

STUDIA I MONOGRAFIE
AKADEMII WYCHOWANIA FIZYCZNEGO WE WROCŁAWIU

NR 99

Felicja Lwow

WPLYW STANDARYZOWANEGO
WYSILKU FIZYCZNEGO
NA STRES OKSYDACYJNY
W ASPEKCIE FENOTYPU OTYŁOŚCI
I POLIMORFIZMU GENU RECEPTORA
 β_3 -ADRENERGICZNEGO
U KOBIET POMENOPAUZALNYCH



Wrocław 2010

KOMITET WYDAWNICZY

Tadeusz Bober, Bogusława Idzik (sekretarz), Artur Jaskólski
Lesław Kulmatycki, Zbigniew Naglak, Krystyna Rożek-Piechura (przewodnicząca)
Alicja Rutkowska-Kucharska, Marek Woźniewski

RECENZENCI

Andrzej Milewicz
Leszek Szmigiero

REDAKCJA I KOREKTA

Dorota Sideropulu
Małgorzata Wieczorek

PROJEKT OKŁADKI

Agnieszka Nyklas

REDAKTOR TECHNICZNY

Beata Irzykowska

Badania do tej pracy zostały sfinansowane
przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji
w ramach Grantu własnego nr 2P05D 004 28.

© Copyright by Wydawnictwo AWF Wrocław, 2010

ISSN 0239-6009

ISBN 978-83-89156-02-0

Wydawnictwo Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu
51-684 Wrocław, ul. Adama Mickiewicza 98
www.awf.wroc.pl/wydawnictwo
Wydanie I

Spis treści

Wykaz ważniejszych skrótów stosowanych w pracy.....	5
1. Wstęp.....	7
1.1. Wprowadzenie.....	7
1.2. Wysiłek standaryzowany.....	10
1.3. Stres oksydacyjny.....	18
1.4. Fenotypy otyłości a czynniki ryzyka chorób układu krążenia.....	24
1.5. Problem otyłości w okresie klimakterium.....	29
1.6. Rola receptora β_3 -adrenergicznego w dystrybucji tkanki tłuszczowej.....	32
2. Założenia i cel pracy.....	37
3. Materiał i metody badań.....	39
3.1. Materiał badań.....	39
3.1.1. Organizacja badań.....	39
3.1.2. Charakterystyka kliniczna badanej grupy kobiet pomenopauzalnych.....	40
3.1.3. Charakterystyka wydzielonych fenotypów otyłości w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych.....	41
3.2. Metody badań.....	43
3.2.1. Badania antropometryczne.....	43
3.2.2. Badania densytometryczne zawartości i dystrybucji tkanki tłuszczowej.....	43
3.2.3. Standaryzowany wysiłek fizyczny.....	45
3.2.4. Ocena stresu oksydacyjnego.....	46
3.2.4.1. Oznaczanie wskaźnika peroksydacji lipidów metodą spektrofluorymetryczną.....	46
3.2.4.2. Oznaczanie całkowitej aktywności antyoksydacyjnej surowicy (TAS).....	47
3.2.4.3. Ocena powysiłkowego przyrostu wskaźnika peroksydacji lipidów.....	49
3.2.5. Badania biochemiczne i hormonalne.....	49
3.2.5.1. Laboratoryjne badania biochemiczne.....	49
3.2.5.2. Badania hormonalne.....	49
3.2.6. Badania genetyczne.....	50
3.3. Analiza statystyczna.....	51
3.3.1. Porównanie grup zależnych i niezależnych.....	51
3.3.2. Prawo Hardy'ego-Weinberga.....	52
4. Wyniki badań.....	53
4.1. Częstość występowania fenotypów otyłości oraz ich charakterystyka kliniczna w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych.....	53
4.1.1. Częstość występowania poszczególnych fenotypów otyłości.....	53
4.1.2. Charakterystyka kliniczna w aspekcie fenotypów otyłości.....	54
4.1.3. Zawartość i dystrybucja tkanki tłuszczowej w poszczególnych fenotypach otyłości.....	57
4.1.4. Charakterystyka biochemiczna w zależności od fenotypu otyłości.....	59
4.2. Wpływ fenotypu otyłości w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych na wskaźniki stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych i po standaryzowanym wysiłku fizycznym oraz ich zależności z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.....	61
4.2.1. Wpływ fenotypu otyłości na wskaźniki stresu oksydacyjnego.....	61
4.2.2. Zależność między antropometrycznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a wskaźnikami stresu oksydacyjnego oraz przyrostem wskaźnika peroksydacji lipidów po standaryzowanym wysiłku fizycznym w wydzielonych fenotypach otyłości.....	68

4.2.2.1. Wpływ fenotypu otyłości na zależność między antropometrycznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a powysiłkowym stresem oksydacyjnym.....	68
4.2.2.2. Wpływ fenotypu otyłości na zależność między biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a stresem oksydacyjnym po standaryzowanym wysiłku fizycznym.....	72
4.2.3. Wpływ antropometrycznych i biochemicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia na Δ TBARS po standaryzowanym wysiłku fizycznym w aspekcie fenotypów otyłości.....	79
4.2.3.1. Wpływ antropometrycznych i biochemicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia na Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku fizycznym.....	79
4.2.3.2. Wpływ antropometrycznych i metabolicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia na Δ TBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku fizycznym.....	83
4.3. Częstość występowania polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego w zależności od fenotypu otyłości w grupie kobiet pomenopauzalnych.....	85
4.4. Ocena wpływu polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego na całkowitą aktywność antyoksydacyjną (TAS), stężenie TBARS w warunkach podstawowych i po standaryzowanym wysiłku oraz czynniki ryzyka chorób układu krążenia u kobiet pomenopauzalnych.....	86
4.4.1. Wpływ genotypu receptora ADRB3 na stężenie TBARS w warunkach podstawowych i po standaryzowanym wysiłku fizycznym.....	86
4.4.2. Wpływ polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego na występowanie antropometrycznych i metabolicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia.....	90
4.5. Częstość występowania antropometrycznych i metabolicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia w zależności od genotypu receptora β_3 -adrenergicznego w badanej grupie.....	91
4.6. Wpływ polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego na współzależność czynników ryzyka chorób układu krążenia i Δ TBARS po standaryzowanym wysiłku fizycznym.....	92
5. Dyskusja.....	96
5.1. Częstość występowania poszczególnych fenotypów otyłości w populacji kobiet pomenopauzalnych oraz ich wpływ na czynniki ryzyka chorób układu krążenia.....	96
5.2. Powysiłkowy stres oksydacyjny w aspekcie fenotypów otyłości u kobiet pomenopauzalnych.....	104
5.3. Wpływ polimorfizmu receptora β_3 -adrenergicznego na fenotyp otyłości i związane z nim czynniki ryzyka chorób układu krążenia oraz powysiłkowy stres oksydacyjny.....	110
6. Wnioski.....	119
Bibliografia.....	121
Wykaz rycin i tabel.....	169
Streszczenie.....	173
Summary.....	179

Wykaz ważniejszych skrótów stosowanych w pracy

ACSM	– Amerykański College Medycyny Sportowej (American College of Sports Medicine)
ADRB3	– receptor β_3 -adrenergiczny
<i>ADRB3</i>	– gen kodujący białko receptora β_3 -adrenergicznego (sekwencja DNA)
AHA	– Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association)
Arg	– arginina
Arg64Arg	– miejsce polimorficzne w białku receptora β_3 -adrenergicznego (64. pozycja, genotyp recesywny)
BMI	– wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
Dep A	– depozyt androidalny (brzuszy) tkanki tłuszczowej
Dep G	– depozyt gynoidalny (udowo-pośladkowy) tkanki tłuszczowej
E ₂	– estradiol
FSH	– folikulostymulina (hormon folikultropowy) (<i>Follicle Stimulating Hormone</i>)
HDL	– frakcja HDL-cholesterolu, lipoproteiny wysokiej gęstości (<i>High Density Lipoproteins</i>)
HOMA	– wskaźnik insulinooporności (<i>Homeostasis Model Assessment</i>)
HR _{max}	– tętno maksymalne
IDF	– Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (International Diabetes Federation)
LDL	– frakcja LDL-cholesterolu, lipoproteiny niskiej gęstości (<i>Low Density Lipoproteins</i>)
MDA	– dialdehyd malonowy (<i>Malonyl Dialdehyde</i>)
OBZM	– otyłość bez zaburzeń metabolicznych
OMPMC	– otyłość metaboliczna przy prawidłowej masie ciała
OZZM	– otyłość z zaburzeniami metabolicznymi
O.M.	– ostatnia miesiączka
P.M.	– pierwsza miesiączka
R/R	– genotyp recesywny, homozygota recesywna
RFT	– reaktywne formy tlenu
R _r	– ciśnienie tętnicze rozkurczowe
R _s	– ciśnienie tętnicze skurczowe
SD	– odchylenie standardowe

TAS	– całkowita aktywność antyoksydacyjna surowicy (<i>Total Antioxidant Status</i>)
TBA	– kwas tiobarbiturowy (<i>Thiobarbituric Acid</i>)
TBARS	– substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (<i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i>)
Δ TBARS	– przyrost stężenia substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym
TC	– cholesterol całkowity (<i>Total Cholesterol</i>)
TF	– całkowita zawartość tkanki tłuszczowej (<i>Total Fat</i>)
TG	– triacyloglicerole
Trp	– tryptofan
Trp64Arg	– miejsce polimorficzne w białku receptora β_3 -adrenergicznego (64. pozycja)
Trp64Trp	– miejsce polimorficzne w białku receptora β_3 -adrenergicznego (64. pozycja, genotyp dominujący, dziki)
VO _{2max}	– maksymalny pobór tlenu
W/R	– genotyp, heterozygota
W/W	– genotyp dominujący, homozygota dominująca
W64R	– miejsce polimorficzne dla genu <i>ADRB3</i> (kodon 64)
WHO	– Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHR	– wskaźnik talia/biodro (<i>Waist to Hip Ratio</i>)

1

Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Otyłość nazywana jest epidemią XXI wieku. Obserwowane w kolejnych dekadach rosnące trendy zachorowalności, związane ze wzrostem w populacji liczby osób otyłych zarówno w USA, Europie, jak i krajach Trzeciego Świata (Jia i wsp. 2002, Wadden i wsp. 2002, Eckel i wsp. 2004, Rguibi i Belahsen 2004, Dal Grande i wsp. 2005, Villareal i wsp. 2005, Miyashita i wsp. 2006, Ogden i wsp. 2006, Kumanyika 2007, WHO 2007, Yang i wsp. 2007), łączą się z poważnymi konsekwencjami nie tylko w jakości życia osób dotkniętych chorobą, ale także ze skutkami ekonomicznymi (Wolf i Colditz 1998, Thompson i Wolf 2001, Sturm 2002, Zimmet i wsp. 2005). Należy do nich między innymi wzrost kosztów leczenia następstw i powikłań klinicznych otyłości. Fakty te wpłynęły na uznanie otyłości za niezależną jednostkę chorobową przez WHO (World Health Organization) w ostatniej dekadzie ubiegłego wieku (WHO 1997, 1998, 2000).

Otyłość to choroba przewlekła o wieloczynnikowej etiopatogenezie. Istotę problemu stanowi interakcja między czynnikami behawioralnymi, genetycznymi i środowiskowymi predysponującymi do wystąpienia otyłości. Zasadniczo otyłość związana jest z dostarczaniem pożywienia o wartości kalorycznej przekraczającej całkowite zapotrzebowanie energetyczne organizmu, której nadmiar kumulowany jest w postaci tkanki tłuszczowej (Yanowski i Yanowski 1999). Konsekwencją rosnącej populacji osób z nieprawidłowym wskaźnikiem masy ciała są występujące u nich zaburzenia we wszystkich komponentach zdrowia (somatycznej, psychicznej i społecznej).

Wykazano, że otyłość to czynnik ryzyka wielu innych chorób cywilizacyjnych, przede wszystkim cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia, a także niektórych nowotworów (Petridou i wsp. 2002, Bray 2004, Ford 2004, Klein i wsp. 2004, Eliassen i wsp. 2006, Bentley-Lewis i wsp. 2007, Ingelsson i wsp. 2007, Zeller i wsp. 2008). Choroby te w sposób istotny kształtują negatywne mierniki zdrowia, takie jak zachorowalność, umieralność czy przedwczesne zgony.

U osób otyłych stwierdzono co najmniej o 50% podwyższone ryzyko przedwczesnego zgonu w porównaniu z osobami o prawidłowym wskaźniku masy ciała (Manson i wsp. 2004). Po 50. roku życia stwierdza się nadwagę bądź otyłość u prawie 60% populacji (Flegal i wsp. 1998, Mokdad i wsp. 1999, Gleim i Glace 2000, Brochu i wsp. 2001, Dubnov i wsp. 2003, Bray 2004, Hedley i wsp. 2004, Stein i Colditz 2004, Adams i wsp. 2006, Balkau i wsp. 2007). Biorąc pod uwagę zmiany demograficzne, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, pociąga to za sobą konsekwencje ekonomiczne i problemy w finansowaniu publicznej służby zdrowia. Polska jest krajem, który pod tym względem nie odbiega od ogólnych trendów. W ostatnich latach obserwuje się bowiem wzrost liczby osób z nadwagą bądź otyłością, zarówno w grupie dzieci, młodzieży, jak i dorosłych (Zdrojewski i wsp. 2004, Milewicz i wsp. 2005c, Wyrzykowski i wsp. 2005, Zawodniak-Szałapska i wsp. 2008). Obserwowane są także zjawiska charakterystyczne dla płci, tj. przewaga kobiet otyłych w stosunku do mężczyzn w tej samej grupie wiekowej, natomiast wśród mężczyzn przeważają osoby z nadwagą (Gambacciani i wsp. 1999, Milewicz i wsp. 2003b, Stein i Colditz 2004). Cechą otyłości zależną od płci jest dystrybucja tkanki tłuszczowej rzutująca na zwiększone ryzyko powikłań metabolicznych i zachorowalności na choroby układu krążenia. Przykładem takich zaburzeń zdrowotnych u kobiet jest otyłość okresu klimakterium (Milewicz i wsp. 1996, Brochu i wsp. 2000, Pertyński i wsp. 2000, Milewicz i wsp. 2001a, Karelis i wsp. 2005, Milewicz i Jędrzejuk 2006, 2007). Wynikają one z redystrybucji tkanki tłuszczowej z obszarów typowych dla otyłości gynoidalnej (region pośladków i ud) w okolice brzuszną, głównie pozatrzewnową. Następstwem tego jest wzrost depozytu tłuszczu trzewnego, którego wielkość zbliża się do procentowych wartości obserwowanych u mężczyzn (tj. z wartości około 3–5% do kilkunastu procent) (Pasquali i wsp. 1994, Tchernof i Poehlman 1998, Ferrara i wsp. 2002, Poehlman 2002, Freedland 2004, Karelis i wsp. 2005, Milewicz 2005b, Milewicz i Jędrzejuk 2006, 2007, Toth i wsp. 2006). W konsekwencji typowy dla kobiety fenotyp otyłości gynoidalnej (pośladkowo-udowej) przekształca się w fenotyp otyłości brzusznej (typowej dla mężczyzn), obarczonej ryzykiem zwiększonej zachorowalności na choroby układu krążenia i związanej z nimi umieralności, co obserwuje się w tym okresie u kobiet (Lapidus i wsp. 1984, Björntorp 1988, 1999, Kissebah i Peiris 1989a, Kissebah i wsp. 1989b, Kissebah i Krakower 1994, Manson i wsp. 1995, Guthrie i wsp. 2004, Adams i wsp. 2006, Jee i wsp. 2006, Kok i wsp. 2006, Ingelsson i wsp. 2007, Gast i wsp. 2008, Pansini i wsp. 2008, Zeller i wsp. 2008). Klinikcznym wykładnikiem tego fenotypu otyłości u kobiet jest wzrost obwodu talii powyżej 80 cm (IDF Berlin 2005).

Otyłości towarzyszy chroniczny stres oksydacyjny (Urakawa i wsp. 2003, Furukawa i wsp. 2004, Amirkhizi i wsp. 2007, Vincent i wsp. 2007, Mittal i Kant 2009). Wykazano także udział stresu oksydacyjnego w mechanizmie dys-

funkcji śródbłonna naczyń u osób otyłych (Perticone i wsp. 2001, Williams i wsp. 2002, Ogita i Liao 2004, Couillard i wsp. 2005).

W dostępnej literaturze brak jest danych, które w jednoznaczny sposób wyjaśniałyby, co jest pierwotną przyczyną w tym związku, czy otyłość prowadzi do przewlekłego stresu oksydacyjnego, czy przewlekły stres oksydacyjny jest jednym z czynników etiologicznych otyłości.

Jednocześnie wykazano, że stres oksydacyjny może być nasilony przez intensywny wysiłek fizyczny, zaawansowany wiek oraz współistniejące stany chorobowe (Child i wsp. 1998, Ji 2001, Sabuncu i wsp. 2001, Quindry i wsp. 2003, Bailey i wsp. 2004, Reckelhoff i Fortepiani 2004, Oliveira i wsp. 2005, Wellen i Hotamisligil 2005, Vincent i Taylor 2006a, Vincent i wsp. 2007, Fisher-Wellman i Bloomer 2009a). Stwierdzono także upośledzenie mechanizmów antyoksydacyjnych u kobiet pomenopauzalnych, związane między innymi z niedoborem estrogenów (Bär i Amelink 1997, Vural i wsp. 2005, Miquel i wsp. 2006, Jung i wsp. 2008, Yasui i wsp. 2008). W licznych badaniach (Duthie i wsp. 1990, Toshinai i wsp. 1998, Cooper i wsp. 2002, Fatouros i wsp. 2004, Park i wsp. 2005b, Masuda i wsp. 2006) wykazano, że w wyniku wysiłku fizycznego w mięśniach dochodzi do wzmożonej peroksydacji lipidów, wynikającej ze zwiększonego zużycia tlenu, co z kolei wpływa na wzrost produkcji anionorodnika ponadtlenkowego inicjującego stres oksydacyjny i upośledzającego sprawność systemu antyoksydacyjnego (Leeuwenburgh i Heinecke 2001).

Utrzymanie obniżonej masy ciała przez okres dłuższy bądź brak jakichkolwiek efektów terapii opartej między innymi na modyfikacji diety i regularnej aktywności fizycznej mogą być związane z funkcjonowaniem systemu antyoksydacyjnego (Masuda i wsp. 2006, Vincent i wsp. 2006b, 2007).

Należy również podkreślić postulowaną istotną rolę polimorfizmów genów kandydujących (*LEP*, *LEPR*, *HTR2C*, *PPARG2*, *ADRB2*, *UCP1*, *UCP2*, *IL6*) mogących mieć związek z otyłością bądź towarzyszącymi jej zaburzeniami (Hoffstedt i wsp. 1995, Large i wsp. 1997, Revelli i wsp. 1997, Dallongeville i wsp. 2003, Bell i wsp. 2005, Zhan i Ho 2005, Rankinen 2006, Walley i wsp. 2006, Wang T.-N. i wsp. 2006, Bouchard 2007, Bouchard i wsp. 2007b, Gentil i wsp. 2007, Bray i wsp. 2009, Milewicz i wsp. 2009). Jednym z genów kandydujących jest gen receptora β_3 -adrenergicznego, który ma znaczenie w procesach wydatkowania energii (Bąbol i Błasiak 2005, Masuo i wsp. 2005, de Luis i wsp. 2007, Ueno i wsp. 2007, Yang i wsp. 2007, Rooyen i wsp. 2008, Zafarmand i wsp. 2008). Wykazanie zależności między określonym genotypem receptora β_3 -adrenergicznego a wybranymi parametrami stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych i po standaryzowanym wysiłku fizycznym może być pomocne w opracowaniu optymalnych programów profilaktyki i leczenia otyłości w aspekcie efektywności wysiłku fizycznego w kompleksowej terapii u kobiet pomenopauzalnych.

1.2. Wysiłek standaryzowany

Systematyczny wysiłek fizyczny jest obok żywienia ważnym elementem behawioralnym wpływającym na zdrowie jednostki. Hipokinezja należy natomiast do czynników ryzyka większości chorób cywilizacyjnych (Merians i wsp. 1985, Pate i wsp. 1995, Kushi i wsp. 1997, Slentz i wsp. 2005, Mora i wsp. 2006, Lahmann i wsp. 2007, Phelan i wsp. 2007, Praet i van Loon 2007, Balkau i wsp. 2008, Moriyama i wsp. 2008, Kodama i wsp. 2009). W wielu badaniach potwierdzono pozytywny wpływ aktywności fizycznej o charakterze wytrzymałościowym na usprawnienie pracy układu krążenia (zwiększenie gęstości naczyń kapilarnych serca, stabilizację ciśnienia tętniczego, zwiększenie wydolności tlenowej), poprawę parametrów biochemicznych krwi w aspekcie gospodarki lipidowej i węglowodanowej, zrównoważenie bilansu energetycznego i obniżenie masy ciała (Pate i wsp. 1995, Hickner i wsp. 1999, Yanowski i Yanowski 1999, Loucks 2000, Schneider i Gulerina 2000, Poirier i Després 2001, Fabricatore i Wadden 2003, Plewa i Markiewicz 2006, Bray 2007, Healy i wsp. 2007, Seals i wsp. 2008, Weinstein i wsp. 2008, Woolf i wsp. 2008, Dobraszkiewicz-Wasilewska i wsp. 2009).

Regularna aktywność fizyczna ma także wpływ na skład ciała, obniżając procentowy udział tłuszczu i zwiększając wielkość beztłuszczowej masy ciała LBM (*Lean Body Mass*) (Wilmore 1995, Nindl i wsp. 2000, Short i wsp. 2003, Slentz i wsp. 2004, Olszanecka-Glinianowicz i wsp. 2007). Tempo utraty nadmiernej masy ciała jest współzależne nie tylko z częstością podejmowania aktywności fizycznej i czasem trwania pojedynczej sesji, istotny jest także globalny czas podejmowania aktywności fizycznej (Ekelund i wsp. 2007, Sharma 2007).

W kilku dużych przekrojowych badaniach w Europie (Seidell i wsp. 1991, Seidell 2002), Kanadzie (Tremblay i wsp. 1990, Tremblay i Drapeau 1999) i USA (Wing i wsp. 1991a, Slaterry i wsp. 1992, Kahn i wsp. 1997, Wing 1999, Kuller i wsp. 2001, Sternfeld i wsp. 2004, Slentz i wsp. 2005) stwierdzono, że systematyczna aktywność fizyczna pozytywnie wpływa na dystrybucję tkanki tłuszczowej oraz wielkość beztłuszczowej masy ciała. Zarówno Seidell, jak i Wing w swoich badaniach osób z otyłością trzewną wykazali ujemną korelację obwodu talii, ilorazu talia/biodro oraz ilorazu obwód talii/obwód uda z wydatkiem energetycznym związanym z aktywnością fizyczną. Redukcję tłuszczu brzuszego pod wpływem aktywności fizycznej wykazano u kobiet i mężczyzn niezależnie od wieku (Kohrt i wsp. 1992a, 1992b, Svendsen i wsp. 1993, Fox i wsp. 1996, Janssen i wsp. 2002b, Short i wsp. 2003, Sternfeld i wsp. 2004, Slentz i wsp. 2005, Irving i wsp. 2008). Stwierdzono również, że istnieje związek między redukcją tłuszczu brzuszego a poprawą insulinowrażliwości u kobiet (Manson i wsp. 1991, Weinstock i wsp. 1998, Janssen i wsp. 2002b, Esposito i wsp. 2003). Ponadto wykazano, że zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn skumulowana dzienna aktywność fizyczna jest głównym czynnikiem determinującym insulinowrażliwość (Balkau i wsp. 2008).

Aktywność fizyczna jest zatem elementem kompleksowej profilaktyki nadwagi i otyłości, zwiększenie bowiem wydatku energetycznego przez systematyczną aktywność fizyczną jest skorelowane z obniżeniem wskaźnika BMI. Na aktywność fizyczną składają się zarówno jej komponenta rutynowa, związana z funkcjonowaniem w życiu codziennym, jak i ewentualnie planowana aktywność fizyczna w budżecie czasu wolnego. Szacuje się, że dobowy wydatek energetyczny związany z aktywnością fizyczną u preferującej sedenteryjny tryb życia osoby dorosłej wynosi około 300 kcal, co w konsekwencji stanowi przeciętnie około 10–15% całkowitego dobowego wydatku energetycznego (Cordain i wsp. 1998, Hayes i wsp. 2005).

Tymczasem według niektórych autorów w celu zapewnienia równowagi bilansu energetycznego u osób dorosłych należałoby zwiększyć udział całkowitej aktywności fizycznej nawet do 30% całodobowego wydatku energetycznego (Leibel i wsp. 1995, Cordain i wsp. 1998, Saris i wsp. 2003), co w konsekwencji prowadziłoby do zwiększenia całkowitego wydatku na aktywność fizyczną do około 700 kcal. Planowany poza rutynowymi czynnościami wysiłek fizyczny według Sarisa i wsp. (2003) powinien zatem docelowo trwać około 45–60 minut dziennie, w formie umiarkowanej, aerobowej aktywności fizycznej przez 7 dni w tygodniu.

Otyłość to czynnik ograniczający tolerancję wysiłku fizycznego (Denadai i wsp. 2004, Lavie i wsp. 2004, Sørensen i wsp. 2005), co wynika nie tylko z powikłań zdrowotnych towarzyszących otyłości, ale także z niskiego poziomu aktywności fizycznej jako stałej komponenty w wydatku energetycznym otyłych osób (Carnethon i wsp. 2003, Plewa i Markiewicz 2006, Bouchard i wsp. 2007a). W przypadku osób otyłych w podeszłym wieku, obciążonych zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia, niezwykle istotne jest określenie tolerancji wysiłkowej, a więc zdolności do wykonywania określonych wysiłków fizycznych bez ryzyka niekorzystnych następstw zdrowotnych (Fletcher i wsp. 2001, Mejhert i wsp. 2002, Morawska i Rechciński 2007).

Innym poważnym problemem w przypadku osób otyłych jest standaryzacja wysiłku fizycznego, uwzględniająca z jednej strony stymulowanie procesów metabolicznych, z drugiej zaś ograniczenia wynikające z obniżonej sprawności krążeniowo-oddechowej, niskiej wydolności tlenowej oraz niebezpieczeństwa nadmiernego obciążenia układu kostno-stawowego. Obciążenie regularnym wysiłkiem na poziomie 30% indywidualnej wielkości należnego maksymalnego zużycia tlenu (VO_{2max}) stanowi dolną granicę obciążeń wysiłkowych mających wpływ na ogólne zwiększenie wydolności organizmu (Nordensjö 1974, Astrand 2000).

U osób otyłych w celu obniżenia masy ciała proponuje się w fazie początkowej obciążenie wysiłkiem na poziomie 30–50% VO_{2max} , ponieważ procentowy udział

wolnych kwasów tłuszczowych w pokrywaniu zapotrzebowania energetycznego jest wtedy największy (Hurley i wsp. 1986, Turcotte i wsp. 1992, Romijn i wsp. 1993a, Simoneau i wsp. 1995, Dériaz i wsp. 2001, Mittendorfer i Klein 2003, Thamer i wsp. 2003, Barden i wsp. 2007). Efektywność wysiłku fizycznego w obniżaniu masy ciała zależy także od czasu trwania obciążeń wysiłkowych. Przy niskiej intensywności wysiłku fizycznego zalecany jest dłuższy czas trwania pojedynczej sesji. Przy jednostkowej sesji wysiłkowej w przypadku otyłości dąży się do wydatku energii na poziomie 300–500 kcal (Pollock i wsp. 1977, 1978, Pate i wsp. 1995, Fogelholm i Kukkonen-Harjula 2000, Saris i wsp. 2003, Irving i wsp. 2008). Taki wydatek energetyczny przy obciążeniu wysiłkiem na poziomie 30–50% $\text{VO}_{2\text{max}}$ można uzyskać po 30 minutach aktywności (Slentz i wsp. 2002, 2004). Zalecenia takie proponuje się w odniesieniu do osób starszych, o niskiej wydolności fizycznej (Pollock i wsp. 1994, Evans 1999). Centers for Disease Control and Prevention oraz American College of Sports Medicine (ACSM) zalecają dziennie 30-minutowy wysiłek fizyczny o umiarkowanej intensywności również dla osób z upośledzeniem tolerancji glukozy (Wright i Swan 2001, Slentz i wsp. 2002, Praet i van Loon 2007).

Aktualne rekomendacje ACSM oraz AHA (American Heart Association) w aspekcie profilaktyki chorób cywilizacyjnych dla zdrowych osób w wieku 18–65 lat uwzględniają minimum 30-minutowy umiarkowany wysiłek wytrzymałościowy co najmniej 5 razy w tygodniu. Ekwiwalent tego wydatku energetycznego można uzyskać przez 20 minut aerobowej aktywności fizycznej o wysokiej intensywności przez 3 dni w tygodniu (Haskell i wsp. 2007).

Healy i wsp. (2007) wykazali, że aktywność fizyczna o niskiej intensywności ma korzystny wpływ na stężenie glukozy we krwi, natomiast brak aktywności fizycznej w dobowym budzecie czasu wolnego jest związany z podwyższonym stężeniem glukozy. Według autorów tej pracy zamiana sposobu spędzania czasu wolnego z nieaktywnego fizycznie na aktywność fizyczną o niskiej intensywności obniża ryzyko cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia.

W zapobieganiu otyłości problemem jest uzyskanie długofalowego efektu utrzymania obniżonej masy ciała (Garrow i Summerbell 1995, Miller 1999, 2001, Wing 1999, Fogelholm i Kukkonen-Harjula 2000, Jeffery i wsp. 2000, Fleming 2002, van der Bij 2002, Dubnov i wsp. 2003, Wareham 2007, Strychar i wsp. 2009) i – co jest z tym związane – prozdrowotnej modyfikacji antropometrycznych i biochemicznych wartości czynników ryzyka chorób układu krążenia. Tempo obniżania masy ciała związane ze zwiększeniem aktywności fizycznej bez modyfikacji diety jest wolniejsze. Podobne rezultaty uzyskuje się, stosując wyłącznie restrykcje dietetyczne (Ballor i Poehlman 1994, Andersen i wsp. 1999, Macdonald i wsp. 2003, Waxman i Norum 2004, Bauman i Craig 2005, Sharma 2007). Aktywność fizyczna jest kluczowym elementem utrzymania obniżonej masy ciała, zapoczątkowanej modyfikacją diety (Miller i wsp. 1997, Miller 1999,

2001, Dubnov i wsp. 2003, Wareham i wsp. 2005, Wareham 2007). Potwierdzają to badania Stefanick i wsp. (1998) przeprowadzone na 180 kobietach pomenopauzalnych. W wielu badaniach udowodniono także, że najbardziej skuteczne długofalowe efekty utraty masy ciała uzyskano, działając wielokierunkowo (dieta, aktywność fizyczna, czynniki behawioralne, leki) (Kayman i wsp. 1990, Beard i wsp. 1996, Wadden i wsp. 1998, Jakicic i wsp. 2001, Mittendorfer i Klein 2003, You i wsp. 2004b, Roberts i wsp. 2006, Sharma 2007, Jensen i wsp. 2008).

U otyłych kobiet pomenopauzalnych ($BMI = 32,78 \pm 4,73$) preferujących sedenteryjny styl życia (w wieku 50–70 lat), poddanych sześciomiesięcznej niskokalorycznej diecie ($n = 26$) oraz programowi modyfikacji diety i jednocześnie regularnej aerobowej aktywności fizycznej ($n = 24$) uzyskano podobne zmiany w obniżeniu całkowitej zawartości tłuszczu oraz depozytu tłuszczu brzuszego. Wykazano przy tym, że jedynie program oparty na jednoczesnej modyfikacji diety i zwiększeniu aktywności fizycznej jest efektywny w redukcji wskaźników chronicznego stanu zapalnego u otyłych kobiet pomenopauzalnych. Obniżenie poziomu markerów stanu zapalnego, takich jak białko C-reaktywne (CRP), interleukina-6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), było istotnie skorelowane ze wzrostem lipolizy (You i wsp. 2004a).

Podobne wyniki uzyskali Esposito i wsp. (2003), którzy wykazali, że obniżenie masy ciała u otyłych kobiet prowadzi do redukcji markerów stanu zapalnego i wskaźnika insulinooporności (HOMA).

W innych badaniach 73 000 kobiet pomenopauzalnych wykazano, że wzrost aktywności fizycznej w czasie wolnym obniżył ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (Haddock i wsp. 1998, Manson i wsp. 2002). W kolejnej pracy dotyczącej tego okresu życia u kobiet amerykańskich wykazano, że już umiarkowana, regularna aktywność fizyczna przez 1–1,5 godziny tygodniowo zmniejsza ryzyko chorób układu krążenia (Lee i wsp. 2001). Systematyczna aktywność fizyczna o umiarkowanej intensywności po 12 tygodniach korzystnie wpłynęła także na obniżenie tętniczego ciśnienia skurczowego u kobiet pomenopauzalnych (Moreau i wsp. 2001).

Niskonakładowe, powszechnie dostępne programy leczenia otyłości dla osób otyłych ograniczają się zwykle do zaleceń modyfikacji diety i propozycji grupowej aktywności fizycznej, bez uwzględniania indywidualnej tolerancji wysiłkowej czy fenotypu otyłości (Saris i wsp. 2003, Fox i Hillsdon 2007, Wareham 2007, Quinn i wsp. 2008). Tymczasem w specjalistycznej literaturze coraz częściej zwraca się uwagę na wpływ uwarunkowań genetycznych, tj. polimorfizmu i mutacji genów kandydujących na predysponowanie do otyłości, co jednocześnie może determinować reakcję organizmu na aktywność fizyczną i potencjalny wpływ określonego polimorfizmu na efekty podejmowanej aktywności fizycznej (Large i wsp. 1997, Revelli i wsp. 1997, Meirhaeghe i wsp. 2001, Dallongeville i wsp. 2003, Gentil i wsp. 2007, Bray i wsp. 2009). Opisano

także mechanizm nasilenia stresu oksydacyjnego związanego z wysiłkiem fizycznym, polegający na wzmożonej produkcji reaktywnych form tlenu i ich toksycznym działaniu (Cooper i wsp. 2002, Urso i Clarkson 2003, Watson i wsp. 2005a, 2005b, Vincent i wsp. 2007, Fisher-Wellman i Bloomer 2009a).

Stres oksydacyjny zależy od intensywności wysiłku (wyrażonego jako % $\text{VO}_{2\text{max}}$), a także od czasu trwania aktywności oraz poziomu wytrenowania (Sen i wsp. 1994, Alessio i wsp. 2000, Fisher-Wellman i Bloomer 2009a). Zmiany wskaźników stresu oksydacyjnego pojawiają się też w różnym czasie, nie zawsze bezpośrednio po wysiłku fizycznym (Cooper i wsp. 2002, Sacheck i wsp. 2003).

Maughan i wsp. (1989) badali stres oksydacyjny i uszkodzenia mięśni spowodowane wysiłkiem fizycznym. Wskaźnikiem peroksydacji lipidów było stężenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) w surowicy, a markerem uszkodzeń mięśnia był poziom enzymów: kinazy kreatynowej (CK), dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i aminotransferazy asparaginianowej (AST). Badania wykonano na grupie 16 młodych, zdrowych, nietrenujących wyczynowo mężczyzn przed wysiłkiem oraz bezpośrednio po 45-minutowym wysiłku fizycznym na bieżni, przy tętnie wysiłkowym na poziomie 75% (220 uderzeń/min – wiek). Poziom TBARS, CK, LDH i AST określano także po 6, 24, 48 oraz 72 godzinach od zakończenia wysiłku. Stwierdzono wzrost stężenia TBARS oraz aktywności enzymów po wysiłku fizycznym. Maksymalne wartości wskaźników występowały w różnym czasie – dla TBARS i LDH 6 godzin po wysiłku, natomiast dla AST i CK 24 godziny po wysiłku. Powrót do stanu wyjściowego następował z kolei po 48 godzinach w przypadku LDH oraz po 72 godzinach dla TBARS. Z kolei aktywności AST i CK po 72 godzinach były nadal wyższe niż przed wysiłkiem. Praca ta była dla mnie inspiracją do przyjęcia podobnego modelu badawczego.

Jak już wyżej wspomniałam, propozycje aktywności fizycznej dla osób otyłych opracowane są zazwyczaj według schematu, który nie uwzględnia fenotypu otyłości i indywidualnej tolerancji wysiłku. Tymczasem Olszanecka-Glinianowicz i wsp. (2006) w badaniach wydolności fizycznej na cykloergometrze 34 kobiet z otyłością prostą bez chorób towarzyszących wykazali, że wydolność fizyczna badanej grupy najprawdopodobniej zależy od wytrenowania, a nie zależy od wieku, masy ciała (BMI), całkowitej tkanki tłuszczowej (TF), pojemności życiowej płuc, $\text{VO}_{2\text{max}}$ i HR_{max} . Według Shephard i Balady (1999) dla osób starszych nieaktywnych fizycznie, rozpoczynających trening zdrowotny, optymalny jest wysiłek fizyczny o intensywności na poziomie 40% $\text{VO}_{2\text{max}}$ przez 30 minut, najkorzystniej przez 7 dni w tygodniu. Z kolei Poirier i Després (2001) w profilaktyce otyłości proponują aktywność fizyczną o umiarkowanej intensywności, trwającą od 30 do 45 minut, nie mniej niż 3–5 razy w tygodniu.

W wielu pracach w początkowej fazie odchudzania najczęściej zaleca się ćwiczenia ogólnokondycyjne, na które składają się wysiłki fizyczne angażujące

duże grupy mięśniowe naprzemiennie kurczące się i rozkurczające (Kohrt i wsp. 1991, van Baak i Saris 1999, Brownell i Wadden 1999, Wright i Swan 2001, Plewa i Markiewicz 2006, Healy i wsp. 2007), lecz o niskiej intensywności, na przykład spacer po płaskim terenie (2,5 MET) (*Metabolic Equivalent*, jednostka kosztu metabolicznego wysiłku $1 \text{ MET} = 3,5 \text{ ml O}_2 / \text{kg} \cdot \text{min}$).

Osoby otyłe z powodu częstego w ich przypadku braku zainteresowania aktywnym fizycznie spędzaniem wolnego czasu wymagają uwzględnienia przy planowanych wysiłkach preferowanych przez nie form aktywności fizycznej (Plewa i Markiewicz 2006, Quinn i wsp. 2008, Brownell i wsp. 2009), stopniowania obciążeń w czasie kolejnych sesji (Andersen i Wadden 1995, Brownell i Wadden 1999), a także ćwiczeń fizycznych w odciążeniu (między innymi ćwiczeń w wodzie lub jazdę na rowerze) ze względu na potencjalne zmiany zwyrodnieniowe narządu ruchu (Wadden i wsp. 2000a, Jegier 2003, Kostka 2003, Kuński 2003, Plewa i Markiewicz 2006). Według Wadden i wsp. (Wadden i wsp. 2000a, Wadden i Foster 2000b) w przypadku osób otyłych zalecany trening zdrowotny w początkowym okresie daje najkorzystniejsze efekty, jeśli opiera się na zwiększeniu dobowego wydatku energetycznego nie więcej niż o 150–200 kcal/dobę. W następnych etapach po 6 tygodniach proponuje się stopniowe zwiększanie obciążenia wysiłkiem fizycznym, prowadzące średnio do utraty około 300 kcal w czasie jednej sesji (Plewa i Markiewicz 2006), a tygodniowo około 2500 kcal (Lakka i Bouchard 2005). Zalecane ramy czasowe pojedynczej sesji różnią się w zależności od zakresu profilaktyki chorób (Wright i Swan 2001, Kuński 2003, Saris i wsp. 2003, Plewa i Markiewicz 2006). Umiarkowany wysiłek fizyczny (40–60% $\text{VO}_{2\text{max}}$ lub 2,8–4,3 MET; związany z utratą 150–200 kcal w ciągu 30 minut) wykonywany codziennie przez 30 minut stanowi podstawę profilaktyki chorób układu krążenia oraz cukrzycy typu 2, z kolei przez 45–60 minut zalecany jest przy otyłości i nadwadze. Wydłużenie tego czasu do 90 minut dziennie pozwala na długoterminowe utrzymanie obniżonej masy ciała (Saris i wsp. 2003).

Jak już wcześniej wspomniałam, w przypadku osób otyłych zaleca się wysiłek fizyczny, którego intensywność w początkowej fazie nie przekracza 30–50% pułapu tlenowego ($\text{VO}_{2\text{max}}$). W późniejszym etapie treningu zdrowotnego dla osób otyłych najkorzystniejsze są wysiłki o umiarkowanej intensywności, ponieważ w takim przypadku zwiększone zapotrzebowanie energetyczne pokrywane jest przez utlenianie wolnych kwasów tłuszczowych FFA (*Free Fatty Acid*). Wolne kwasy tłuszczowe stanowią największe źródło substratów wykorzystywanych do produkcji energii przez pracujące mięśnie. Kwasy te mogą być uwalniane w trakcie lipolizy triacylogliceroli (TG) z peryferyjnej tkanki tłuszczowej i następnie transportowane przez krew do mięśni. Podczas intensywnego wysiłku fizycznego dochodzi również do hydrolizy triacylogliceroli zmagazynowanych w mięśniach, a powstałe na tej drodze FFA ulegają natychmiasto-

wemu utlenieniu. Regulacja utleniania kwasów tłuszczowych w pracujących mięśniach może zachodzić przez zmiany w dostępności FFA lub przez zmiany szybkości ich utleniania (Hurley i wsp. 1986, Jones i wsp. 1997, Wolfe 1998, Horowitz i Klein 2000, Achten i Jeukendrup 2004, Johnson i wsp. 2004). Podczas spoczynku lipoliza dostarcza FFA w ilości, która przekracza zapotrzebowanie mięśni na substraty energetyczne. Rozpoczęcie wysiłku o niskiej intensywności zwiększa wydajność lipolizy, która w dalszym ciągu dostarcza FFA w ilości przekraczającej zapotrzebowanie mięśni. Dalsza intensyfikacja wysiłku nie prowadzi jednak do dalszego wzrostu lipolizy, co powoduje, że ilości dostarczanych do mięśni i jednocześnie utlenianych FFA wyrównują się (Wolfe 1998, Horowitz i Klein 2000, Achten i Jeukendrup 2004). Podanie w dożylniej iniekcji FFA podczas wysiłku fizycznego o intensywności na poziomie 85% $\text{VO}_{2\text{max}}$ powodowało znaczący wzrost ilości utlenianych FFA (Wolfe 1998). Oznacza to, że mięśnie posiadają wystarczająco wysoką aktywność enzymów katalizujących utlenianie FFA, aby dostarczać energię przy wystarczającej podaży substratów. Wydaje się więc, że to dostępność FFA jest podstawowym czynnikiem określającym szybkość ich utleniania w trakcie wysiłku fizycznego. Z punktu widzenia wykorzystania aktywności fizycznej w celu obniżenia zawartości tkanki tłuszczowej u osób otyłych ważne jest, że mniej niż połowa energii uzyskiwana jest z utleniania tłuszczów. Jest to spowodowane tym, że mięśnie same w sobie są miejscem kontroli szybkości utleniania FFA (Wolfe 1998, Horowitz i Klein 2000, Achten i Jeukendrup 2004). Wykazano, że przenikanie FFA do wnętrza mitochondriów jest czynnikiem decydującym o szybkości utleniania. Podstawowym czynnikiem regulującym transport FFA do mitochondriów jest szybkość metabolizmu węglowodanów (Wolfe 1998, Horowitz i Klein 2000, Achten i Jeukendrup 2004). Intensywny wysiłek fizyczny stymuluje rozkład glikogenu, co z kolei intensyfikuje glikolizę, której końcowy produkt – pirogronian – wnika do mitochondriów i wchodzi w cykl Krebsa. Obecność pirogronianu w mitochondriach blokuje transport do ich wnętrza FFA i nie pozwala na dalszy wzrost lipolizy i utleniania FFA (Wolfe 1998).

Według Kissebaha i wsp. (Kissebah i Peiris 1989a, Kissebah i wsp. 1989b) komórki tłuszczowe z depozytu przestrzeni brzusznej wykazują wysoką aktywność lipolityczną, słabo hamowaną przez insulinę w porównaniu z innymi depozytami tłuszczowymi.

Podsumowując, regularny wysiłek fizyczny o niskiej i średniej intensywności (do 65% $\text{VO}_{2\text{max}}$) jest korzystniejszy do obniżenia masy tkanki tłuszczowej u osób otyłych niewytrenowanych oraz starszych w porównaniu z wysiłkiem o dużej intensywności (Turcotte i wsp. 1992, Mittendorfer i Klein 2003, Achten i Jeukendrup 2004, Barden i wsp. 2007). Zatem w projektach treningu zdrowotnego dla osób otyłych korzystniejsze jest docelowe wydłużenie czasu trwania aktywności ruchowej niż działania prowadzące do zwiększenia intensywności

wysiłku, co może być monitorowane przez ocenę wzrostu wartości tętna treningowego (Wadden i wsp. 2000a, Saris i wsp. 2003, Quinn i wsp. 2008).

W przypadku osób otyłych nie zaleca się zatem rutynowego uproszczenia w obliczaniu tętna treningowego, które stanowi różnicę między maksymalną wartością tętna (220 uderzeń/min) a wiekiem (Miller 2001). Najkorzystniejsze jest określenie indywidualnego tętna treningowego. Podstawą do tych obliczeń jest ocena pułapu tlenowego i tętna maksymalnego (VO_{2max} , HR_{max}). W warunkach laboratoryjnych istnieje możliwość oceny poziomu wydolności w wybranych testach wysiłkowych, jednak nie zawsze fakt wysokiej wydolności świadczy o rzeczywistej, systematycznej aktywności fizycznej osoby ocenianej w dobowym czy tygodniowym wydatku energetycznym (Wasserman i wsp. 2005).

Propozycja standaryzowanego wysiłku fizycznego dla grupy kobiet pomenopauzalnych o różnym fenotypie otyłości wymagała zatem uwzględnienia zróżnicowanego, lecz potencjalnie niskiego poziomu tolerancji wysiłkowej.

Jednocześnie do zrealizowania celu pracy niezbędne było takie zoptymalizowanie obu składowych standaryzowanego wysiłku fizycznego (intensywności i czasu trwania), by po jednokrotnym teście wysiłkowym możliwa była ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego.

Tak więc standaryzacja wysiłku u pomenopauzalnych kobiet otyłych powinna uwzględniać potencjalnie niski poziom wydolności fizycznej oraz funkcjonowanie obrony antyoksydacyjnej w warunkach wysiłku fizycznego. Powszechnie uważa się, że do oceny wydolności systemu antyoksydacyjnego najkorzystniejszy jest wysiłek o charakterze wytrzymałościowym (Vincent i wsp. 2005).

Zmienność równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej (RPA) w aktywności fizycznej zależy bowiem od charakteru i intensywności wysiłku (Masuda i wsp. 2006). Istotną komponentą proponowanych treningów zdrowotnych dla osób otyłych jest zatem odpowiedni dobór intensywności jako czynnika decydującego o zmienności poziomu RPA podczas jednorazowego wysiłku fizycznego (Zembroń-Łacny i Szyszka 2000). Wysiłki o charakterze wytrzymałościowym i umiarkowanej intensywności, w dodatku stopniowane, aktywują obronę antyoksydacyjną (Masuda i wsp. 2006, Vincent i wsp. 2006b, 2007).

Reasumując, w standaryzowanym wysiłku fizycznym konieczne jest określenie jego intensywności, czasu trwania oraz procentowego zaangażowania mięśni szkieletowych.

Czas trwania wysiłku związany jest ściśle z jego intensywnością determinowaną wielkością VO_{2max} . Jest oczywiste, że wysiłki wykonywane z intensywnością osiagającą bądź przekraczającą pułap tlenowy dotyczą sportu wy czynowego i w przypadku takiej aktywności możliwe jest zastosowanie testu czynnościowego określającego ten parametr. W przypadku nieaktywnych fizycznie, otyłych kobiet pomenopauzalnych bezpieczeństwo badań wymaga przyjęcie założenia, że prezentują one niski bądź średni poziom wydolności.

Intensywność wysiłku w sposób względny określa procentowy udział maksymalnych możliwości organizmu, wyrażonych maksymalnym poborem tlenu bądź maksymalną wartością częstości tętna. Jednym ze sposobów oceny tolerancji wysiłkowej są próby wysiłkowe. Ze względu na możliwość korekty intensywności wysiłku, a także możliwość monitorowania EKG i innych parametrów fizjologicznych w trakcie prób wysiłkowych, optymalna jest jazda na cykloergometrze. Osobom otyłym, zwłaszcza przy wartości wskaźnika BMI > 35 kg/m², jazda na cykloergometrze pozwala na odciążenie powierzchni stawowych kończyn dolnych. Ciężar ciała utrzymywany jest przez rower, co zapewnia ochronę stawów skokowych, kolanowych i biodrowych (Plewa i Markiewicz 2006). Cykloergometr pozwala także na ujednolicenie obciążenia w czasie próby wysiłkowej niezależnie od wartości BMI (Wright i Swan 2001, Jegier 2003, Czarowska-Pączek i Przybylski 2006, Olszanecka-Glinianowicz i wsp. 2006, Plewa i Markiewicz 2006, Morawska i Rechciński 2007).

Uwzględniając dane z literatury (Després i Lamarche 1994, Pate i wsp. 1995, Hawley 1998, Ross i wsp. 2000, Fletcher i wsp. 2001, Ross i Jensen 2001, Kostka 2003, Kuński 2003, Saris i wsp. 2003, Tsuda i wsp. 2003, Saris i Schrauwen 2004, Karolewska-Kuszej i Brodowski 2005, Plewa i Markiewicz 2006, Jeon i wsp. 2007, Morawska i Rechciński 2007, Wareham 2007, Bednarska i wsp. 2008, Milczarczyk i Czarowska-Pączek 2008), w moich badaniach przyjąłem następujące warunki brzegowe niezbędne do standaryzacji wysiłku fizycznego (zawierającego podstawowe elementy treningu zdrowotnego, które uwzględniają intensywność oraz czas jednostkowego treningu) w aspekcie stanu zdrowia badanej grupy kobiet pomenopauzalnych:

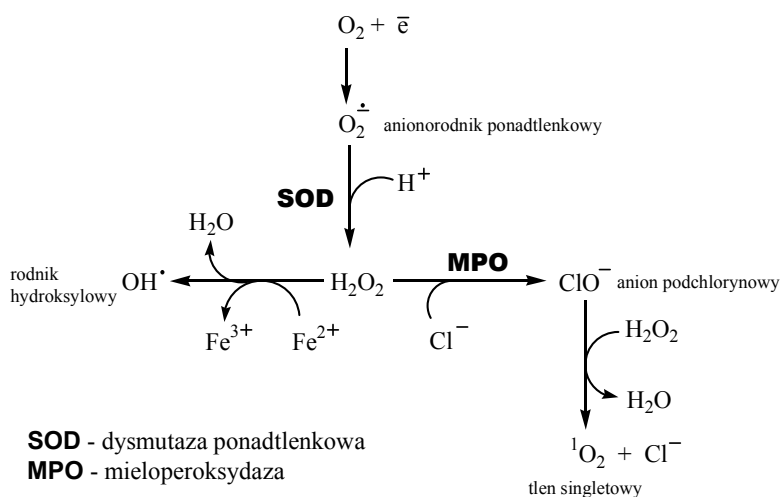
- wysiłek o charakterze wytrzymałościowym,
- ergospirometryczna próba wysiłkowa,
- indywidualna ocena wydolności tlenowej,
- umiarkowana intensywność wysiłku fizycznego,
- czas trwania próby wysiłkowej 30 minut.

1.3. Stres oksydacyjny

Stres oksydacyjny jest zaburzeniem równowagi między produkcją oksydantów a ich niedostateczną detoksykacją przez niewydolne systemy antyoksydacyjne, prowadzącym do powstawania uszkodzeń struktur biologicznych (Sies 1991). Według Jones (2006) stres oksydacyjny jest przerwaniem komórkowych szlaków sygnałowych, kontrolujących równowagę redox. Równowaga między stężeniem oksydantów i antyoksydantów pozwala utrzymać w granicach fizjologicznych utlenianie biomolekuł, takich jak lipidy, kwasy nukleinowe czy białka (Halliwell i Gutteridge 1995, 2007).

Biologicznymi antyoksydantami są enzymy i związki niskocząsteczkowe. Natomiast oksydanty są związkami tlenu o wysokim potencjale oksydacyjno-redukcyjnym lub rodnikami tlenowymi posiadającymi w orbitalach molekularnych niesparowany elektron. Obie grupy oksydantów charakteryzują się wysoką reaktywnością. W rezultacie prowadzi to do ich wchodzenia w reakcje z molekułami organicznymi, co powoduje kaskadowe powstawanie innych rodników. Przemiany tlenowe zachodzące w ostatnich etapach łańcucha oddechowego, a szczególnie procesy przeniesienia elektronów na atom tlenu, są głównym źródłem rodników tlenowych (Cooper i wsp. 2002). Oksydanty – niezależnie od tego, czy są wolnymi rodnikami czy też cząsteczkami lub jonami – nazywane są często reaktywnymi formami tlenu (RFT).

Istotne jest, że RFT w stężeniach fizjologicznych biorą udział w procesach metabolicznych komórki i występują jako produkty metabolizmu tlenowego. Podstawowym oksydantem, który odgrywa zasadniczą rolę w powstawaniu wielu innych RFT, jest anionorodnik ponadtlenkowy (Lloyd i wsp. 1997, Becker i wsp. 1999, Bartosz 2003, Halliwell i Gutteridge 2007). Ulega on kilku reakcjom, których produktami są między innymi: nadtlenek wodoru, rodnik hydroksylowy, anion podchlorynowy i tlen singletowy (ryc. 1).



RYCINA 1. Powstawanie anionorodnika ponadtlenkowego i jego udział w wytwarzaniu innych reaktywnych form tlenu (schemat pokazuje substraty i produkty poszczególnych reakcji bez uwzględnienia współczynników stechiometrycznych)

Warto podkreślić, że wolne rodniki tlenowe, a zwłaszcza anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot -}$), wykazują działanie regulacyjne, np. przy syntezie prostaglandyn (Holtzman 1991), a anion podchlorynowy ClO^- odgrywa istotną rolę w mecha-

nizmach obronnych w infekcjach bakteryjnych (Babior 1999, Bartosz 2003). Prawidłowy poziom RFT jest zatem niezbędny do normalnego funkcjonowania komórki, tkanek i procesów wewnątrzkomórkowych.

Działanie RFT, zarówno w stężeniach fizjologicznych, jak i wywołujących skutki patologiczne, prowadzi do peroksydacji lipidów błon komórkowych (Yu 1994, Halliwell i Gutteridge 1995, Halliwell i Whiteman 2004, Powers i Jackson 2008). Efektem tej reakcji jest obniżenie płynności błony komórkowej, a także inaktywacja receptorów błon komórkowych oraz zwiększenie jej przepuszczalności. Stres oksydacyjny jest uważany za jeden z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za dysfunkcję śródbłónka (Williams i wsp. 2002, Franzoni i wsp. 2003, Goto i wsp. 2003, Ogita i Liao 2004, Couillard i wsp. 2005, Palmieri i wsp. 2006).

Udowodniono także, że oksydanty uszkadzają materiał genetyczny komórki, o czym świadczy indukcja pęknięć nici DNA. Wolne rodniki mogą także powodować oksydacyjne modyfikacje zasad purynowych i pirymidynowych DNA oraz wywoływać mutacje będące początkiem procesów karcynogennych (Halliwell i Gutteridge 1995, Poulsen i wsp. 1996, Olinski i Jurgowiak 1999, Cai i Harrison 2000, Maritim i wsp. 2003).

W wielu pracach dotyczących etiologii chorób cywilizacyjnych, a także efektów ekspozycji na zagrożenia środowiskowe pojawia się problem zaburzenia równowagi między wytwarzaniem reaktywnych form tlenu (RFT) a wydolnością układu antyoksydacyjnego do ich detoksykacji (Kuno i wsp. 1998, Young i Woodside 2001, Dandona i wsp. 2003, Ceriello i Motz 2004, Miwa i wsp. 2004, Saez i wsp. 2004, Stocker i Keaney 2004, Vincent i Taylor 2006a, Vincent i wsp. 2007). Wykazano udział RFT w patogenezie zaburzeń neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, Parkinsona (Christem 2000, Perry i wsp. 2003, Zabłocka 2006), czy trwałych ubytkach słuchu, zwłaszcza wśród osób eksponowanych na ponadnormatywny hałas (Carlsson i wsp. 2005, Henderson i wsp. 2006).

Jednym z procesów prowadzących do podwyższenia stężenia oksydantów w organizmie jest wysiłek fizyczny. Zwiększone podczas wysiłku fizycznego zużycie tlenu pociąga za sobą wzrost produkcji anionorodnika nadadtlenkowego i innych RFT (Ji 1999, Powers i Lennon 1999, Bejma i wsp. 2000, Watson i wsp. 2005a, Masuda i wsp. 2006, Tanabe i wsp. 2006b, Nikolaidis i wsp. 2007, Tauler i wsp. 2008). Stężenie oksydantów może być tak wysokie, że dochodzi do utlenienia glutationu i w ten sposób w komórkach mięśni zmniejsza się ilość tego naturalnego antyoksydantu. Zjawisko to dotyczy także innego antyoksydantu, jakim jest witamina E (Meydani i wsp. 1993, Leeuwenburgh i Heinecke 2001, Jessup i wsp. 2003, Park i wsp. 2005b). Konsekwencją ubytku naturalnych antyoksydantów i nadmiaru oksydantów jest podwyższony poziom peroksydacji lipidów komórek mięśni. Powstające podczas wysiłku fizycznego RFT powo-

dużą nie tylko uszkodzenie mięśni, ale także oksydacyjne uszkodzenia DNA. Wskazuje na to następujący po wysiłku podwyższony poziom wydalanych z moczem, oksydacyjnie zmodyfikowanych zasad DNA (Tsai i wsp. 2001).

Mięśnie szkieletowe wydają się szczególnie wrażliwe na uszkodzenia oksydacyjne (Olinescu i wsp. 1995, Child i wsp. 1998, Ji 1999, Powers i Lennon 1999), gdyż stężenie antyoksydantów oraz aktywność enzymów odpowiedzialnych za detoksykację RFT są w nich znacznie niższe niż w innych tkankach (Ji i wsp. 1990, Bejma i Ji 1999, Bejma i wsp. 2000). Wykazano m.in., że aktywność dysmutazy ponadtlenkowej w wątrobie jest około 40 razy wyższa niż w mięśniach szkieletowych (Jenkins i wsp. 1984). Długotrwały i powtarzający się wysiłek fizyczny (trening) prowadzi do zmian adaptacyjnych w mięśniach (Robertson i wsp. 1991, Short i wsp. 2003, Masuda i wsp. 2006, Powers i Jackson 2008). U szczurów poddanych intensywnemu treningowi stwierdzono wzrost aktywności dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy (Viña i wsp. 2000). Natomiast u psów długotrwały trening spowodował trzykrotny wzrost aktywności enzymów uczestniczących w syntezie glutationu (Marin i wsp. 1993).

Wykazano, że mięśnie kobiet są mniej wrażliwe na uszkodzenia wywołane działaniem RFT. Wydaje się, że może to być spowodowane antyoksydacyjnymi właściwościami żeńskich hormonów płciowych, głównie pochodnych estradiolu (Sack i wsp. 1994, Bär i Amelink 1997, Wilcox i wsp. 1997, Yagi 1997, Tiidus 2000, Wade 2000, Akova i wsp. 2001, Bednarek-Tupikowska i wsp. 2003, Borrás i wsp. 2003, 2005, Miquel i wsp. 2006, Moreau i wsp. 2007). Potwierdzono to w badaniach przeprowadzonych na samicach zwierząt, u których nie obserwowano powysiłkowego stresu oksydacyjnego bądź występował on w ograniczonym zakresie (Tiidus 1995). Ostatnio do podobnych wniosków doszli Tauler i wsp. (2008). Oceniając stres oksydacyjny u 15-letnich pływaczek i 16-letnich pływaków, stwierdzili bowiem, że przyrost wartości wskaźników stresu oksydacyjnego spowodowany treningiem pływackim przy obciążeniu na poziomie 75–80% $\text{VO}_{2\text{max}}$ był niższy w grupie dziewcząt. Podsumowując, wciąż brak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy u kobiet pomenopauzalnych wzrasta ryzyko powysiłkowego stresu oksydacyjnego w związku z niskim stężeniem estrogenów.

Otyłość należy do czynników zakłócających obronę antyoksydacyjną w tkankach (Vincent i Taylor 2006a, Vincent i wsp. 2006b, 2007). W licznych badaniach dowiedziono, że zwiększa się częstość występowania otyłości u kobiet po menopauzie (Tchernof i wsp. 2000a, Milewicz i wsp. 2001b, 2010, Milewicz i Jędrzejuk 2006, 2007, Mittal i Kant 2009), zwłaszcza otyłości brzusznej. Nadal jednak brak odpowiedzi na pytanie, czy aktywność fizyczna wpływa na wzrost powysiłkowego stresu oksydacyjnego jedynie u otyłych kobiet pomenopauzalnych i czy jego poziom zależy od fenotypu otyłości.

Stres oksydacyjny towarzyszy także związanym z otyłością powikłaniom, takim jak miażdżycza tętnic, cukrzyca typu 2 czy zespół metaboliczny (Yu 1994,

Ford i wsp. 2003, Higdon i Frei 2003, Ceriello i Motz 2004, Furukawa i wsp. 2004, Hansel i wsp. 2004, Stocker i Keaney 2004, Konukoglu i wsp. 2005, Wellen i Hotamisligil 2005, Palmieri i wsp. 2006, Meigs i wsp. 2007, Cardona i wsp. 2008, Grattagliano i wsp. 2008). Zespół metaboliczny związany jest z wewnątrzkomórkowym stresem oksydacyjnym indukowanym zwiększoną podażą do komórek glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych (Ceriello i Motz 2004), prowadzącą do insulinooporności. Insulinowrażliwość to metaboliczna odpowiedź tkanek na insulinę, która wykazuje działanie kompensacyjne, zapewniające prawidłowe stężenie glukozy we krwi (wynikające ze zdolności komórek beta trzustki do sekrecji insuliny w stopniu wystarczającym do zahamowania wątrobowej produkcji glukozy oraz zwiększania zużycia glukozy przez mięśnie i tkankę tłuszczową) (Stampfer i Colditz 1991, Pertyński i wsp. 2000, Aronson i Rayfield 2002, McGarry 2002, Ahrén 2007). Zaburzenia tego działania mogą wystąpić pod wpływem czynników behawioralnych, takich jak nadmierna konsumpcja i hipokineza (Kennedy i wsp. 1997, Weinstock i wsp. 1998, Hickner i wsp. 1999, Wright i Swan 2001, Short i wsp. 2003, Wierusz-Wysocka i Wysocki 2005). W efekcie dochodzi do zmian czynnościowych i strukturalnych indukowanych przez glukozę w obrębie komórek śródbłonka. Należą do nich zwiększona przepuszczalność śródbłonka oraz krzepliwość, a także inicjowanie procesów zapalnych w obrębie ściany naczyniowej. Indukowane podwyższonym stężeniem glukozy zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej w komórkach mięśniowych w warunkach nadmiernej podaży pokarmów mogą prowadzić do insulinooporności, a w komórkach beta wysp trzustki do zaburzeń sekrecji insuliny (Dandona i wsp. 2005, Wierusz-Wysocka i Wysocki 2005). Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w postaci nieprawidłowej glikemii na czczo lub nieprawidłowej tolerancji glukozy wpływają na nasilenie stresu oksydacyjnego, uruchamiając mechanizm zwrotny zwiększający ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic oraz cukrzycy typu 2 (Ceriello i Motz 2004, Chan i Watts 2004, Cybulska i Kłosiewicz-Latoszek 2005, Sundell 2005, Wierusz-Wysocka i Wysocki 2005, Wierusz-Wysocka 2007).

Wykazano związek stresu oksydacyjnego z otyłością i insulinoopornością (Davi i wsp. 2002, Urakawa 2003, Wellen i Hotamisligil 2005, Roberts i wsp. 2006). Dandona i wsp. (2003, 2005) stwierdzili, że zaburzenia gospodarki lipidowej, białek i aminokwasów związane z brakiem równowagi między procesami oksydacyjnymi i antyoksydacyjnymi są większe u osób otyłych. Wiadomo także, że stres oksydacyjny nasila się z wiekiem (Levine i wsp. 2002, Masuda i wsp. 2006, Tanabe i wsp. 2006a, Frisard i wsp. 2007, Vincent i wsp. 2007, Wolf i Kudielka 2008).

Badania dotyczące oceny wpływu systematycznego wysiłku fizycznego z równoczesnym stosowaniem diety niskokalorycznej, w warunkach turnusu rehabilitacyjnego, w 18-osobowej grupie otyłych dziewcząt wykazały, że działa-

nie to w efekcie powoduje obniżenie masy tłuszczowej, a także poziomu całkowitego cholesterolu, frakcji LDL oraz wskaźników stresu oksydacyjnego, takich jak stężenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) oraz stężenie H_2O_2 w osoczu krwi. Jednocześnie wzrosła wartość stężenia HDL-cholesterolu. Jednak ocena całkowitej zdolności antyoksydacyjnej TAS (*Total Antioxidant Status*) nie wykazała istotnych korzystnych zmian. Autorzy pracy uważają, że zmieniony profil lipidowy był czynnikiem obniżającym wartości wskaźników stresu oksydacyjnego (Karolkiewicz i wsp. 2002). Hübner-Woźniak i wsp. (2000) oceniali wpływ płci na spoczynkowe stężenie zredukowanego glutationu i aktywność reduktazy glutationu oraz peroksydację lipidów i kinazy kreatynowej w osoczu, w grupie sportowców wyczynowych (biathloniści, 7 mężczyzn i 7 kobiet, członków kadry narodowej). W rezultacie nie potwierdzili zależności między wydolnością tlenową (VO_{2max}) a wielkością wskaźników stresu oksydacyjnego (Hübner-Woźniak i wsp. 2000).

Zaawansowane metody oceny poziomu wolnych rodników, oparte na rezonansie elektronów lub pułapek spinowych, umożliwiające uchwycenie reakcji wolnorodnikowych natychmiast po ekspozycji na bodziec zwiększający ich poziom, są skomplikowane i niezwykle kosztowne. W praktyce zatem najczęściej wykorzystuje się metody mierzące biochemiczne skutki działania wolnych rodników. Pomiary stężenia nadtlenków lipidów, a przede wszystkim stężenia związków, które powstają na skutek degradacji utlenionych lipidów, są często wykorzystywane jako wskaźniki stresu oksydacyjnego (Yagi i Komura 1986, Yagi 1987, Vasankari i wsp. 1995, Koracevic i wsp. 2001, Lapenna i wsp. 2001, Powers i Jackson 2008, Fisher-Wellman i Bloomer 2009a). W większości prac do oceny stresu oksydacyjnego stosuje się pomiar stężenia TBARS (Vincent i wsp. 2001, 2004, 2007, Block i wsp. 2002, Fisher-Wellman i Bloomer 2009a). W mojej pracy zastosowałam również tę metodę, co pozwoliło na porównanie uzyskanych przeze mnie wyników z danymi z literatury.

Innymi ważnymi pomiarami, które umożliwiają ocenę równowagi między oksydantami i antyoksydantami, są oznaczenia stężenia zredukowanego glutationu (GSH), aktywności enzymów antyoksydacyjnych lub całkowitej aktywności antyoksydacyjnej surowicy (TAS) (Jakubowska i wsp. 1996).

Fakt, że częstość występowania otyłości wzrasta w okresie pomenopauzalnym, a otyłość należy do czynników zakłócających obronę oksydacyjną, może mieć związek ze zwiększonym przyrostem wskaźników peroksydacji lipidów pod wpływem aktywności fizycznej u kobiet otyłych, zwłaszcza w aspekcie fenotypu otyłości związanego ze zwiększonym poziomem czynników ryzyka chorób układu krążenia.

Czy zatem kobiety pomenopauzalne (w których populacji nadwagę bądź otyłość wykazuje około 60%) pozbawione potencjalnego ochronnego, antyoksydacyjnego działania hormonów mogą być zagrożone dodatkowym nasileniem

stresu oksydacyjnego spowodowanego wysiłkiem fizycznym i czy ma to związek z fenotypem otyłości?

1.4. Fenotypy otyłości a czynniki ryzyka chorób układu krążenia

Otyłość jest chorobą przewlekłą bez tendencji do samoistnego ustępowania, w której zespół objawów uwarunkowany jest czynnikami zarówno wewnętrznymi, jak i zewnętrznymi. Na przyczyny wewnętrzne otyłości składają się uwarunkowania genetyczne, metaboliczne, regulacyjne i degeneracyjne. Do czynników zewnętrznych należą natomiast błędy żywieniowe, hipokinezja, zaburzenia psychoemocjonalne lub nadmierny stres.

Problem otyłości dotyczy znacznej części populacji krajów rozwiniętych i rozwijających się (Milewicz i wsp. 2003b, 2005c, Wadden i wsp. 2003, Hedley i wsp. 2004, Haslam i James 2005, Milewicz 2005b, Milewicz i Jędrzejuk 2006, Wareham 2007, Kumanyika i wsp. 2008), a ponad 50% Europejczyków w wieku średnim ma nadwagę lub otyłość (Balkau i wsp. 2007). Charakterystyczne jest, że nadwaga częściej dotyczy mężczyzn (44,2% vs 34%), natomiast otyłość częściej występuje u kobiet (15% vs 6,5%) (Matthews i wsp. 2001, Milewicz i wsp. 2001b, 2003b, 2005c, Mokdad i wsp. 2003, Stein i Colditz 2004). Występowanie otyłości wykazuje tendencję rosnącą, co więcej, otyłość coraz częściej obserwowana jest w populacji dzieci i młodzieży (12–16%) (Davies 1998, Dwyer 1999, Rolland-Cachera 1999, Maffei i wsp. 2001, Goran i wsp. 2003, Miyashita i wsp. 2006). Według ostatnich danych WHO w Europie otyłość w grupie młodzieży w wieku od 13 do 15 lat, w zależności od regionu, sięga od 5% do nawet 35% (WHO 2007).

Obserwowany znaczący przyrost wskaźnika masy ciała u osób dorosłych między trzecią i szóstą dekadą życia często tłumaczy się przyczynami behawioralnymi związanymi ze stabilizacją zawodową i życiową. Skutkują one między innymi dodatnim bilansem energetycznym wynikającym ze zwiększonej podaży energii z pożywienia i obniżenia wydatku energetycznego ponad podstawową przemianę materii, a zwłaszcza komponenty związanej z aktywnością fizyczną w czasie wolnym (Lee i wsp. 1993, Fabricatore i Wadden 2003, Petersen i wsp. 2004, Wenche i wsp. 2004, Ekelund i wsp. 2007, Abu-Omar i Rutten 2008). Według obecnego stanu wiedzy nie są to jedyne przyczyny ciągłego wzrostu populacji osób otyłych na świecie. W patogenezie otyłości udział czynników genetycznych jest szacowany nawet na poziomie 30–70% (Comuzzie i Allison 1998, Cummings i Schwartz 2003, Loos i Bouchard 2003). W licznych badaniach udowodniono interakcję między czynnikami behawioralnymi (takimi jak błędy żywieniowe natury ilościowej i jakościowej oraz hipokinezja) a otyłością oraz czynnikami genetycznymi i starzeniem się organizmu (Couillard i wsp. 2000,

Oizumi i wsp. 2001, Hintz i wsp. 2003, Isomaa 2003, Milewicz i wsp. 2003a, Galan i wsp. 2005, Miyaki i wsp. 2005, Andersen i wsp. 2006, Corrada i wsp. 2006, Mattevi i wsp. 2006, Dahlman i Arner 2007, Kilpeläinen i wsp. 2008a, 2008b). W longitudinalnych badaniach prowadzonych wśród dzieci wykazano natomiast znaczącą statystycznie ujemną zależność między poziomem aktywności fizycznej i procentową zawartością tłuszczu w składzie ciała chłopców. Zależności takiej nie stwierdzono natomiast u dziewcząt (Ku i wsp. 1981, Sallis i wsp. 2003, Kain i wsp. 2004).

Rozwój otyłości u wielu kobiet jest związany z wiekiem biologicznym wynikającym z zaburzeń endokrynologicznych, w okresie około- i pomenopauzalnym (Kotani i wsp. 1994, Milewicz i wsp. 1996, 2001a, 2005a, 2005d, Gambacciani i wsp. 1999, Tchernof i wsp. 2000a, Tremblay i Chu 2000, Milewicz i Jędrzejuk 2006, 2007, Koskova i wsp. 2007, Woolf i wsp. 2008).

W licznych badaniach potwierdzono, że otyłość stanowi istotny czynnik ryzyka wielu chorób cywilizacyjnych (Sherman i wsp. 1994, Manson i wsp. 1995, Must i wsp. 1999, Alvarez i wsp. 2003, Grundy 2004a, Dandona i wsp. 2005, Eckel i wsp. 2005, Sundell 2005, Okauchi i wsp. 2007, Wierusz-Wysocka 2007, Weinstein i wsp. 2008, Woolf i wsp. 2008). Coraz częściej jednak traktuje się ją jako odrębną jednostkę chorobową upośledzającą nie tylko zdrowie somatyczne i psychiczne, lecz także funkcje społeczne jednostki.

Otyłość odgrywa kluczową rolę w rozwoju cukrzycy typu 2 i wpływa na zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia, nadciśnienia tętniczego i niektórych nowotworów (Reaven 1988, Lee i wsp. 1993, Manson i wsp. 1995, 2004, Després i wsp. 2000, Malecki 2005, Sinaiko i wsp. 2005, Sundell 2005, Corrada i wsp. 2006, Després i Lemieux 2006, Eliassen i wsp. 2006, Mc Tiernan i wsp. 2006, Dedoussis i wsp. 2007, Després 2007, Kaleta i wsp. 2007, Tan i Vidal-Puig 2008).

Wymienione powyżej konsekwencje kliniczne otyłości uwarunkowane są dystrybucją tkanki tłuszczowej, związaną z określonym fenotypem otyłości, do których należy:

- otyłość bez zaburzeń metabolicznych (OBZM) – pośladkowo-udowa, gynoidalna (*gluteofemoral*),
- otyłość metaboliczna z prawidłową masą ciała (OMPMC, *metabolically obese normal-weight, normal-weight obese*),
- otyłość z zaburzeniami metabolicznymi (OZZM) – brzuszna, centralna (*abdominal, visceral, at risk obese*).

W aspekcie zaburzeń metabolicznych w otyłości najistotniejszą rolę odgrywa tkanka tłuszczowa brzuszna, a głównie tkanka trzewna. Świadczy o tym fakt, że przyrost tłuszczu trzewnego skorelowany jest z insulinoopornością w mięśniach szkieletowych (Colberg i wsp. 1995).

Tkanka tłuszczowa brzuszna stanowi depozyt tłuszczu podskórnego (między skórą a powięzią mięśniową jamy brzusznej) oraz depozyt tłuszczu trzewnego (zlokalizowany wewnątrztrzewnowo). W wyniku jej nadmiaru dochodzi do charakterystycznego wypchnięcia powięzi mięśniowej i zwiększenia obwodu talii (Giusti i wsp. 2004).

Brak jednak uniwersalnego miernika oceny otyłości. Powszechnie stosowany jest wskaźnik masy ciała BMI (*Body Mass Index*) zaproponowany przez Queteleta, obliczany jako iloraz masy ciała [kg] i kwadratu wysokości [m²]. Według tego wskaźnika otyłość diagnozuje się dla BMI powyżej 30 kg/m², wartość 25–30 kg/m² świadczy o nadwadze, a 18,5–25 kg/m² o prawidłowej masie ciała (NIH 1998, WHO 2000).

Niedoskonałość tego wskaźnika polega między innymi na tym, że skład masy ciała kobiety i mężczyzny jest różny w aspekcie masy mięśniowej oraz kostnej, a wartości tego wskaźnika liczone są identycznie dla kobiet, mężczyzn oraz młodzieży.

W ocenie otyłości przydatna może być także procentowa ocena ilości tkanki tłuszczowej w organizmie, z zastosowaniem metod bioimpedancji lub techniki absorpcjometrii promieniowania X o dwóch energiach DEXA (*Dual X-ray Absorptiometry Composition*) (Nindl i wsp. 2000, Bolanowski i wsp. 2005, Cyganek i wsp. 2007). Jako normę przyjmuje się całkowitą zawartość tłuszczu TF < 35% dla kobiet i TF < 25% dla mężczyzn (NIH 1998, Clasey i wsp. 1999, Grundy i wsp. 2004b).

Z klinicznego punktu widzenia, w świetle obecnego stanu wiedzy najważniejsza jest ocena dystrybucji tkanki tłuszczowej w aspekcie depozytu tłuszczu trzewnego (brzuszego, wisceralnego), ponieważ jego nadmiar prowadzi do istotnych zaburzeń metabolicznych (Clasey i wsp. 1997, Brochu i wsp. 2000, 2001, DeNino i wsp. 2001, Conus i wsp. 2004, Eckel i wsp. 2005, Milewicz i wsp. 2005d, Ryo i wsp. 2005, Virtanen i wsp. 2005, Poirier 2007, 2008, Rosito i wsp. 2008, Zhang i wsp. 2008).

Najprostszą metodą oceny dystrybucji tkanki tłuszczowej jest oznaczenie obwodu talii w centymetrach. Jako prawidłowy dla kobiet rasy kaukaskiej przyjmuje się obwód talii $t < 80$ cm; a dla mężczyzn $t < 94$ cm. Drugą metodą oceny dystrybucji tkanki tłuszczowej jest oznaczenie ilorazu obwodu talii [cm] i obwodu bioder [cm] (WHR). Odpowiednik anglojęzyczny tego wskaźnika to *Waist to Hip Ratio*. Prawidłowa wartość tego wskaźnika dla kobiet wynosi $WHR < 0,8$, natomiast dla mężczyzn $WHR < 1,0$ (NIH 1998, Zimmet i wsp. 2005).

Reasumując, otyłość charakteryzują wskaźnik masy ciała ($BMI \geq 30$ kg/m²), całkowita zawartość tkanki tłuszczowej ($TF \geq 25\%$ dla mężczyzn oraz $TF \geq 35\%$ dla kobiet), obwód talii u mężczyzn ≥ 94 cm, u kobiet ≥ 80 cm oraz wskaźnik talia-biodro ($WHR \geq 1,0$ u mężczyzn i odpowiednio u kobiet $WHR \geq 0,8$).

W literaturze najczęściej omawiane są dwa fenotypy otyłości pokarmowej (Bonora i wsp. 1998, Muscelli i wsp. 1998, Sims 2001, Ferrannini i Balkau 2002, Freedland 2004, Grundy 2004a, Karelis i wsp. 2004a, 2005, Milewicz i wsp. 2005a, Milewicz 2005b, Shin i wsp. 2006, Aguilar-Salinas i wsp. 2008, Santosa i wsp. 2008). Pierwszy to otyłość występująca u około 20% osób otyłych, nieobciążona zaburzeniami metabolicznymi (OBZM). Charakteryzuje się odkładaniem u kobiet tłuszczu w obrębie bioder, pośladków i ud, przy małym obwodzie talii, nadając kobiecie sylwetkę typu „gruszka”. Określana jest ona również jako otyłość gynoidalna. Klinicznie ten fenotyp otyłości charakteryzuje wysoki wskaźnik masy ciała (BMI), wysoka zawartość tkanki tłuszczowej (TF > 35%), przy niskim depozycie tłuszczu brzuszego (poniżej 120 cm²) ocenianego w tomografii komputerowej (TK), prawidłowa wrażliwość na insulinę oraz prawidłowe parametry gospodarki węglowodanowej (stężenie glukozy na czczo < 100 mg/dl) i lipidowej (stężenie frakcji HDL-cholesterolu > 50 mg/dl dla kobiet oraz HDL > 40 mg/dl dla mężczyzn, triacylogliceroli TG < 150 mg/dl) (Tchernof i wsp. 2000a, Sims 2001, Ferrannini i wsp. 1997, Ferrannini i Balkau 2002, Karelis i wsp. 2004a, 2008a, Milewicz 2005b). U mężczyzn ten typ otyłości prezentują zawodnicy sumo (Matsuzawa 1997). Brak zaburzeń metabolicznych w tym fenotypie otyłości (Pouliot i wsp. 1991, Terry i wsp. 1991) tłumaczy się wykształceniem w dzieciństwie wczesnych mechanizmów adaptacyjnych (Muscelli i wsp. 1998). W tym fenotypie otyłości wielkość komórki tłuszczowej, tj. adipocytu, jest taka sama jak w populacji osób z należną masą ciała. Obserwuje się jednak nadmierną liczbę komórek tłuszczowych, co określa się mianem otyłości hiperplastycznej lub inaczej rozrostowej (Knittle i wsp. 1979, Rolland-Cachera i wsp. 1984, Bray 2004, 2007, Wildman 2009). Jakkolwiek nie pociąga ona za sobą powikłań metabolicznych, to jednak nadmierna masa ciała u osób z tym fenotypem otyłości powoduje przeciążenie układu ruchu z następowymi zmianami zwyrodnieniowymi stawów, prowadzącymi do ograniczonej wydolności i sprawności fizycznej. Ponadto utrata nadmiaru tkanki tłuszczowej na skutek zwiększonej aktywności fizycznej i restrykcji dietetycznych w gynoidalnym fenotypie otyłości jest niezwykle trudna w porównaniu z otyłością obciążoną zaburzeniami metabolicznymi, tj. brzuszną.

Drugi fenotyp otyłości, czyli otyłość z zaburzeniami metabolicznymi (OZZM), określana również jako otyłość trzewna, brzuszna lub centralna, obciążona jest wysokim ryzykiem chorób układu krążenia oraz nowotworowych (Must i wsp. 1999, Brochu i wsp. 2000, Després i wsp. 2000, McFarlane i wsp. 2001, Slentz i wsp. 2004, Després 2007, Koskova i wsp. 2007, Kaaja 2008, Zhang i wsp. 2008). Charakteryzuje się niską urodzeniową masą ciała oraz wzrostem wielkości adipocytu, tj. jego hipertrofią – stąd określenie otyłość hipertroficzna. Tkanka tłuszczowa u kobiet o tym fenotypie otyłości odkłada się w obrębie jamy brzusz-

nej oraz tułowia, co nadaje kobiecie kształt przypominający jabłko (Karelis i wsp. 2004a, Goodpaster i wsp. 2005, Kristiansen 2006). Klinicznie charakteryzuje ją BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, zawartość tkanki tłuszczowej TF $> 35\%$, z depozytem tłuszczu trzewnego powyżej 130 cm^2 , ocenianym metodą tomografii komputerowej (TK) (Karelis i wsp. 2004a), obwód talii powyżej 80 cm dla kobiet, obniżona wrażliwość na insulinę, stężenie glukozy na czczo $> 100 \text{ mg/dl}$, stężenie frakcji HDL-cholesterolu $< 50 \text{ mg/dl}$ i stężenie triacylogliceroli TG $> 150 \text{ mg/dl}$ oraz nadciśnienie tętnicze ($\text{RR} \geq 130/85$). Częstość występowania tego fenotypu otyłości u kobiet jest związana z wiekiem i klimakterium, u kobiet pomenopauzalnych stwierdza się go u około 30–40% (Pasquali i wsp. 1994, Gambacciani i wsp. 1999, Brochu i wsp. 2001, Matthews i wsp. 2001, Ferrara i wsp. 2002, Poehlman 2002, Milewicz i Jędrzejuk 2006). Zaburzenia metaboliczne towarzyszące temu fenotypowi otyłości prowadzą do zespołu metabolicznego (IDF Berlin 2005, Alberti i wsp. 2006).

W praktyce klinicznej, zgodnie z zaleceniami International Diabetes Federation z 2005 roku (The IDF consensus World-wide definition of the metabolic syndrome, Berlin 14th April 2005 <http://www.idf.org/>), rozpoznanie zespołu metabolicznego oparto na następujących kryteriach:

- obwód talii u kobiet $\geq 80 \text{ cm}$, mężczyzn $\geq 94 \text{ cm}$,
- stężenie triacylogliceroli w surowicy TG $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($1,7 \text{ mmol/l}$),
- stężenie cholesterolu HDL $< 50 \text{ mg/dl}$ ($1,3 \text{ mmol/l}$) dla kobiet oraz HDL $< 40 \text{ mg/dl}$ (1 mmol/l) dla mężczyzn,
- ciśnienie tętnicze skurczowe $\geq 130 \text{ mmHg}$ lub/oraz rozkurczowe $\geq 85 \text{ mmHg}$,
- stężenie glukozy na czczo $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ($5,6 \text{ mmol/l}$) lub rozpoznanie cukrzycy typu 2.

Aby rozpoznać zespół metaboliczny, konieczne jest stwierdzenie otyłości brzusznej na podstawie obwodu talii oraz wystąpienie co najmniej dwóch spośród pozostałych czterech kryteriów.

Z zespołem metabolicznym związane jest zjawisko insulinooporności, dla której „złotym standardem” oceny jest metoda euglikemicznej klamry metabolicznej (DeFronzo i wsp. 1979), w codziennej praktyce używa się jednak wskaźników insulinooporności (DeFronzo i wsp. 1979, Bonora i wsp. 2000). Można je ocenić na podstawie następujących wskaźników:

- FIRI (*Fasting Insulin Resistance Index*) – wskaźnik insulinooporności na czczo obliczany na podstawie wzoru $\text{FIRI} = [\text{stężenie insuliny na czczo (mIU/l)} \times \text{stężenie glukozy na czczo (mmol/l)}] / 25$,
- QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) – wskaźnik ilościowy insulinooporności, $\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{stężenia insuliny na czczo (}\mu\text{IU/ml)} + \log \text{stężenia glukozy na czczo (mg/dl)}]$,

- HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) – wskaźnik insulinooporności, $HOMA = [\text{stężenie insuliny na czczo } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{stężenie glukozy na czczo } (\text{mg/dl})] / 22,5$ (Matthews i wsp. 1985, Bonora i wsp. 2000, Katz i wsp. 2000).

W 1981 roku Ruderman i wsp. (1981) opisali fenotyp otyłości metabolicznej z prawidłową masą ciała (OMPMC). OMPMC w odróżnieniu od omówionych wcześniej dwóch klasycznych fenotypów otyłości charakteryzuje prawidłowy lub niski wskaźnik masy ciała BMI. Wykazano, że osoby z OMPMC mają ponadto niską masę beztłuszczową, wysoką zawartość masy tłuszczowej, w tym wysoką wartość depozytu tłuszczu brzuszego w tomografii komputerowej (powyżej 110 cm²), skłonność do obniżonej wrażliwości na insulinę i podwyższonego stężenia triacylogliceroli oraz wykazują bardzo częste występowanie stłuszczenia wątroby. Otyłość metaboliczna z prawidłową masą ciała występuje u 13–18% osób w wieku 20–40 lat (Karelis i wsp. 2004a, Dvorak i wsp. 1999, Ruderman i wsp. 1982, 1998, Conus i wsp. 2004, DeNino i wsp. 2001). Z tym fenotypem otyłości wiążą się dwa istotne zjawiska – obniżony wydatek energetyczny powysiłkowy, a także obniżone magazynowanie tłuszczu w tkance tłuszczowej przy jednoczesnym jego wzroście w mięśniach i wątrobie (Ruderman i wsp. 1998). Klinicznie ten fenotyp otyłości jest trudny do zdiagnozowania, ponieważ dotyczy osób z należną masą ciała. U osób z tym fenotypem wykazano podwyższony depozyt tłuszczu trzewnego [TK(L4–L5)] > 110 cm², BMI < 25 kg/m² i zawartości tkanki tłuszczowej: dla mężczyzn > 25%, dla kobiet > 35%, stłuszczenie wątroby w badaniu ultrasonograficznym oraz w górnych granicach normy lub nieznacznie podwyższone parametry gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej. Taki profil metaboliczny młodych osób, mimo prawidłowej masy ciała oraz ich ogólnej sprawności, niesie zwiększone ryzyko zagrożenia cukrzycą typu 2, chorobami układu krążenia (Ruderman i wsp. 1982, 1998, Dvorak i wsp. 1999, Freedland 2004). Należy podkreślić, że dotychczasowe badania epidemiologiczne dotyczące częstości występowania tego fenotypu otyłości uwzględniają populację amerykańską i kanadyjską (Karelis i wsp. 2004a, 2005).

1.5. Problem otyłości w okresie klimakterium

Otyłość u kobiet w okresie klimakterium stanowi istotny problem społeczno-medyczny. W wielu badaniach dotyczących kobiet w okresie przekwitania wykazano przyrost masy ciała średnio o 2,5–5 kg z jednoczesnym wzrostem wskaźnika WHR (Wing i wsp. 1991b, Pasquali i wsp. 1994, Brochu i wsp. 2001, Matthews i wsp. 2001, Milewicz i wsp. 2001a, Macdonald i wsp. 2003, Sternfeld i wsp. 2004).

Badania kobiet województwa dolnośląskiego wykazały większą częstość występowania otyłych kobiet w grupie 40–60 lat w porównaniu z kobietami młodszymi w wieku 20–40 lat (30% vs 15%) (Milewicz i wsp. 2003b, 2005c). Natomiast w badaniach przeprowadzonych w okręgu łódzkim w grupie 2081 kobiet w wieku 45–65 lat otyłość stwierdzono u 39% kobiet pochodzących z obszarów wiejskich i u 21% kobiet z aglomeracji miejskich. Obserwacji tej nie potwierdziły badania w województwie lubelskim, w którym dysproporcja nie była tak mocno zaznaczona, otyłość zdiagnozowano bowiem u 38,9% kobiet z obszarów wiejskich i u 33,5% z obszarów miejskich (Łopatyński i wsp. 1999, Nadel i wsp. 2001).

Wykazano, że u 30–40% kobiet pomenopauzalnych obserwuje się występowanie otyłości trzewnej (Gambacciani i wsp. 1999). Depozyt trzewny przed menopauzą stanowi około 5–8% całkowitej zawartości tłuszczu, podczas gdy u mężczyzn wynosi on około 20% (Freedland 2004). W okresie klimakterium dochodzi do redystrybucji tkanki tłuszczowej, ze wzrostem depozytu tłuszczu trzewnego, kosztem redukcji depozytu tłuszczu gynoidalnego (okolic ud i bioder) (Gambacciani i wsp. 1999, Tchernof i wsp. 2000a, 2004, Milewicz i Jędrzejuk 2007, Jung i wsp. 2008). Klasyczny typ otyłości gynoidalnej (przyjaznej metabolicznie dla kobiety) ulega zatem przekształceniu w otyłość typu trzewnego (brzusznego, androidalnego), obarczonego zaburzeniami metabolicznymi (Williams i wsp. 1997).

Zjawisko redystrybucji tkanki tłuszczowej u kobiet jest bardzo złożone, a jego etiologia nie została do końca wyjaśniona. Wydaje się, że istotną jej przyczyną jest spadek stężenia w surowicy estradiolu oraz progesteronu (Reubinoff i wsp. 1995, Lönnqvist i wsp. 1997, Tchernof i wsp. 2000a, Milewicz i wsp. 2001b, Ferrara i wsp. 2002, Milewicz i Jędrzejuk 2007, Jung i wsp. 2008). Należy podkreślić, że analizując ekspresję receptorów androgenowych i glikokortykoidowych, wykazano jej znaczne natężenie w tkance tłuszczowej trzewnej (wisceralnej) w porównaniu z tkanką tłuszczową podskórną w różnych regionach ciała kobiety. W okresie rozrodczym kobiety estradiol konkuruje o miejsce wiązania w receptorze androgenowym z testosteronem, natomiast progesteron konkuruje z kortyzolem o miejsce wiązania w receptorze glikokortykoidowym. Sugeruje się, że w okresie klimakterium z powodu bardzo niskiego stężenia estradiolu i progesteronu dochodzi do nadmiernej stymulacji obu typów receptorów przez kortyzol i testosteron, co prowadzi do wzrostu depozytu tłuszczu trzewnego (Wajchenberg 2000, Guthrie i wsp. 2004). Mechanizm ten może być jednym z powodów obserwowanej redystrybucji tkanki tłuszczowej u kobiet.

Etiologia otyłości w okresie pomenopauzalnym jest wieloczynnikowa. Istotną rolę w jej powstaniu odgrywa zjawisko insulinooporności z towarzyszącą hiperinsulinemią wywołaną spadkiem liczby receptorów insulinowych wraz z wiekiem biologicznym oraz wtórnie nasiloną przez otyłość trzewną, która jest

wynikiem zaburzonych relacji hormonalnych opisanych powyżej, a zwłaszcza niskiego stężenia estradiolu w surowicy krwi.

Występowanie insulinooporności prowadzi do zaburzenia procesów metabolicznych, w tym tłuszczów w tkance tłuszczowej, białek w mięśniach i syntezy glikogenu w wątrobie, przy jednoczesnym zaburzeniu przechodzenia glukozy do wnętrza komórek mięśniowych i tłuszczowych (Grundy 2000, 2004a, Pertyński i wsp. 2000, Heptulla i wsp. 2001, Boden i Shulman 2002, McGarry 2002).

W rezultacie obserwuje się obniżenie stężenia frakcji ochronnej HDL-cholesterolu z jednoczesnym wzrostem stężenia triacylogliceroli oraz frakcji LDL-cholesterolu w surowicy, prowadzących do nasilenia procesu miażdżycowego w układzie sercowo-naczyniowym (Shimomura i wsp. 1996).

Spadkowi produkcji hormonów płciowych w okresie klimakterium towarzyszy często wzrost ciśnienia tętniczego (Wajchenberg 2000, Freedland 2004, Mayes i Watson 2004, Milewicz i wsp. 2005a, Milewicz i Jędrzejuk 2006).

Istotny wpływ na zaburzenia metaboliczne, w okresie przekwitania u kobiet, ma również związane z zaawansowaniem wieku biologicznego w okresie starzenia obniżenie produkcji innych hormonów „juwenilnych”, tj. hormonu wzrostu i dehydroepiandrosteronu (DHEA) (MacEwen i Kurzman 1991, Morales i wsp. 1994, Jędrzejuk i wsp. 2003, Franco i wsp. 2005, Milewicz i wsp. 2005a). Ponadto u kobiet w okresie przekwitania wykazano wzrost stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 (*Insulin Growth Factor*) oraz czynnika martwicy nowotworów TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*) odpowiedzialnych za insulinooporność (Zahorska-Markiewicz i wsp. 2000, Milewicz i wsp. 2001b, Ryan i Nicklas 2004).

Warto także podkreślić, że w tym okresie obserwuje się związane z wiekiem obniżenie zapotrzebowania energetycznego na podstawową przemianę materii (Spraul i wsp. 1993). Spadek zapotrzebowania energetycznego wynosi około 2% na każde 10 lat, licząc od 18. roku życia. Dodatni bilans energetyczny wynikający z braku równowagi między wydatkiem energetycznym a poborem energii z pożywienia odgrywa kluczową rolę w występowaniu otyłości. Z wiekiem obniża się nie tylko komponenta związana ze spoczynkową przemianą materii, lecz także termogeneza poposiłkowa oraz energia związana z ponadpodstawowym wydatkiem, w tym przeznaczona na aktywność fizyczną. Jednocześnie niektórzy autorzy zwracają uwagę na zmianę nawyków żywieniowych w tym okresie życia związaną z zaburzeniami w funkcjonowaniu ośrodka sytości, wzrost stężenia galaniny (regulującej przyswajanie tłuszczów) w surowicy krwi oraz obniżenie stężenia neuropeptydu Y (regulującego przyswajanie węglowodanów) (Rosenbaum i wsp. 1996, Milewicz i wsp. 2000). Badania prowadzone w zakresie stylu życia kobiet pomenopauzalnych potwierdzają zmiany behawioralne w diecie (Milewicz i wsp. 2003b, Teoman i wsp. 2004, Manios i wsp. 2006). Zmiany w sposobie odżywiania w tym okresie życia mają także podłoże psychiczne, związane z takimi

zjawiskami, jak negatywna samoocena wyglądu, niekorzystne symptomy starzenia się skóry czy syndrom opuszczonego gniazda oraz koniec kariery zawodowej. Podsumowując, można stwierdzić, że otyłość związana z okresem klimakterium, charakteryzująca się kumulacją tkanki tłuszczowej w obszarze centralno-brzuszny, rzutuje na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, zaburzeń profilu lipidowego oraz insulinooporności, co przez wielu autorów wskazywane jest jako menopauzalny zespół metaboliczny, prowadzący do zwiększonej zachorowalności na cukrzycę typu 2 i do zwiększonej umieralności z powodu chorób układu krążenia w tej grupie kobiet (Brochu i wsp. 2001, Kanaley i wsp. 2001, Balkau i wsp. 2003, Milewicz i wsp. 2003c, Howard i wsp. 2004, Steinbaum 2004, Mc Tiernan i wsp. 2006, Milewicz i Jędrzejuk 2006, Stachowiak i wsp. 2009).

Jakkolwiek istnieje wiele opracowań dotyczących problemu otyłości w okresie klimakterium, to jednak brak jest danych dotyczących częstości występowania poszczególnych fenotypów otyłości u kobiet w okresie pomenopauzalnym w homogennej, losowo wybranej populacji. Ponadto w dostępnej literaturze nie znalazłam danych dotyczących zachowania się parametrów powysiłkowego stresu oksydacyjnego u kobiet pomenopauzalnych w aspekcie fenotypów otyłości. Brak także danych na temat wpływu polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego na powysiłkowe wskaźniki stresu oksydacyjnego u kobiet pomenopauzalnych oraz na całkowitą zdolność antyoksydacyjną w warunkach podstawowych. Odpowiedź na te pytania będzie cennym uzupełnieniem wiedzy na temat etiologii otyłości okresu przekwitania.

1.6. Rola receptora β_3 -adrenergicznego w dystrybucji tkanki tłuszczowej

Według niektórych autorów udział czynników genetycznych w rozwoju otyłości można szacować na 30–70% (Comuzzie i Allison 1998, Loos i Bouchard 2003, Shuldiner i Munir 2003, Hainer i wsp. 2008). Opisano polimorfizm około 130 genów, których produkty są związane z regulacją masy ciała, a mutacje w ich obrębie mogą predysponować do otyłości (Loos i Bouchard 2003, Mattevi i wsp. 2004, Sikaris 2004, Bell i wsp. 2005, Rankinen i wsp. 2006, Bouchard i wsp. 2007b, Hainer i wsp. 2008, Nirmala i wsp. 2008, Bray i wsp. 2009). Rankinen i wsp. (2006) na podstawie przeglądu literatury wyodrębnili 22 geny kandydujące, których wpływ na rozwój otyłości potwierdzono w kilku badaniach.

Stwierdzono między innymi, że polimorfizm genów kodujących białka związane ze szlakami metabolicznymi węglowodanów, białek i tłuszczów, procesami zapalnymi oraz funkcjami neuronalnymi odgrywa istotną rolę w etiologii otyłości i cukrzycy typu 2 (Gloyn i Mc Carthy 2001, McIntyre i Walker 2002, Walley i wsp. 2006, Das i Rao 2007, Nirmala i wsp. 2008, Chang i wsp. 2009). Wśród

genów kandydujących wymienia się między innymi geny receptora leptyny (Clément i wsp. 1998, 2002, Arner 2000, Hoffstedt i wsp. 2002, de Luis Roman i wsp. 2006, Wang T.-N. i wsp. 2006, de Luis i wsp. 2007, Duarte i wsp. 2007), cholecystokininy A i B (Hitman 1998, Sheng i Moran 2002, Dedoussis i wsp. 2007), β_3 -adrenoreceptora (Elbein i wsp. 1996, Hinney i wsp. 1997, García-Rubi i wsp. 1998, Tchernof i wsp. 1999, Xinli i wsp. 2001, Shiwaku i wsp. 2003, Hallman i wsp. 2004, Yang i wsp. 2007), białka wiążącego kwasy tłuszczowe (Fumeron i wsp. 1996, Fogelholm i wsp. 1998, Walder i wsp. 1998, Evans i wsp. 2000, Proenza i wsp. 2000, Shin i wsp. 2005, Yoon i wsp. 2007), lipazy lipoproteinowej, apolipoproteiny C2, substratu receptora insulinowego (IRS-1, *Insulin Receptor Substrate*), czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) (Bouchard 2001, Ochoa i wsp. 2004, Sookoian i wsp. 2005, Li i wsp. 2006, Rankinen i wsp. 2006, Dahlman i Arner 2007, Das i Rao 2007) i receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów γ (PPAR γ , *Proliferative Peroxisome Activated Receptor*) (Lindi i wsp. 2001, Malecki 2005, Bouchard i wsp. 2007b, Kilpeläinen i wsp. 2008a, Milewicz i wsp. 2009), a ostatnio postuluje się istotną rolę ekspresji genu podatności na otyłość FTO (*Fat Mass and Obesity-Associated Gene*) (Frayling i wsp. 2007, Hunt i wsp. 2008, Klöting i wsp. 2008, Loos i Bouchard 2008).

Wzrost aktywności współczulnego układu nerwowego obserwowany wśród osób otyłych ma związek z regulacją wydatku energetycznego. W ten sposób między innymi tłumaczy się zależność genów związanych z regulacją adrenergiczną z występowaniem otyłości i wynikających z niej zaburzeń (Hoffstedt i wsp. 1995, Lönnqvist i wsp. 1995, Large i wsp. 1997, Arner i Hoffstedt 1999, Katzmarzyk i wsp. 1999, Bąbol i Błasiak 2005, Lima i wsp. 2007).

Izoformy receptora adrenergicznego α_1 , α_2 oraz β kodowane przez oddzielne geny są receptorami metabotropowymi (receptorami błonowymi, z którymi wiążą się neurotransmitery) pobudzanych przez adrenalinę i noradrenalinę (Watson i Arkinstall 1994, Bąbol i Błasiak 2005).

Receptory β_2 - i β_3 -adrenergiczne biorą udział zarówno w procesach termogenezy, jak i lipolizy, dlatego ocena polimorfizmu ich genów może być istotna dla wyjaśnienia etiologii otyłości (Large i wsp. 1997, Matsushita i wsp. 2003, Eriksson i wsp. 2004, Park i wsp. 2005a, Duarte i wsp. 2007, Deram i Villares 2009). Receptor ADRB3 należy do grupy związanej z białkiem G, a jego podwyższoną ekspresję wykazano zwłaszcza w brunatnej tkance tłuszczowej (Clément i wsp. 1995, Yen 1995, Widén i wsp. 1995, Arner 2000, Miyaki i wsp. 2005).

Receptory β_3 -adrenergiczne przekazują sygnał do wnętrza komórek przez aktywację podjednostki białka Gs (Meirhaeghe i wsp. 2001). Zwiększają w ten sposób poziom wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenylationofosforanu (cAMP), co działa stymulująco na szlaki metaboliczne regulujące głównie szybkość przemiany podstawowej. Receptory adrenergiczne zbudowane są z 7 regionów hydrofobowych, oddzielonych 7 domenami transbłonowymi (Strosberg 1993).

Na podstawie glikozylowanego w różnym stopniu N-końca można zidentyfikować różne izoformy receptorów. Receptory β_3 pozbawione są trzeciej transbłonowej domeny, posiadającej sekwencję aminokwasową fosforylowaną przez kinazę białkową A i kinazę β -adrenergiczną. Fosforylacja receptora β -adrenergicznego jest pierwszym etapem uwrażliwienia receptora po kontakcie z agonistą, a brak fosforylacji może tłumaczyć oporność na krótkotrwałe uwrażliwienie receptora β_3 (García-Rubi i Calles-Escandon 1999, Mizuno i wsp. 2000). Efekt działania receptora β_3 zależy od jego gęstości na powierzchni komórki (Krief i wsp. 1993). Najczęściej występującym polimorfizmem receptora ADRB3 jest zamiana tryptofanu na argininę w pozycji 64 (W64R). Zmiana ta prowadzi do wielokrotnego obniżenia zdolności syntezy cAMP, co powoduje zaburzenia w gospodarce tłuszczowej (Clément i wsp. 1995) i związaną z tym kumulację triacylogliceroli w tkance tłuszczowej, spowodowaną ich obniżoną hydrolizą do wolnych kwasów tłuszczowych (Song i wsp. 2006).

Natura receptora β_3 jest całkowicie różna od β_1 i β_2 . Agoniści receptora β_1 i β_2 są dla receptora β_3 antagonistami (Strosberg 1993). Mutacja receptora β_2 -adrenergicznego w kodonie 16 (Gly-Arg) i 27 (Gln na Glu) wykazuje związek z zespołem metabolicznym u mężczyzn (Dallongeville i wsp. 2003). Receptor ADRB3 występuje głównie w białej i brunatnej tkance tłuszczowej, a także w przewodzie pokarmowym i odgrywa istotną rolę w kontroli wydatku energetycznego przez regulowanie lipolizy oraz termogenezy (Emorine i wsp. 1989, Kim-Motoyama i wsp. 1997, Zafarmand i wsp. 2008). Wpływ tego receptora na bilans energetyczny i utrzymywanie stałego stężenia glukozy we krwi (Clément i wsp. 1995, Walston i wsp. 1995, 2003, Kim i wsp. 2003) pozwala zatem na hipotetyczne wiązanie polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego z otyłością i insulinoopornością, podwyższonym ciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym i podwyższonym ryzykiem chorób układu krążenia (Walston i wsp. 1995, Widén i wsp. 1995, McFarlane-Anderson i wsp. 1998, Hao i wsp. 2004, Masuo i wsp. 2005, Kawaguchi i wsp. 2006, Mo i wsp. 2007, Sookoian i Pirola 2007, Tsuzaki i wsp. 2007).

Zależność między polimorfizmem genu receptora ADRB3 a predyspozycjami do otyłości i związanymi z nią zaburzeniami, zwłaszcza insulinooporności i cukrzycy typu 2, opisano w różnych grupach etnicznych, wyniki tych badań są jednak kontrowersyjne (Nagase i wsp. 1997, Azuma i wsp. 1998, Arner i Hoffstedt 1999, Ghosh i wsp. 1999, Hao i wsp. 2004, Miyaki i wsp. 2005, Tamaki i wsp. 2006, Nemoto i wsp. 2007).

Obserwacje prowadzone na populacji skandynawskiej, japońskiej i kaukaskiej różniły się w ocenie wpływu polimorfizmu W64R na występowanie otyłości i ryzyka chorób układu krążenia nie tylko między populacjami, lecz także w tych samych populacjach (Arner i Hoffstedt 1999, Miyaki i wsp. 2005, Lehman i wsp. 2006, Mattevi i wsp. 2006, Kurokawa i wsp. 2008). Różnice wykazywano także

między płciami w tych samych populacjach (Corella i wsp. 2001, Kawamura i wsp. 2001, Shiwaku i wsp. 2003, Hao i wsp. 2004, Mattevi i wsp. 2006). Wyniki badań prowadzonych wyłącznie w grupach kobiet też nie były jednoznaczne (Matsushita i wsp. 2003, Hao i wsp. 2004, Ellsworth i wsp. 2005). Warto w tym miejscu podkreślić, że obserwuje się różnice w częstości występowania polimorfizmu genu *ADRB3* w Azji i Europie (Büettner i wsp. 1998, Kurokawa i wsp. 2001, 2008, Okumura i wsp. 2003).

Ekspresję receptora β_3 wykazano głównie w trzewnej tkance tłuszczowej w porównaniu z tkanką tłuszczową podskórną, niezależnie od jej lokalizacji. Dlatego też nadmiar trzewnej tkanki tłuszczowej i lipolizę odpowiedzialną za insulinooporność próbuje się wiązać z polimorfizmem tego genu, jednak mechanizm ten nie został do końca wyjaśniony (Hoffstedt i wsp. 1995, 2002, Widén i wsp. 1995, Miyaki i wsp. 2005, Duarte i wsp. 2007).

W badaniach Azumy i wsp. (1998) oceniano częstość występowania polimorfizmu genu receptora *ADRB3* u osób z insulinoopornością i cukrzycą typu 2, porównując ją z częstością w grupie kontrolnej. Autorzy nie wykazali istotnych różnic w częstości występowania polimorfizmu w obu grupach, jak również istotnych różnic w wielkości BMI między osobami z polimorfizmem genu w stosunku do osób z genotypem dominującym wewnątrz obu badanych grup. Nie wykazano także wpływu polimorfizmu W64R na rozwój cukrzycy typu 2 oraz otyłości w populacji japońskiej. Zaobserwowano jednak, że polimorfizm ten u osób z nadwagą może być związany z insulinoopornością i cukrzycą typu 2. Natomiast metaanaliza dokonana przez Fujisawę i wsp. (1998) potwierdziła związki polimorfizmu genu receptora *ADRB3* z otyłością.

Badania populacji polskiej prowadzone na grupie niespokrewnionych 358 osób zamieszkających w Łodzi nie wykazały zależności polimorfizmu genu receptora *ADRB3* z otyłością i cukrzycą typu 2 (Kasznicki i wsp. 2005). Na podstawie badań zależności między tym polimorfizmem a występowaniem nowotworu endometrium oraz otyłości w grupie 79 chorych i 90 zdrowych kobiet stwierdzono, że polimorfizm może być przyczyną podatności na nowotwór wśród kobiet z nadwagą i otyłością (Bąbol i wsp. 2004). Natomiast porównanie częstości występowania polimorfizmu receptora *ADRB3* u otyłych i z prawidłową masą ciała dzieci z okręgu łódzkiego nie potwierdziło związku tego polimorfizmu z otyłością. Obecność polimorfizmu nie miała wpływu na wielkość BMI, stężenie glukozy i insuliny w krzywej doustnego obciążenia glukozą u otyłych dzieci (Zawodniak-Szałapska i wsp. 2008).

Jak już wspomniałam, otyłość okresu klimakterium wiąże się ze wzrostem depozytu tłuszczu trzewnego, dlatego ocena roli polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego wydaje się istotna dla wyjaśnienia etiologii otyłości towarzyszącej klimakterium.

Mutacja genu receptora β_3 w kodonie 64 (W→R) opisana została jako sprzy-

jająca powstawaniu otyłości, wcześniejszemu ujawnieniu się cukrzycy typu 2 i obniżeniu tempa metabolizmu podstawowego w innych populacjach (Clément i wsp. 1995, Walston i wsp. 1995, 2003, Widén i wsp. 1995, Dedoussis i wsp. 2007). Związki te potwierdziło wielu badaczy (Fujisawa i wsp. 1998, Mitchell i wsp. 1998, 1999, Shima i wsp. 1998, Tchernof i wsp. 1999, Kurokawa i wsp. 2001, de Luis i wsp. 2008), lecz jest też wiele publikacji niepotwierdzających tych obserwacji (Gagnon i wsp. 1996, Nagase i wsp. 1997, Allison i wsp. 1998, Büettner i wsp. 1998, Shiwaku i wsp. 1998, Duarte i wsp. 2007, Lima i wsp. 2007, Nonen i wsp. 2008).

Nadal brak odpowiedzi na pytanie, czy istnieje współzależność między fenotypem otyłości kobiet pomenopauzalnych a polimorfizmem genu receptora ADRB3 oraz czy ten polimorfizm wykazuje związek z nasileniem stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych i po standaryzowanym wysiłku fizycznym.

2

Założenia i cel pracy

Etiologia otyłości okresu klimakterium nie jest do końca jasna. Postuluje się rolę czynników genetycznych, endokrynologicznych i środowiskowych, które mogą wpływać na zaburzenia bilansu energetycznego organizmu (García-Rubi i wsp. 1998, Brochu i wsp. 2000, 2001, 2008, Tchernof i wsp. 2000a, 2000b, 2004, Kanaley i wsp. 2001, Milewicz i wsp. 2001a, 2001b, 2003a, 2009, Douchi i wsp. 2002, Ferrara i wsp. 2002, Milewicz i Jędrzejuk 2006, 2007, Pansini i wsp. 2008, Wolf i Kudielka 2008, St-Pierre i wsp. 2009). Brak również danych na temat częstości występowania poszczególnych fenotypów otyłości u kobiet w okresie pomenopauzalnym niestosujących hormonalnej terapii zastępczej w losowo dobranej grupie.

Rola polimorfizmu genu *ADRB3* w kontekście potwierdzonego jego udziału w procesie termogenezy oraz lipolizy w tkance tłuszczowej (Clément i wsp. 1995, Walston i wsp. 1995, 2003, Widén i wsp. 1995, Large i wsp. 1997, Strosberg 1997, Arner 2000, Bąbol i Błasiak 2005, Hainer i wsp. 2008, Zafarmand i wsp. 2008) może być szczególna w etiologii otyłości lub jej fenotypów. W dostępnej literaturze nie znalazłam pracy oceniającej związek polimorfizmu genu receptora *ADRB3* z otyłością u kobiet pomenopauzalnych w aspekcie fenotypów otyłości.

Wykazano, że otyłości towarzyszy zwiększony stres oksydacyjny przy wysiłku fizycznym o wysokiej intensywności (Vincent i wsp. 2004, 2005, 2007). Brak natomiast danych na temat związków polimorfizmu genu receptora *ADRB3* ze wskaźnikami stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych i po standaryzowanym wysiłku fizycznym o umiarkowanej intensywności w aspekcie fenotypów otyłości. Dlatego w swojej pracy za główny cel przyjąłam ocenę zależności między wielkością wskaźników stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych i po standaryzowanym wysiłku fizycznym u kobiet pomenopauzalnych o różnym fenotypie otyłości w kontekście polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego.

Na podstawie badań losowo dobranej grupy kobiet pomenopauzalnych postanowiłam odpowiedzieć na następujące pytania:

1. Jaka jest częstość występowania poszczególnych fenotypów otyłości w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych?
2. Czy fenotyp otyłości kobiet pomenopauzalnych ma wpływ na czynniki ryzyka chorób układu krążenia?
3. Czy fenotyp otyłości u kobiet pomenopauzalnych ma wpływ na poziom wskaźników stresu oksydacyjnego przed i po standaryzowanym wysiłku fizycznym oraz jaki jest ich związek z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia?
4. Czy częstość występowania polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego zależy od fenotypu otyłości?
5. Czy polimorfizm genu receptora β_3 -adrenergicznego ma wpływ na poziom wskaźników stresu oksydacyjnego przed i po standaryzowanym wysiłku oraz na czynniki ryzyka chorób układu krążenia u kobiet pomenopauzalnych?

3

Material i metody badań

3.1. Material badań

3.1.1. Organizacja badań

Dane 4000 kobiet wybranych losowo, mieszanek aglomeracji wrocławskiej w wieku od 50 do 60 lat, udostępnił Urząd Miasta Wrocławia. Zakwalifikowane w drodze losowania kobiety zaproszono korespondencyjnie do zgłoszenia telefonicznego w celu potwierdzenia potencjalnego udziału w zaproponowanym badaniu.

Na zaproszenie odpowiedziało 1731 kobiet (43,3%). Do badań wstępnie zakwalifikowano 445 kobiet na podstawie kryterium wystąpienia ostatniej miesiączki (co najmniej przed 12 miesiącami) oraz kryteriów wykluczających z badań, tj.:

1. palenia tytoniu,
2. stosowania hormonalnej terapii zastępczej,
3. stosowania leków wpływających na gospodarkę tłuszczową oraz węglowodanową,
4. menopauzy chirurgicznej,
5. chorób nowotworowych,
6. odmowy na pobranie krwi na badania genetyczne,
7. odmowy wykonania 30-minutowej próby wysiłkowej.

Z tej liczby w wyznaczonym terminie nie zgłosiło się 61 kobiet, a 45 wykluczono z dalszych badań, ponieważ dopiero po zakończeniu standaryzowanej próby wysiłkowej ujawniły przewlekły nikotynizm lub stosowanie hormonalnej terapii zastępczej. Do badań genetycznych przystąpiło zatem 339 kobiet, a kompletną procedurę badań zrealizowano u 306.

Udział w badaniach wymagał wyrażenia pisemnej zgody, w tym na pobranie krwi, anonimowe publikowanie wyników badań grupowych oraz potwierdzenie zgody na wykonanie badań genetycznych, a także przetwarzanie do celów na-

ukowych danych osobowych przez zespół realizujących badania. Kobiety były informowane o celu oraz źródle finansowania badań.

Badania obejmowały wywiad internistyczny i ginekologiczny z uwzględnieniem kryteriów wykluczenia oraz badanie fizykalne uwzględniające wybrane parametry kliniczne (tab. 1, 2). Kolejny etap rozpoczynało badanie EKG w celu kwalifikacji do udziału w standaryzowanym 30-minutowym wysiłku fizycznym. Przeprowadzano także pomiary ciśnienia tętniczego oraz tętna spoczynkowego.

Badane były informowane pisemnie oraz ponownie podczas rejestracji telefonicznej o konieczności stawienia się na czczo, między godziną siódmą a ósmą rano, z zachowaniem tych samych zaleceń dietetycznych w dniu poprzedzającym badanie oraz po wykonaniu próby wysiłkowej przez 6 godzin. Jednocześnie zalecono spożycie ostatniego posiłku do godziny 18.00 w dniu poprzedzającym badanie.

Krew do badań pobierano z żyły łokciowej przed standaryzowaną 30-minutową próbą wysiłkową, bezpośrednio po niej oraz po 6 godzinach od jej zakończenia. W pobieranej krwi oznaczano wybrane parametry biochemiczne, hormonalne oraz genetyczne. Szczegóły ich wykaz przedstawiłam w dalszej części rozdziału.

Badania sfinansowało Ministerstwo Nauki i Informatyzacji w ramach Grantu własnego nr 2P05D 004 28. Wcześniej zaakceptowała je Komisja Etyczna Akademii Medycznej we Wrocławiu i były one realizowane zgodnie z zasadami zawartymi w Deklaracji Helsińskiej. Badania laboratoryjne, które wykorzystano do celów tej pracy, wykonano w atestowanym laboratorium naukowym Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Kliniki Chorób Wewnętrznych i Zawodowych, Pracowni Endokrynologii Molekularnej Katedry Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Wrocławskiej Akademii Medycznej, Laboratorium Biochemicznym Samodzielnego Szpitala Klinicznego nr 1 we Wrocławiu oraz Zakładzie Farmakologii Molekularnej, Katedry Chemii Bio-medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

3.1.2. Charakterystyka kliniczna badanej grupy kobiet pomenopauzalnych

W tabelach 1–3 przedstawiłam charakterystykę kliniczną badanej grupy, parametry antropometryczne i hormonalne. W grupie kobiet pomenopauzalnych ($n = 306$) średnia wieku wynosiła $55,4 \pm 2,8$.

TABELA 1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy

Charakterystyka kliniczna	Średnia	SD
Pierwsza miesiączka (rok życia)	13,6	± 1,6
Ostatnia miesiączka (rok życia)	49,7	± 2,8
Liczba porodów	1,5	± 1,0

TABELA 2. Charakterystyka antropometryczna badanej grupy

Parametry antropometryczne i kliniczne	Średnia	SD
BMI (kg/m ²)	27,4	± 4,7
Obwód talii (cm)	87,6	± 11,6
Całkowita zawartość tkanki tłuszczowej (TF) (%)	37,3	± 5,3
Depozyt brzuszny (dep A) (%)	35,6	± 8,3
Depozyt pośladkowo-udowy (dep G) (%)	39,9	± 5,3
Ciśnienie skurczowe/rozkurczowe (R _s /R _r) (mmHg)	129/83	± 17/10

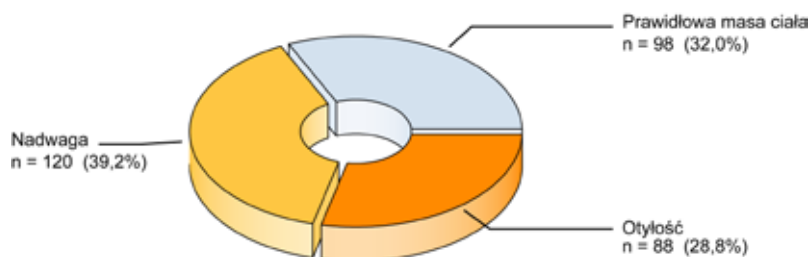
TABELA 3. Charakterystyka hormonalna badanej grupy

Hormon	Średnia	SD
FSH – hormon folikulotropowy (mIU/ml)	78	± 27
E ₂ – estradiol (pg/ml)	9,2	± 3,3

SD – odchylenie standardowe

3.1.3. Charakterystyka wydzielonych fenotypów otyłości w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych

W losowo dobranej grupie 306 kobiet pomenopauzalnych u 28,8% badanych (n = 88) wykazałam otyłość (BMI ≥ 30), u 39,2% (n = 120) stwierdziłam nadwagę (25 ≤ BMI < 30), natomiast u 32% (n = 98) prawidłową masę ciała (BMI < 25) (ryc. 2).



RYCINA 2. Podział grupy kobiet pomenopauzalnych w zależności od wartości BMI

W tabeli 4 przedstawiłam podział objętej badaniami grupy 306 kobiet po-menopauzalnych, uwzględniający parametry kliniczne charakterystyczne dla nadwagi i otyłości (BMI) oraz charakteryzujące fenotyp otyłości w aspekcie obwodu talii.

TABELA 4. Podział badanej grupy w zależności od BMI i obwodu talii

Wartość BMI (kg/m ²)		Liczba kobiet	(%)
Prawidłowa masa ciała 18,5 ≤ BMI < 25	obwód talii < 80 cm	67	21,9
	obwód talii ≥ 80 cm	31	10,1
Nadwaga 25,0 ≤ BMI < 30	obwód talii < 80 cm	13	4,2
	obwód talii ≥ 80 cm	107	35
Otyłość BMI ≥ 30	obwód talii < 80 cm	1	0,3
	obwód talii ≥ 80 cm	87	28,5

Kobiety z prawidłową masą ciała i obwodem talii < 80 cm stanowiły 21,9% badanej grupy, natomiast kobiety z obwodem talii ≥ 80 cm przy prawidłowym BMI – 10,1%. Najliczniej reprezentowana była grupa kobiet z nadwagą (39,2%), w której kobiety z obwodem talii < 80 cm stanowiły 4,2% całej badanej grupy. Kobiety otyłe (28,8%) w przeważającej liczbie reprezentowały fenotyp z obwodem talii ≥ 80 cm (28,5%).

Ponieważ przy tego typu podziale oceniane grupy były zbyt małe liczbowo w aspekcie fenotypów otyłości, postanowiłam, jak autorzy wielu innych prac (Bonora i wsp. 1998, Sims 2001), przy wydzieleniu fenotypów otyłości uwzględnić kobiety z nadwagą. Objętą badaniami losowo wybraną grupę 306 kobiet po-menopauzalnych w wieku od 50 do 60 lat podzieliłam zatem na 4 grupy, uwzględniając parametry kliniczne charakterystyczne dla różnych fenotypów otyłości, tj. na grupę z zaburzeniami metabolicznymi (OZZM), bez zaburzeń

TABELA 5. Charakterystyka badanej grupy w zależności od fenotypu otyłości

Fenotyp otyłości	Liczba kobiet	(%)
K	67	21,9
OMPMC	31	10,1
OBZM	14	4,6
OZZM	194	63,4

K – grupa kontrolna (BMI < 25, obwód talii < 80 cm)

OMPMC – otyłość metaboliczna z prawidłową masą ciała (BMI < 25, obwód talii ≥ 80 cm)

OBZM – otyłość bez zaburzeń metabolicznych (BMI ≥ 25, obwód talii < 80 cm)

OZZM – otyłość z zaburzeniami metabolicznymi (BMI ≥ 25, obwód talii ≥ 80 cm)

metabolicznych (OBZM), z otyłością metaboliczną przy prawidłowej masie ciała (OMPMC) i grupę kontrolną (K) (tab. 5). Szczegółowe kryteria kwalifikacji kobiet do określonego fenotypu otyłości (uwzględniające BMI i obwód talii) przedstawiłam w rozdziale 1.4. W grupie kobiet otyłych w przeprowadzonym podziale uwzględniłam również kobiety z nadwagą.

Najliczniej reprezentowany w badanej grupie był fenotyp OZZM (63,4%), najmniej licznie fenotyp OBZM (4,6%).

3.2. Metody badań

3.2.1. Badania antropometryczne

Badania antropometryczne obejmowały pomiar następujących wielkości: masy ciała, wysokości, obwodu talii oraz bioder. Na podstawie uzyskanych wyników obliczano wskaźnik masy ciała BMI, wskaźnik talia/biodro WHR (*Waist to Hip Ratio*).

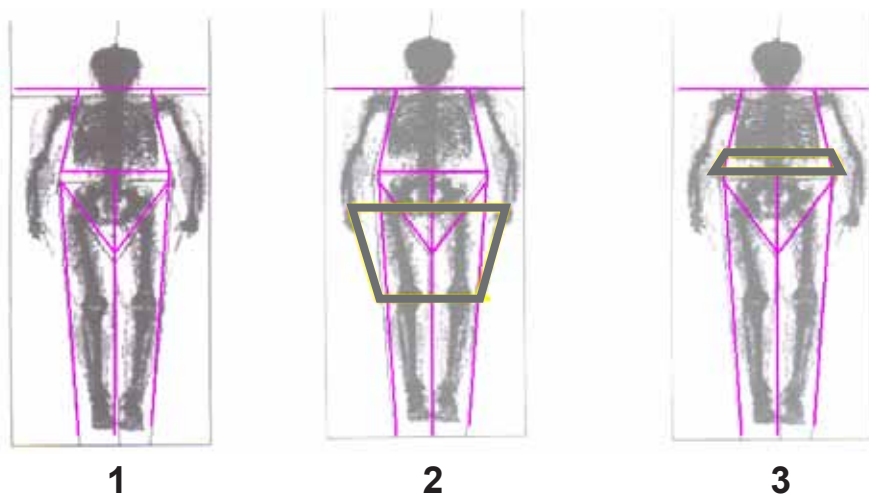
Pomiarów masy ciała i wysokości dokonywano bez odzieży wierzchniej oraz obuwia, przy użyciu standardowej wagi ze wzrostomierzem. Obwód talii mierzono w centymetrach, w połowie odległości między dolnym łukiem żeber a górnym grzebieniem kości biodrowej, obwód bioder określano jako najszerzy wymiar w centymetrach na wysokości krętarza większego (NIH 1998). Wskaźnik WHR obliczano jako iloraz obwodów talii i bioder, BMI (kg/m^2) jako iloraz masy ciała (w kg) oraz kwadratu wysokości (w m) (NIH 1998, WHO 1998, 2000). Zgodnie z zaleceniami IDF Berlin (Zimmet i wsp. 2005) przyjęto następujące wartości:

- a) indeks masy ciała
 - prawidłowa masa ciała $18,5 < \text{BMI} < 25$,
 - nadwaga $25 \leq \text{BMI} < 30$,
 - otyłość $\text{BMI} \geq 30$,
- b) obwód talii dla kobiet rasy kaukaskiej
 - prawidłowa wartość obwód talii $< 80 \text{ cm}$,
 - otyłość brzuszna obwód talii $\geq 80 \text{ cm}$,
- c) wskaźnik talia/biodro dla kobiet
 - prawidłowa wartość $\text{WHR} < 0,8$,
 - otyłość brzuszna $\text{WHR} \geq 0,8$.

3.2.2. Badania densytometryczne zawartości i dystrybucji tkanki tłuszczowej

Densytometria opiera się na koncepcji modelu dwukompartamentowego, wykorzystującego różnice między gęstością tkanki tłuszczowej i tkanek beztłuszcz-

czowych. Tkanka tłuszczowa zawierająca triacyloglicerole i lipidy oraz nieznaczne ilości wody oraz jonów potasu wykazuje gęstość na poziomie 0,9 g/ml. Masa beztłuszczowa jest natomiast heterogenna, a jej gęstość osiąga inne wartości niż masa tłuszczowa (Fulcher i wsp. 1991, Bolanowski i wsp. 2005). Badanie densytometryczne wykonano metodą absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (DEXA) aparatem LUNAR DPX (+) (Madison, WI, USA). Badanie składu ciała metodą DEXA (*Dual X-ray Absorptiometry Composition*) wykorzystuje zjawisko osłabienia wiązki promieniowania jonizującego w zależności od gęstości tkanki. W efekcie pozwala to na dokonanie zróżnicowania między rodzajami tkanek miękkich a tkanką kostną. Charakterystyczna bowiem dla tkanek miękkich jest absorpcja wiązki promieniowania X o niższej energii (43 keV), podczas gdy tkanka kostna pochłania wiązkę o wyższej energii (110 keV) (Tothill 1995, Salamone i wsp. 2000, Bolanowski i wsp. 2005, Cyganek i wsp. 2007). W ten sposób można ocenić nie tylko zawartość minerałów kostnych BMC (*Bone Mineral Content*), lecz także równocześnie tłuszczową FM (*Fat Mass*) i beztłuszczową masę ciała LBM (*Lean Body Mass*). Technika ta daje także możliwości oceny składu ciała i dystrybucji tkanki tłuszczowej (Nindl i wsp. 2000) w wyznaczonych regionach zainteresowania ROI (*Region of Interest*), co pozwala na ocenę zawartości tkanki tłuszczowej ramion, kończyn czy tułowia (ryc. 3). Skanowanie całego ciała odbywało się w pozycji leżącej i ze względu na ograniczenia techniczne badaniom tym można było poddać jedynie kobiety o masie ciała nieprzekraczającej 130 kg.



- 1 – wyznaczanie regionu zainteresowania (ROI) przy badaniu składu ciała
- 2 – wyznaczanie regionu zainteresowania (ROI) – depozyt gynoidalny
- 3 – wyznaczanie regionu zainteresowania (ROI) – depozyt androidalny

RYCINA 3. Badanie składu ciała metodą DEXA

Do analizy skanów w celu oceny zawartości tkanki tłuszczowej użyto oprogramowania komputerowego. Korzystając z programu „Total Body”, oceniono całkowitą zawartość tłuszczu w organizmie TF (*Total Fat*). Norma dla kobiet wynosi $TF \leq 35\%$ (Clinical Guidelines 1998). Korzystając z oprogramowania komputerowego, obliczono również zawartość tłuszczu androidalnego oraz gynoidalnego, określając region zainteresowania ROI. Region zainteresowania w przypadku depozytu tłuszczu androidalnego oraz gynoidalnego wyznaczono, wpisując trapez, którego obie podstawy oraz boki były styczne do linii ciała (zawartość tłuszczu w gramach i procentach oceniano w obszarze ograniczonym trapezem). Depozyt androidalny wyznaczał trapez, którego jedna z podstaw była styczna z górną blaszką kręgu L1, natomiast druga podstawa trapezu była styczna z dolną blaszką kręgu L4. Depozyt gynoidalny oznaczano podobnie. Jedną z podstaw trapezu wyznaczano w obszarze ograniczonym od góry przez górne brzoży krętarzy wielkich obu kości udowych (guzy kulszowe), a druga podstawa trapezu była ograniczona przez szpary obu stawów kolanowych (ryc. 3). Wyznaczenie wielkości depozytu androidalnego miało istotną rolę ze względu na wysoki udział w tym regionie tłuszczu wisceralnego, który odgrywa kluczową rolę w insulinooporności i zaburzeniach metabolicznych (Wajchenberg 2000, Greenfield i wsp. 2002).

3.2.3. Standaryzowany wysiłek fizyczny

Standaryzowany wysiłek fizyczny wykonywano na czczo w godzinach rannych między 7:30 a 9:30, po ostatnim posiłku spożytym przed godziną 18:00 w dniu poprzedzającym badanie (z uwzględnieniem zaleceń dietetycznych ograniczających spożycie tłuszczów nasyconych i cukrów prostych). Próbę wysiłkową wykonywano, w obecności lekarza, po ocenie spoczynkowego EKG i ciśnienia tętniczego, wywiadzie i wykluczeniu przeciwwskazań.

Przystąpienie do 30-minutowego wysiłku fizycznego poprzedzano instrukcją o natychmiastowym zgłoszeniu dolegliwości pojawiających się w trakcie wykonywania próby wysiłkowej oraz informacją o możliwości zrezygnowania z badań w trakcie wykonywania próby. Przed rozpoczęciem próby wysiłkowej obliczano przewidywane maksymalne zużycie tlenu (VO_{2max}) indywidualnie dla każdej badanej. Do obliczeń stosowano wzór Wassermana opracowany dla kobiet starszych ćwiczących na cykloergometrze, nieuprawiających sportu wyczerpująco (Wasserman i wsp. 2005). Obliczenia wykonywano według następującej procedury:

Etap 1

Obliczenie współczynnika dla ćwiczeń na cykloergometrze (Cf):

$$Cf = 22,78 - 0,17 \times \text{wiek (lata)}.$$

Etap 2

Obliczenie przewidywanej (prawidłowej) masy ciała (W_p):

$$W_p = 0,65 \times H - 42,8,$$

gdzie: H – wysokość ciała w cm.

Etap 3a

Jeżeli rzeczywista masa ciała (W) badanej była równa masie przewidywanej ($W = W_p$), to:

$$VO_{2max} \text{ (ml/min)} = (W + 43) \times Cf.$$

Etap 3b

Jeżeli rzeczywista masa ciała badanej była niższa od masy przewidywanej ($W < W_p$), to:

$$VO_{2max} \text{ (ml/min)} = [(W + W_p + 86) / 2] \times Cf.$$

Etap 3c

Jeżeli rzeczywista masa ciała badanej była wyższa od masy przewidywanej ($W > W_p$), to:

$$VO_{2max} \text{ (ml/min)} = [(W_p + 0,43) \times Cf] + 6 \times (W - W_p).$$

30-minutowy standaryzowany wysiłek fizyczny przeprowadzano na cykloergometrze Corival V2 (Lode BV, NL) z rytmem pedałowania 50–55 obrotów/min i oporem ustawionym na takim poziomie, aby wysiłkowe pochłanianie tlenu nie przekraczało 50% przewidywanego VO_{2max} . Wysiłkowe pochłanianie tlenu w czasie jazdy na cykloergometrze monitorowano metodą kalorymetrii pośredniej przy współczynniku oddechowym ($RER = VCO_2/VO_2$) wynoszącym 0,7–0,75 (Wasserman i wsp. 1997). Do monitorowania wysiłku w trakcie próby użyto spirometru CPFS/DTM USB z komputerowym programem analizy danych Breeze Siute 6.2 ATS/ERS z opcją VO 2000 (Medical Graphics Corp., St. Paul, MN, USA).

Przed wykonaniem próby wysiłkowej, bezpośrednio po jej zakończeniu oraz 6 godzin po jej wykonaniu pobierano krew w celu oznaczenia wskaźników stresu oksydacyjnego.

3.2.4. Ocena stresu oksydacyjnego

3.2.4.1. Oznaczanie wskaźnika peroksydacji lipidów metodą spektrofлуorymetryczną

Materiałem badawczym była surowica uzyskana z krwi pobranej bez koagulantów. Surowicę przechowywano i transportowano w temperaturze -70°C . Metodę oznaczania oparto na reakcji produktów peroksydacji lipidów, głównie dialdehydu malonowego (MDA), z kwasem tiobarbiturowym (TBA). Reakcja ta

prowadzi do powstania barwnego adduktu, który za pomocą kwasu fosforowolframowego można przekształcić w związek fluorescencyjny i oznaczać fluorymetrycznie według procedury Yagi (1987). Aby zmniejszyć możliwość wystąpienia błędów wynikających z faktu, że poza MDA z kwasem tiobarbiturowym reagują również inne substancje, szczególnie kwas sjałowy oraz produkty peroksydacji lipidów powstające podczas ogrzewania próbki, metodę udoskonalono zgodnie z propozycjami Jentzscha i wsp. (1996) oraz Lapenna i wsp. (2001). Oznaczanie prowadzono w obecności 3,5-diizobutylo-4-hydroksytoluenu (BHT), co zapobiega utlenianiu lipidów w trakcie ogrzewania próbki (Jentzsch i wsp. 1996) oraz w obecności siarcznanu sodu i wersenianu disodowego, które obniżają reaktywność kwasu sjałowego z TBA (Lapenna i wsp. 2001). Próbkę surowicy o objętości 0,1 cm³ dodawano do 4 cm³ roztworu 0,083-molowego H₂SO₄. Następnie mieszaninę inkubowano 5 minut w temperaturze pokojowej, wirowano 5 minut w wirówce MPW 315 przy szybkości 10 000 obrotów/min i odrzucano supernatant. Do osadu dodawano 2 cm³ opisanego wyżej roztworu H₂SO₄ i 0,3 cm³ 10% roztworu kwasu fosforowolframowego. Po wymieszaniu roztwór ponownie wirowano przy szybkości 10 000 obrotów/min. Po odrzuceniu supernatantu osad zawieszano w 4 cm³ wody destylowanej i dodawano 1 cm³ 0,67% roztworu TBA w lodowatym kwasie octowym zawierającym 5 μmol/dm³ BHT, 100 mmol/dm³ siarcznanu sodu i 2,5 mmol/dm³ wersenianu disodowego. Mieszaninę ogrzewano w temperaturze 95°C przez 1 godzinę. Po ochłodzeniu ekstrahowano różowy produkt reakcji za pomocą 5 cm³ *n*-butanolu. Fluorescencję mierzono za pomocą spektrofлуorymetru Perkin-Elmer LS55 przy fali wzbudzenia $\lambda = 515$ nm i fali emisji $\lambda = 555$ nm.

Ze względu na możliwość reakcji TBA z kilkoma innymi poza MDA substancjami obecnymi w surowicy (Jentzsch i wsp. 1996, Lapenna i wsp. 2001) wyniki oznaczeń podawano jako TBARS (stężenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym). Stężenie TBARS wyrażono w μmol/dm³ MDA na podstawie krzywej wzorcowej, do której przygotowania użyto MDA uzyskany w wyniku kwaśnej hydrolizy 1,1,3,3-tetrametoksypropanu (Rice-Evans i wsp. 1991).

3.2.4.2. Oznaczanie całkowitej aktywności antyoksydacyjnej surowicy (TAS)

Aktywność antyoksydacyjną surowicy mierzono za pomocą metody Koracevica i wsp. (2001). W metodzie tej wykorzystuje się reakcję oksydacyjnej degradacji benzoesanu sodu powodowanej przez rodniki hydroksylowe. Są one generowane w mieszaninie soli żelaza (II), EDTA (wersenianu disodowego) i nadtlenu wodoru. Produkty degradacji benzoesanu są substancjami, które reagują z kwasem tiobarbiturowym, dając barwne produkty, i dlatego mogą być oznaczane kolorymetrycznie. Jeżeli do mieszaniny reakcyjnej zostanie dodany antyoksydant (np. obecny w surowicy), wydajność degradacji benzoesanu obniży

się i tym samym powstanie mniej związków tworzących z kwasem tiobarbiturowym barwne produkty. Antyoksydacyjne działanie surowicy porównuje się ze wzorcowym antyoksydantem, którym w tej pracy był kwas moczowy.

Oznaczanie każdej próbki wykonywano w sześciu probówkach: S – próba z surowicą, S_0 – próba odnośnikowa, w której reakcja degradacji benzoesanu zablokowana jest kwasem octowym, K – próba bez surowicy, K_0 – próba odnośnikowa bez surowicy z dodatkiem kwasu octowego, KM – próba wzorcowa zawierająca kwas moczowy, KM_0 – próba wzorcowa z kwasem octowym.

Do probówek dodawano (w cm^3):

	S	S_0	K	K_0	KM	KM_0
Surowica	0,01	0,01	–	–	–	–
Kwas moczowy 1 mmol/dm ³ *	–	–	–	–	0,01	0,01
Benzoesan 10 mmol/dm ³	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Bufor**	0,49	0,49	0,50	0,50	0,49	0,49
Kwas octowy 20%	–	1,00	–	1,00	–	1,00
Fe-EDTA***	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
H ₂ O ₂ 10 mmol/dm ³	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Inkubacja przez 60 minut w temperaturze 37°C						
Kwas octowy 20%	1,00	–	1,00	–	1,00	–
TBA 0,8% w NaOH 50 mmol/dm ³	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Inkubacja w czasie 10 minut w temperaturze 100°C, natychmiastowe ochłodzenie w łaźni wodno-lodowej, pomiar A_{532} wobec wody destylowanej						

* kwas moczowy rozpuszczony w roztworze NaOH 5 mmol/dm³

** bufor fosforanowy pH 7,4 100 mmol/dm³

*** świeżo przygotowana mieszanina $\text{Fe}(\text{NH}_4)\text{SO}_4$ 2 mmol/dm³ + EDTA 2 mmol/dm³ w stosunku 1:1

Aktywność antyoksydacyjną obliczano zgodnie z poniższym równaniem i wyrażano jako stężenie kwasu moczowego:

$$\text{TAS (mmol/dm}^3\text{)} = C_{\text{KM}} \times (\text{absorbancja kontroli} - \text{absorbancja próbki}) / (\text{absorbancja kontroli} - \text{absorbancja kwasu moczowego}),$$

gdzie:

C_{KM} – stężenie kwasu moczowego (mmol/dm³),

absorbancja kontroli = absorbancja K – absorbancja K_0 ,

absorbancja próbki = absorbancja S – absorbancja S_0 ,

absorbancja kwasu moczowego = absorbancja KM – absorbancja KM_0 .

3.2.4.3. Ocena powysiłkowego przyrostu wskaźnika peroksydacji lipidów

Obliczano procentowy przyrost wskaźnika peroksydacji lipidów (Δ TBARS) bezpośrednio po wysiłku oraz po 6 godzinach od jego zakończenia, co dawało informację o rzeczywistym nasileniu peroksydacji lipidów i umożliwiło ocenę jej dynamiki w aspekcie fenotypów otyłości i genotypów receptora β_3 -adrenergicznego.

Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku (%) = [(TBARS bezpośrednio po wysiłku – TBARS przed wysiłkiem) : TBARS przed wysiłkiem] $\times$ 100%,

Δ TBARS 6 godzin po wysiłku (%) = [TBARS 6 godzin po wysiłku – TBARS przed wysiłkiem] : TBARS przed wysiłkiem $\times$ 100%.

3.2.5. Badania biochemiczne i hormonalne

3.2.5.1. Laboratoryjne badania biochemiczne

Próbki krwi do badań biochemicznych pobierano rano na czczo, po co najmniej 12 godzinach od ostatniego posiłku, z żyły łokciowej. Stężenie w surowicy glukozy oraz stężenie triacylogliceroli (TG), cholesterolu całkowitego (TC), frakcji HDL-cholesterolu oznaczano metodami enzymatycznymi z zastosowaniem zestawów komercyjnych (Olympus Au 560; bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Stężenie frakcji LDL-cholesterolu wyliczano ze wzoru Friedewalda (Friedewald i wsp. 1972):

$$\text{LDL} = \text{TC} - \text{HDL} - (\text{TG} : 5).$$

Wyliczano wskaźnik aterosogenności TG/HDL-cholesterolu (Drzewoski 2005). Prawidłowe wartości stężeń w surowicy krwi badanych parametrów były następujące:

- cholesterol całkowity < 200 mg/dl,
- cholesterol HDL > 50 mg/dl,
- cholesterol LDL < 135 mg/dl,
- triacyloglicerole < 150 mg/dl,
- glukoza $\leq$ 100 mg/dl.

3.2.5.2. Badania hormonalne

Stężenie insuliny w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym przy użyciu metody chemiluminescencji, zestawami IRMA firmy DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). Zakres norm dla insuliny (μ IU/ml) = 6,0–27,0.

Oznaczenie stężenia estradiolu (E_2) i folikulostymuliny (FSH) (w celu potwierdzenia okresu pomenopauzalnego) wykonano radioimmunologiczną metodą RIA (*Radioimmuno-Assay*) przy użyciu komercyjnych zestawów odczynników (DPC Diagnostic, USA) w atestowanym Laboratorium Naukowym Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu. Stężenie FSH oznaczano zestawem Immulite 2000-FSH (DPC, USA); norma dla kobiet pomenopauzalnych 21,7–153,0 (mIU/ml). Stężenie E_2 oznaczano zestawem 2000-Estradiol (DPC, USA); norma dla kobiet pomenopauzalnych 0,0–30,0 (pg/ml). Wykorzystując stężenie insuliny oraz stężenie glukozy na czczo, dla każdej z kobiet wyliczano wskaźnik insulinooporności HOMA według wzoru (Matthews i wsp. 1985):

$$\text{HOMA} = \text{stężenie insuliny na czczo } (\mu\text{IU/ml}) \times \\ \times \text{stężenie glukozy na czczo (mg/dl)} / 22,5.$$

3.2.6. Badania genetyczne

Krew do badania genetycznego (1 ml) pobierano z żyły obwodowej w obecności antykoagulantu EDTA (*Ethylenodiamine Tetraacetic Acid Disodium Salt*) i przechowywano w temperaturze -20°C .

Genomowe DNA izolowano z leukocytów krwi obwodowej metodami standardowymi (metoda kolumnkowa). Badano polimorfizm W64R genu *ADRB3* (receptora adrenergicznego). Do oznaczenia polimorfizmu użyto metody łańcuchowej reakcji polimerazy PCR (*Polymerase Chain Reaction*) oraz minisekwencjonowania (SNaPshot Kit firmy Applied Biosystems) (Tully i wsp. 1996, Syvänen 1999).

W pierwszym etapie amplifikowano fragment genu o wielkości 367 par zasad. Do amplifikacji użyto zestawu PCR Core Kit firmy QIAGEN oraz następującej sekwencji starterów:

- Fw: 5'-TTCCTTCTTTCCCTACCGCCC-3',
- Rv: 5'-GCAGCCAGTGGCGCCCAACGG-3'.

Reakcję amplifikacji przeprowadzono w następujących warunkach:

- denaturacja początkowa w 95°C przez 3 minuty,
- 35 cykli:
 - denaturacja w temperaturze 95°C przez 30 sekund,
 - przyłączanie w temperaturze 60°C przez 45 sekund,
 - wydłużanie w temperaturze 72°C przez 30 sekund,
- wydłużanie końcowe w temperaturze 72°C przez 10 minut.

Produkt PCR był oczyszczany z wolnych nukleotydów oraz oligonukleotydów przy użyciu enzymów EXO I i SAP (firmy Fermentas). Następnie w ramach minisekwencjonowania prowadzono reakcję PCR w obecności startera:

5'-ATGGTCTGGAGTCTCGGAGTCC-3' (tak zaprojektowanego, by kończył się jedną parą zasad przed miejscem polimorficznym) oraz znakowanych fluorescencyjnie dideoksynukleotydów. W wyniku reakcji powstawał produkt o jeden nukleotyd dłuższy od startera znakowany odpowiednim fluoroforem. Rozdział produktów prowadzono w elektroforezie kapilarnej przy użyciu Analizatora ABI 310 (Applied Biosystems). Do określenia wielkości produktów reakcji użyto programu GeneScan ver. 3.1.2 (Applied Biosystems). Metoda została opracowana w Pracowni Endokrynologii Molekularnej Katedry Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu.

W kolejnym etapie sprawdzano zgodność częstości występowania polimorfizmu W64R z prawem Hardy'ego-Weinberga (H-W) w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych (patrz rozdział 3.3.2) w aspekcie wydzielonych fenotypów otyłości.

3.3. Analiza statystyczna

Analizy statystycznej otrzymanych wyników dokonano za pomocą programu SigmaStat ver. 3.5 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA). Wyniki uznawano za istotne dla poziomu istotności $p < 0,05$.

3.3.1. Porównanie grup zależnych i niezależnych

Porównywanie dwóch grup niezależnych. Normalność rozkładu analizowanych wyników badano testem Kolmogorowa-Smirnowa. Jeśli próby miały rozkład normalny, to do oceny poziomu istotności między średnimi w porównywanych grupach stosowano testy parametryczne. Do porównania dwóch grup wykorzystywano test *t*-Studenta poprzedzony analizą jednorodności wariancji w grupach. Jeśli struktura danych nie spełniała założenia normalności rozkładów lub wariancje w grupach nie były jednorodne, wówczas do porównania dwóch grup stosowano test *U* Manna-Whitneya. Do porównania istotności różnic w częstości występowania czynników ryzyka chorób układu krążenia w zależności od genotypu zastosowano test nieparametryczny *U* Manna-Whitneya.

Porównywanie dwóch grup zależnych. Do porównania dwóch grup zależnych, między innymi do oceny dynamiki zmian przyrostu wskaźników stresu oksydacyjnego w poszczególnych fenotypach otyłości stosowano test *t*-Studenta dla grup zależnych.

Porównywanie więcej niż dwóch grup. Do porównania więcej niż dwóch grup stosowano jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA) poprzedzoną testem jednorodności wariancji. Gdy wynik analizy wariancji był istotny (hipoteza o braku różnic w średnich między grupami była odrzucona, $p < 0,05$), wówczas badano istotności różnic między grupami metodą Dunna dla grup różniących się

licznością. W przypadku braku spełnienia warunku założenia normalności rozkładów porównanie więcej niż dwóch grup wykonywano za pomocą nieparametrycznego testu porównania median Kruskala-Wallisa. I w tym przypadku porównanie wielokrotne między grupami było wykonane metodą Dunna.

Analiza korelacji. Analizę zależności między badanymi wielkościami wykonywano dwuetapowo. W etapie pierwszym zależności analizowano za pomocą regresji liniowej Pearsona. Do drugiego etapu analizy wybierano te wielkości, które w analizie regresji liniowej uzyskały współczynnik korelacji $r < 0,1$. W etapie drugim zależności między badanymi parametrami analizowano metodą regresji wieloczynnikowej (wielokrotnej) (Stanisz 2005).

3.3.2. Prawo Hardy’ego-Weinberga

Prawo Hardy’ego-Weinberga (H-W) opisuje częstość występowania alleli ($p + q = 1$; p, q – częstości występowania alleli) oraz genotypów w statystycznie przeciętnej populacji. Jeżeli rozkład badanych alleli jest zgodny z prawem H-W, świadczy to o tym, że występujące allele nie wpływają na badaną cechę (rozkład jest w pełni przypadkowy). W przypadku gdy reguła zgodności z prawem H-W zostanie zaprzeczona, oznacza to, że układ alleli ma wpływ na badaną cechę w populacji (Connor i Ferguson-Smith 1998, Winter i wsp. 2004). Potwierdzenie bądź zaprzeczenie zgodności rozkładu genotypów w badanej populacji z teoretyczną (zgodną z prawem Hardy’ego-Weinberga) liczebnością homozygoty dominującej oraz recesywnej i heterozygoty oceniano testem χ^2 dla $p \leq 0,05$.

4

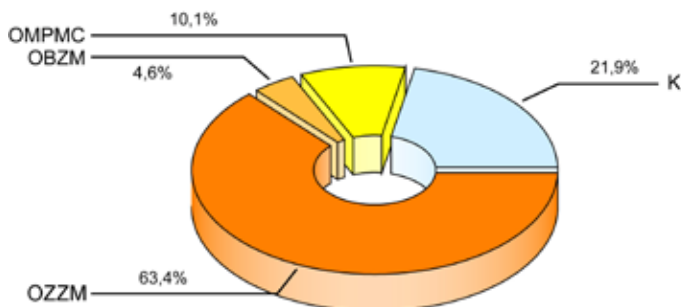
Wyniki badań

4.1. Częstość występowania fenotypów otyłości oraz ich charakterystyka kliniczna w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych

4.1.1. Częstość występowania poszczególnych fenotypów otyłości

W objętej badaniami grupie kobiet pomenopauzalnych w wieku od 50 do 60 lat wydzieliłam 4 podgrupy, uwzględniając parametry kliniczne charakterystyczne dla poszczególnych fenotypów otyłości. W powyższym podziale w grupie kobiet otyłych uwzględniłam również kobiety z nadwagą. Szczegółowe kryteria uwzględniające kwalifikacje kobiet do określonego fenotypu otyłości przedstawiłam w rozdziale 3.1.3.

Grupę kontrolną (K) stanowiły kobiety o prawidłowym indeksie masy ciała ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) i obwodzie talii $< 80 \text{ cm}$ ($n = 67$). Kobiety z prawidłowym indeksem masy ciała, lecz obwodem talii $\geq 80 \text{ cm}$ określono jako grupę z otyłością metaboliczną o prawidłowej masie ciała (OMPMC) ($n = 31$). W grupie kobiet



RYCINA 4. Charakterystyka badanej grupy kobiet pomenopauzalnych w zależności od fenotypu otyłości

o indeksie masy ciała BMI ≥ 25 kg/m² wyodrębniono dwie grupy, tj. o obwodzie talii < 80 cm określaną jako otyłość bez zaburzeń metabolicznych (OBZM) (n = 14) oraz grupę z otyłością z zaburzeniami metabolicznymi (OZZM) (n = 194) przy obwodzie talii ≥ 80 cm. Jak wynika z ryciny 4, w badanej grupie dominowały kobiety z fenotypami otyłości predysponującymi do zwiększonego ryzyka chorób metabolicznych (73,5%). Były to kobiety z fenotypami OZZM oraz OMPMC. Najliczniej reprezentowany był fenotyp OZZM (63,4%). Najmniej licznie w grupie kobiet pomenopauzalnych wystąpił fenotyp OBZM (4,6%).

4.1.2. Charakterystyka kliniczna w aspekcie fenotypów otyłości

W tabelach 6a–11a podałam wartości średnie parametrów $\pm$ odchylenie standardowe (SD) w wydzielonych fenotypach otyłości i grupie K. W tabelach 6b–11b zamieściłam ocenę statystyczną różnic między średnimi wartościami wybranych parametrów wydzielonych fenotypów otyłości i grupy K, przyjmując różnice statystycznie istotne na poziomie $p < 0,05$ (*).

TABELA 6a. Charakterystyka kliniczna badanej grupy w zależności od fenotypu otyłości

Charakterystyka kliniczna	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
Wiek (lata)	54,5 $\pm$ 2,9	55,3 $\pm$ 2,3	55,5 $\pm$ 2,5	55,8 $\pm$ 2,8
P.M. (rok życia)	13,7 $\pm$ 1,7	13,7 $\pm$ 1,9	12,9 $\pm$ 1,0	13,5 $\pm$ 1,5
O.M. (rok życia)	48,9 $\pm$ 0,9	48,2 $\pm$ 0,6	50,4 $\pm$ 3,2	50,5 $\pm$ 3,0
Czas od O.M. (lata)	6,4 $\pm$ 2,9	7,1 $\pm$ 2,6	5,1 $\pm$ 4,7	5,6 $\pm$ 4,9
Liczba porodów	1,4 $\pm$ 1,0	1,5 $\pm$ 1,0	1,6 $\pm$ 1,3	1,6 $\pm$ 1,0

TABELA 6b. Istotność statystyczna różnic parametrów klinicznych między wydzielonymi fenotypami otyłości

Charakterystyka kliniczna	K vs OMPMC	K vs OBZM	K vs OZZM	OMPMC vs OBZM	OMPMC vs OZZM	OBZM vs OZZM
Wiek (lata)	0,137	0,193	< 0,001*	0,883	0,243	0,607
P.M. (rok życia)	0,972	< 0,044*	0,529	< 0,029*	0,612	< 0,023*
O.M. (rok życia)	0,316	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	0,955
Czas od O.M. (lata)	0,161	0,114	< 0,012*	< 0,048*	< 0,001*	0,484
Liczba porodów	0,592	0,431	0,335	< 0,029*	0,900	0,659

P.M. – pierwsza miesiączka

O.M. – ostatnia miesiączka

W tabeli 6a przedstawiłam charakterystykę kliniczną grupy w aspekcie poszczególnych fenotypów otyłości na tle grupy K. W charakterystyce uwzględniłam średnią wieku, wiek pojawienia się pierwszej i ostatniej miesiączki oraz okres, który upłynął od ostatniej miesiączki, a także liczbę porodów.

W tabeli 6b zamieściłam wyniki analizy statystycznej, oceniającej istotność różnic między średnimi wartościami parametrów klinicznych w aspekcie wydzielonych fenotypów.

Najniższą średnią wieku (w latach) obserwowałam w grupie K ($54,5 \pm 2,9$), a najwyższą dla fenotypu OZZM ($55,8 \pm 2,8$). Różnica ta była statystycznie istotna na poziomie $p < 0,001$, lecz nie ma ona istotnego znaczenia klinicznego. Różnice między średnimi arytmetycznymi wieku dla pozostałych fenotypów otyłości nie były statystycznie istotne.

W ocenianej przeze mnie grupie kobiet pomenopauzalnych w obu grupach kobiet otyłych, tzn. OZZM oraz OBZM, okres tzw. okna estrogenowego (czas między pierwszą i ostatnią miesiączką) był dłuższy w porównaniu z fenotypem OMPMC oraz grupą K, co może sugerować istotny wpływ estrogenów na kumulację tkanki tłuszczowej.

Najwyższą średnią dotyczącą liczby lat, które upłynęły od ostatniej miesiączki, zaobserwowałam u kobiet z fenotypem OMPMC ($7,1 \pm 2,6$), natomiast najniższą wartość dla fenotypu OBZM ($5,1 \pm 4,7$). Statystycznie istotne ($p < 0,05$) w porównaniu z grupą K były te różnice dla fenotypu OZZM. Między poszczególnymi fenotypami różnica statystycznie istotna wystąpiła między fenotypami OMPMC i OZZM, a także między fenotypami OMPMC i OBZM. Pomimo stwierdzonych nieznaczących różnic w omawianej charakterystyce ocenianych grup, ich znaczenie wydaje się mało istotne klinicznie.

W tabelach 7a i 7b przedstawiłam odpowiednio charakterystykę antropometryczną w aspekcie fenotypów otyłości badanej grupy kobiet pomenopauzalnych oraz ocenę istotności statystycznej różnic tych parametrów między poszczególnymi fenotypami.

Analiza wybranych parametrów antropometrycznych w badanych fenotypach wykazała typowe różnice, tj. BMI, obwodu talii oraz WHR. Najwyższe wartości średnich w zakresie masy ciała, BMI, obwodu talii, obwodu bioder, WHR wykazałam dla fenotypu OZZM, najniższe w grupie K.

Najniższe wartości ciśnienia tętniczego obserwowałam w grupie K oraz fenotypie OBZM, natomiast najwyższe w kolejności dla OMPMC oraz OZZM. Wykazałam różnice statystycznie istotne między omawianymi wielkościami dla grupy K i fenotypu OMPMC oraz OZZM na poziomie $p < 0,001$ do $p < 0,015$. W przypadku otyłości bez zaburzeń metabolicznych stwierdziłam różnice statystycznie istotne jedynie dla masy ciała, BMI, obwodu bioder w porównaniu z grupą K.

TABELA 7a. Charakterystyka antropometryczna badanej grupy w zależności od fenotypu otyłości

Parametr	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
Masa ciała (kg)	57,2 ± 4,1	62,9 ± 4,5	66,5 ± 7,9	76,3 ± 9,4
BMI (kg/m ²)	21,9 ± 1,6	23,9 ± 0,9	26,8 ± 2,4	30,0 ± 3,7
Obwód talii (cm)	73,7 ± 3,7	82,8 ± 2,7	76,6 ± 3,7	93,9 ± 9,2
Obwód bioder (cm)	96,6 ± 4,4	100,7 ± 4,7	102,1 ± 4,8	110,0 ± 8,4
WHR	0,76 ± 0,04	0,82 ± 0,05	0,75 ± 0,05	0,86 ± 0,07
R _s (mmHg)	125 ± 12	132 ± 15	128 ± 16	130 ± 16
R _r (mmHg)	80 ± 7	85 ± 10	82 ± 8	84 ± 9

TABELA 7b. Istotność statystyczna różnic parametrów antropometrycznych między wydzielonymi fenotypami otyłości

Parametr	K vs OMPMC	K vs OBZM	K vs OZZM	OMPMC vs OBZM	OMPMC vs OZZM	OBZM vs OZZM
Masa ciała (kg)	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	0,219	< 0,001*	< 0,001*
BMI (kg/m ²)	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
Obwód talii (cm)	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
Obwód bioder (cm)	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	0,362	< 0,001*	< 0,001*
WHR	< 0,001*	0,585	< 0,001*	< 0,001*	< 0,007*	< 0,001*
R _s (mmHg)	< 0,015*	0,426	< 0,020*	0,422	0,515	0,652
R _r (mmHg)	< 0,005*	0,397	< 0,001*	0,329	0,572	0,420

WHR (*Waist to Hip Ratio*) – iloraz obwód talii (cm)/obwód bioder (cm)

R_s – ciśnienie tętnicze skurczowe

R_r – ciśnienie tętnicze rozkurczowe

W tabeli 8a przedstawiłam charakterystykę hormonalną uwzględniającą fenotyp otyłości oraz odpowiednio w tabeli 8b wyniki analizy statystycznej.

Najniższą wartość poziomu hormonu folikulotropowego (FSH) wykazałam dla fenotypu OZZM (73 ± 26). Wartość ta była statystycznie niższa w porównaniu z grupą K przy $p < 0,002$, fenotypem OBZM ($p < 0,01$) oraz fenotypem OMPMC ($p < 0,01$). Różnice między średnimi poziomami FSH dla pozostałych fenotypów otyłości nie były statystycznie istotne.

Najwyższą wartość stężenia estradiolu (E₂) obserwowałam w grupie K (9,8 ± 4,5), natomiast najniższą dla fenotypu OMPMC (8,0 ± 1,6). Między poszczególnymi fenotypami różnice te jednak nie były statystycznie istotne.

TABELA 8a. Charakterystyka hormonalna badanej grupy w zależności od fenotypu otyłości

Hormon	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
FSH (mIU/ml)	84 ± 28	88 ± 29	88 ± 5	73 ± 26
E ₂ (pg/ml)	9,8 ± 4,5	8,0 ± 1,6	8,4 ± 2,6	9,2 ± 3,0

TABELA 8b. Istotność statystyczna różnic stężenia hormonu folikulotropowego oraz estradiolu między wydzielonymi fenotypami otyłości

Hormon	K vs OMPMC	K vs OBZM	K vs OZZM	OMPMC vs OBZM	OMPMC vs OZZM	OBZM vs OZZM
FSH (mIU/ml)	0,710	0,595	0,002*	0,991	0,011*	0,010*
E ₂ (pg/ml)	0,070	0,362	0,620	0,902	0,055	0,416

FSH – hormon folikulotropowy

E₂ – estradiol

Stwierdzone nieistotne statystycznie różnice dla stężenia hormonu folikulotropowego i estradiolu w wydzielonych fenotypach otyłości świadczą, że oceniana populacja była homogenna i wszystkie kobiety spełniały kryteria świadczące o okresie pomenopauzalnym.

4.1.3. Zawartość i dystrybucja tkanki tłuszczowej w poszczególnych fenotypach otyłości

Analizę dystrybucji tkanki tłuszczowej na podstawie wartości obwodu talii, obwodu bioder oraz wskaźnika talia/biodro (tab. 7a, 7b) poszerzyłam o badania densytometryczne przy zastosowaniu metody DEXA, które pozwoliły na określenie całkowitej zawartości tkanki tłuszczowej (TF w kg) oraz jej zawartości procentowej (TF w %), jak również udziału depozytu tłuszczu brzuszego (depozyt A w kg) i jego procentowego udziału w całkowitej masie tłuszczowej (depozyt A w %). Ponadto oznaczono depozyt gynoidalny tkanki tłuszczowej (depozyt G w kg) oraz jego zawartość procentową (depozyt G w %). Obliczyłam także wskaźnik depozytów (A/G), określany jako iloraz depozytu brzuszego (A) i gynoidalnego (G), zarówno w kg, jak i w procentach. Wyniki przedstawiłam w tabeli 9a.

Ocenę istotności statystycznej różnic w wielkościach charakteryzujących zawartość i dystrybucję tkanki tłuszczowej między wydzielonymi fenotypami przedstawiłam w tabeli 9b.

TABELA 9a. Zawartość i dystrybucja tkanki tłuszczowej w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych w zależności od fenotypu otyłości

Parametr	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TF (kg)	17,8 ± 3,2	21,4 ± 2,8	23,0 ± 4,1	29,9 ± 6,2
TF (%)	31,4 ± 4,6	34,7 ± 3,0	35,6 ± 2,9	39,8 ± 4,0
Dep A (kg)	1,4 ± 0,9	1,9 ± 0,7	1,7 ± 0,6	2,9 ± 1,1
Dep A (%)	26,2 ± 6,7	33,5 ± 4,2	30,7 ± 7,0	39,5 ± 6,2
Dep G (kg)	5,0 ± 1,2	5,4 ± 1,2	6,4 ± 1,1	7,4 ± 1,8
Dep G (%)	36,2 ± 5,9	37,4 ± 4,1	40,5 ± 3,7	41,5 ± 4,6
A/G (kg/kg)	0,31 ± 0,39	0,40 ± 0,42	0,26 ± 0,08	0,42 ± 0,24
A/G (%/%)	0,72 ± 0,19	0,90 ± 0,13	0,76 ± 0,16	0,96 ± 0,17

TABELA 9b. Istotność statystyczna różnic zawartości i dystrybucji tkanki tłuszczowej między wydzielonymi fenotypami otyłości

Parametr	K vs OMPMC	K vs OBZM	K vs OZZM	OMPMC vs OBZM	OMPMC vs OZZM	OBZM vs OZZM
TF (kg)	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	0,132	< 0,001*	< 0,001*
TF (%)	< 0,001*	< 0,002*	< 0,001*	0,356	< 0,001*	< 0,001*
Dep A (kg)	< 0,001*	< 0,016*	< 0,001*	0,181	< 0,001*	< 0,001*
Dep A (%)	< 0,001*	< 0,027*	< 0,001*	0,111	< 0,001*	< 0,001*
Dep G (kg)	0,291	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,023*
Dep G (%)	0,411	< 0,011*	< 0,001*	< 0,02*	< 0,001*	0,398
A/G (kg/kg)	< 0,001*	0,587	< 0,001*	< 0,04*	< 0,015*	< 0,015*
A/G (%/%)	< 0,001*	0,511	< 0,001*	< 0,003*	0,074	< 0,001*

TF – całkowita zawartość tkanki tłuszczowej

Dep A – depozyt tłuszczu brzuszego

Dep G – depozyt gynoidalny tłuszczu

A/G – wskaźnik depozytów

Najwyższe wartości średnie w zakresie omawianych parametrów związanych z masą i dystrybucją tkanki tłuszczowej wykazałam dla fenotypu OZZM. Były one znacząco wyższe ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną. Istotne statystycznie różnice ($p < 0,001$) stwierdziłam również między fenotypem OZZM w porównaniu z fenotypami OMPMC i OBZM w zakresie wartości całkowitej masy tłuszczowej (TF) oraz depozytu tłuszczu brzuszego (dep A).

W przypadku fenotypu OMPMC wielkości te również były wyższe w porównaniu z grupą K, statystycznie istotne ($p < 0,001$) dla TF i depozytu tłuszczu

brzusznego. Różnice w wielkościach depozytów tłuszczowych były także statystycznie istotne ($p < 0,05$) między fenotypem OBZM w porównaniu z grupą K.

Największą wartość ilorazu depozytów A/G (w kg i %) wykazałam dla fenotypów OZZM i OMPMC. Różnice te były istotne statystycznie ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą K i fenotypem OBZM. Wykazałam także podobne zależności dla fenotypu OMPMC w porównaniu z fenotypem OBZM ($p < 0,003$) oraz grupą K ($p < 0,001$).

4.1.4. Charakterystyka biochemiczna w zależności od fenotypu otyłości

W tabelach 10a i 11a przedstawiłam wartości wybranych wskaźników biochemicznych w wydzielonych grupach kobiet. Analizę statystyczną uzyskanych wyników przedstawiłam odpowiednio w tabelach 10b i 11b.

Fenotyp OZZM charakteryzowały najwyższe wartości w zakresie stężenia TG, wskaźnika aterogenności (TG/HDL) oraz najniższe wartości stężenia HDL-cholesterolu w porównaniu z pozostałymi fenotypami i grupą K. Wartości te różniły się statystycznie istotnie ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą K, podobnie

TABELA 10a. Parametry gospodarki lipidowej w zależności od fenotypu otyłości

Parametr	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TC (mg/dl)	196 ± 22	202 ± 23	203 ± 24	196 ± 32
HDL-cholesterol (mg/dl)	81 ± 19	71 ± 16	71 ± 15	67 ± 16
LDL-cholesterol (mg/dl)	147 ± 23	161 ± 25	150 ± 26	153 ± 37
TG (mg/dl)	85 ± 33	106 ± 36	108 ± 40	118 ± 46
TG/HDL	1,14 ± 0,64	1,62 ± 0,76	1,7 ± 1,1	1,92 ± 1,12

TABELA 10b. Istotność statystyczna różnic parametrów gospodarki lipidowej między wydzielonymi fenotypami otyłości

Parametr	K vs OMPMC	K vs OBZM	K vs OZZM	OMPMC vs OBZM	OMPMC vs OZZM	OBZM vs OZZM
TC (mg/dl)	0,118	0,466	0,535	0,725	0,199	0,265
HDL-cholesterol (mg/dl)	< 0,014*	0,072	< 0,001*	0,999	0,162	0,245
LDL-cholesterol (mg/dl)	< 0,008*	0,564	0,214	0,184	0,247	0,766
TG (mg/dl)	< 0,005*	< 0,025*	< 0,001*	0,868	0,168	0,429
TG/HDL	< 0,001*	0,065	< 0,001*	0,787	0,221	0,321

dla fenotypu OMPMC w zakresie stężenia TG i wskaźnika TG/HDL odpowiednio na poziomie $p < 0,005$ oraz $p < 0,001$. Jakkolwiek dla fenotypu OMPMC wykazałam również statystycznie istotne różnice w zakresie HDL- i LDL-cholesterolu w porównaniu z grupą K, to jednak ich poziom istotności był niższy ($p < 0,014$; $p < 0,008$). Dla wskaźnika TG/HDL najwyższą wartość stwierdziłam dla otyłości z zaburzeniami metabolicznymi. Była ona statystycznie istotnie wyższa w stosunku do grupy K przy $p < 0,001$, podobnie jak w przypadku fenotypu OMPMC. W przypadku fenotypu OBZM wskaźnik TG/HDL w odniesieniu do grupy K był wyższy, lecz różnica była nieistotna statystycznie.

Ocenę gospodarki węglowodanowej w badanych fenotypach otyłości i grupie K oraz analizę statystyczną wyników przedstawiłam w tabelach 11a i 11b.

TABELA 11a. Parametry gospodarki węglowodanowej w zależności od fenotypu otyłości

Parametr	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
Glukoza na czczo (mg/dl)	84 ± 8	86 ± 9	82 ± 5	91 ± 11
Insulina (μIU/l)	4,9 ± 1,6	6,3 ± 3,0	5,2 ± 2,6	8,1 ± 4,5
HOMA	1,0 ± 0,4	1,4 ± 0,7	1,1 ± 0,5	1,9 ± 1,2

TABELA 11b. Istotność statystyczna różnic parametrów gospodarki węglowodanowej między wydzielonymi fenotypami otyłości

Parametr	K vs OMPMC	K vs OBZM	K vs OZZM	OMPMC vs OBZM	OMPMC vs OZZM	OBZM vs OZZM
Glukoza na czczo (mg/dl)	0,156	0,385	< 0,001*	0,081	< 0,042*	< 0,001*
Insulina (μIU/l)	< 0,017*	0,992	< 0,001*	0,120	< 0,048*	< 0,014*
HOMA	< 0,02*	0,965	< 0,001*	0,129	< 0,02*	< 0,001*

Analizując wartości stężenia glukozy oraz insuliny na czczo, wykazałam istotnie statystycznie wyższe wartości tych parametrów na poziomie $p < 0,001$ dla fenotypu OZZM w porównaniu z grupą kontrolną oraz odpowiednio na poziomie $p < 0,001$; $p < 0,014$ w odniesieniu do fenotypu OBZM. Wartości tych wskaźników biochemicznych w fenotypie OMPMC były istotnie statystycznie niższe w porównaniu z fenotypem OZZM, lecz różnica ta była istotnie mniejsza niż w dwóch poprzednich grupach ($p < 0,042$; $p < 0,048$). Otyłość metaboliczną z prawidłową masą ciała charakteryzowało wyższe stężenie insuliny ($p < 0,017$) oraz nieistotnie statystycznie wyższe stężenie glukozy w porównaniu z grupą K.

Wskaźnik insulinooporności (HOMA) był istotnie statystycznie wyższy dla fenotypu OZZM na poziomie $p < 0,001$ w odniesieniu do grupy K oraz w odniesieniu do fenotypu OBZM, przy niewielkiej różnicy istotnej na poziomie $p < 0,02$ w odniesieniu do fenotypu OMPMC. W otyłości metabolicznej z prawidłową masą ciała wskaźnik HOMA był istotnie wyższy w odniesieniu do grupy K na poziomie $p < 0,02$. Wskaźnik HOMA był także wyższy dla fenotypu OMPMC w porównaniu z OBZM, lecz różnica ta nie była statystycznie istotna.

Analizując przedstawione wyniki oceny parametrów klinicznych oraz biochemicznych, wykazałam najczęstsze występowanie fenotypu otyłości z zaburzeniami metabolicznymi (63,4%) w populacji kobiet pomenopauzalnych. Rzadziej występowała otyłość metaboliczna z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała oraz otyłość bez zaburzeń metabolicznych. Jedynie 21,9% kobiet nie wykazywało nadwagi ani otyłości. Wyniki moich badań wykazały, iż zarówno otyłość z zaburzeniami metabolicznymi, jak i otyłość metaboliczna z prawidłową masą ciała obciążone są występowaniem patologicznych wielkości parametrów biochemicznych dotyczących dyslipidemii i insulinooporności, określanych mianem czynników ryzyka chorób układu krążenia. W przypadku otyłości bez zaburzeń metabolicznych wykazałam porównywalne z grupą K wartości ocenianych parametrów w zakresie gospodarki tłuszczowej i węglowodanowej.

4.2. Wpływ fenotypu otyłości w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych na wskaźniki stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych i po standaryzowanym wysiłku fizycznym oraz ich zależności z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia

4.2.1. Wpływ fenotypu otyłości na wskaźniki stresu oksydacyjnego

W tabelach 12a–14a podałam średnie wartości parametrów stresu oksydacyjnego $\pm$ odchylenie standardowe (SD). W odniesieniu do Δ TBARS podałam średnią $\pm$ błąd standardowy (SE). W tabelach 12b–14b zamieściłam ocenę statystyczną różnic między średnimi wartościami wskaźników stresu oksydacyjnego w wydzielonych fenotypach otyłości i w grupie K, przyjmując różnice statystycznie istotne na poziomie $p < 0,05$ (*).

Porównanie średnich wartości całkowitej aktywności antyoksydacyjnej (TAS), a także poziomu wskaźników peroksydacji lipidów TBARS w warunkach podstawowych, bezpośrednio po standaryzowanej próbie wysiłkowej oraz 6 godzin od jej zakończenia w aspekcie fenotypu otyłości przedstawiłam w tabeli 12a. Tabela 12b natomiast opisuje szczegółowe wyniki analizy statystycznej w aspekcie wydzielonych fenotypów otyłości.

TABELA 12a. Wskaźniki stresu oksydacyjnego w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	1,94 ± 0,13	1,96 ± 0,20	1,99 ± 0,18	1,89 ± 0,21
TBARS przed wysiłkiem (MDA μmol/dm ³)	2,86 ± 0,49	2,87 ± 0,53	3,20 ± 0,43	3,28 ± 0,54
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	3,03 ± 0,58	3,05 ± 0,72	3,33 ± 0,41	3,62 ± 0,65
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	2,96 ± 0,58	3,02 ± 0,53	3,34 ± 0,48	3,44 ± 0,55
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	5,8 ± 1,3	5,7 ± 2,4	5,0 ± 2,9	10,2 ± 0,8
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	3,3 ± 1,0	5,8 ± 1,7	4,7 ± 2,3	4,9 ± 0,7

TAS (mmol/dm³) – całkowita aktywność antyoksydacyjna surowicy wyrażona jako stężenie kwasu moczowego będącego naturalnym antyoksydantem surowicy

TBARS – stężenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym wyrażone jako stężenie dialdehydu malonowego (MDA)

ΔTBARS (przyrost stężenia TBARS) bezpośrednio po wysiłku (%) = [(TBARS bezpośrednio po wysiłku – TBARS przed wysiłkiem) : TBARS przed wysiłkiem] × 100%

ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%) = [(TBARS 6 godzin po wysiłku – TBARS przed wysiłkiem) : TBARS przed wysiłkiem] × 100%

TABELA 12b. Istotność statystyczna różnic wartości wskaźników stresu oksydacyjnego między wydzielonymi fenotypami otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K vs OMPMC	K vs OBZM	K vs OZZM	OMPMC vs OBZM	OMPMC vs OZZM	OBZM vs OZZM
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	0,482	0,327	< 0,028*	0,728	0,063	0,093
TBARS przed wysiłkiem (MDA μmol/dm ³)	0,922	< 0,02*	< 0,001*	0,051	< 0,001*	0,736
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,813	0,077	< 0,001*	0,171	< 0,001*	0,102
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,487	< 0,018*	< 0,001*	0,062	< 0,001*	0,513
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	0,813	0,676	< 0,002*	