanim, H. I in. The Suppressive Effect of Dietary Restriction and Weight Loss in the Obese on the Generation of Reactive Oxygen Species by Leukocytes, Lipid Peroxidation, and Protein Carbonylation. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86, 355–362.
117. Yesilbursa, D.; Serdar, Z.; Serdar, A.; Sarac, M.; Coskun, S.; Jale, C. Lipid Peroxides in Obese Patients and Effects of Weight Loss with Orlistat on Lipid Peroxides Levels. Int J Obes (Lond) 2005, 29, 142–145.
118. Schröder, H.; Navarro, E.; Mora, J.; Galiano, D.; Tramullas, A. Effects of Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene and Ascorbic Acid on Oxidative, Hormonal and Enzymatic Exercise Stress Markers in Habitual Training Activity of Professional Basketball Players. Eur J Nutr 2001, 40, 178–184.
119. Cao, G.; Prior, R.L. Comparison of Different Analytical Methods for Assessing Total Antioxidant Capacity of Human Serum. Clin Chem 1998, 44, 1309–1315.
120. Vincent, H.K.; Morgan, J.W.; Vincent, K.R. Obesity Exacerbates Oxidative Stress Levels after Acute Exercise. Med Sci Sports Exerc 2004, 36, 772–779.

121. Vincent, H.K.; Bourguignon, C.M.; Vincent, K.R.; Weltman, A.L.; Bryant, M.; Taylor, A.G. Antioxidant Supplementation Lowers Exercise-Induced Oxidative Stress in Young Overweight Adults. *Obesity (Silver Spring)* 2006, 14, 2224–2235.
122. Lwow, F.; Dunajska, K.; Tworowska, U.; Jedrzejuk, D.; Laczmański, L.; Milewicz, A.; Szmigiero, L. Post-Exercise Oxidative Stress and Obesity in Postmenopausal Women: The Role of Beta3-Adrenergic Receptor Polymorphism. *Gynecol Endocrinol* 2007, 23, 597–603.
123. Vincent, H.K.; Vincent, K.R.; Bourguignon, C.; Braith, R.W. Obesity and Postexercise Oxidative Stress in Older Women. *Med Sci Sports Exerc* 2005, 37, 213–219.
124. Vincent, H.K.; Bourguignon, C.; Vincent, K.R. Resistance Training Lowers Exercise-Induced Oxidative Stress and Homocysteine Levels in Overweight and Obese Older Adults. *Obesity (Silver Spring)* 2006, 14, 1921–1930, doi:10.1038/oby.2006.224.
125. Banik, N.L.; Shields, D.C.; Ray, S.; Davis, B.; Matzelle, D.; Wilford, G.; Hogan, E.L. Role of Calpain in Spinal Cord Injury: Effects of Calpain and Free Radical Inhibitors. *Ann N Y Acad Sci* 1998, 844, 131–137.
126. Radak, Z.; Chung, H.Y.; Goto, S. Exercise and Hormesis: Oxidative Stress-Related Adaptation for Successful Aging. *Biogerontology* 2005, 6, 71–75.
127. Radák, Z.; Naito, H.; Kaneko, T. Exercise Training Decreases DNA Damage and Increases DNA Repair and Resistance against Oxidative Stress of Proteins in Aged Rat Skeletal Muscle. *Pflugers Arch* 2002, 445, 273–278.

8. Spis tabel i rycin

Spis tabel

Tabela 1. Zastosowanie tlenoterapii w medycynie, sporcie i kosmetologii.

Tabela 2. Spoczynkowe przedtreningowe wartości analizowanych wskaźników antropometrycznych, spirometrycznych, biochemicznych i gazometrycznych we krwi w grupie badanej oraz kontrolnej.

Tabela 3. Podstawowa charakterystyka antropometryczna (Me (Q1-Q3) parametrów opisujących skład masy ciała uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy badanej.

Tabela 4. Podstawowa charakterystyka antropometryczna (Me (Q1-Q3) parametrów opisujących skład masy ciała uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy kontrolnej.

Tabela 5. Potreningowe zmiany (Δ) badanych wskaźników antropometrycznych w grupie badanej oraz kontrolnej.

Tabela 6. Podstawowa charakterystyka (Me (Q1-Q3)) badanych markerów stresu antyoksydacyjnego osocza oraz stężenia CRP w surowicy, uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy badanej.

Tabela 7. Podstawowa charakterystyka (Me (Q1-Q3)) badanych markerów stresu antyoksydacyjnego osocza oraz stężenia CRP w surowicy, uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy kontrolnej.

Tabela 8. Potreningowe zmiany (Δ) badanych wskaźników stresu oksydacyjnego oraz stężenia białka CRP w grupie badanej oraz kontrolnej.

Tabela 9. Podstawowa charakterystyka (Me (Q1-Q3)) badanych wskaźników profilu lipidowego w surowicy, uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy badanej.

Tabela 10. Podstawowa charakterystyka (Me (Q1-Q3)) badanych wskaźników profilu lipidowego w surowicy, uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy kontrolnej.

Tabela 11. Potreningowe zmiany (Δ) badanych wskaźników profilu lipidowego w grupie badanej oraz kontrolnej.

Tabela 12. Podstawowa charakterystyka (Me (Q1-Q3)) badanych wskaźników równowagi kwasowo-zasadowej oraz stężenia mleczanu, uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy badanej.

Tabela 13. Podstawowa charakterystyka (Me ($Q1-Q3$)) badanych wskaźników równowagi kwasowo-zasadowej oraz stężenia mleczanu, uzyskana w dwóch terminach badań dla grupy kontrolnej.

Tabela 14. Potreningowe zmiany (Δ) badanych wskaźników równowagi kwasowo-zasadowej oraz stężenia mleczanu w grupie badanej oraz kontrolnej.

Tabela 15. Korelacja rang Spearmana oraz poziom p dla potreningowej zmiany badanych wskaźników (Δ) w grupie badanej.

Tabela 16. Korelacja rang Spearmana oraz poziom p dla potreningowej zmiany badanych wskaźników (Δ) w grupie kontrolnej.

Spis rycin

Rycina 1. Kraje z największą liczbą otyłych osób.

Rycina 2. Różnica w reakcji na obciążenie wysiłkowe osób z prawidłową masą ciała oraz osób otyłych.

Rycinie 3. Różnica w subiektywnym odczuciu zmęczenia pomiędzy osobami o prawidłowej i nadmiernej masie ciała.

Rycina 4. Różnica w graficznym zapisie modelu oddychania pomiędzy osobą o prawidłowej masie ciała oraz otyłą.

Rycina 5 .Mechanizmy pozyskiwania ATP w zależności od dostępności tlenu.

Rycina 6. Procentowy rozkład wykorzystania tłuszczów oraz węglowodanów podczas wysiłków fizycznych o różnej intensywności.

Rycina 7. Proces aktywacji enzymu lipaz.

Rycina 8 Schemat procesu β – oksydacji.

Rycina 9. Sposób wyznaczenia progu przemian beztlenowych z wykorzystaniem progu wentylacyjnego na podstawie graficznego przebiegu produkcji CO₂ względem pochłaniania O₂.

Rycina 10. Częstość występowania schorzeń towarzyszących w grupie badanej oraz kontrolnej.

9. Załączniki



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 429/17

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niepożądanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1433, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 06 kwietnia 2017 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

**Kierownicy projektu: prof. dr hab. Aleksander Barinow-Wojewódzki
dr hab. Katarzyna Domaszewska**

**Miejsce prowadzenia badań:
Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu**

Główny badacz: lek. med. Aldona Juchacz

Członkowie zespołu

**badawczego: prof. dr hab. Maria Laurentowska
mgr Karolina Zaleśna
mgr Radosław Palutka
mgr Mirosława Skrzypczak
mgr Justyna Szymkowiak**

Temat badań:

„Wpływ zastosowania oddychania mieszaniną powietrza wzbogaconego w tlen w czasie wysiłku fizycznego u pacjentów z otyłością na poziom tolerancji wysiłkowej, redukcję masy ciała oraz reakcję metaboliczną na zastosowane obciążenie treningowe”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński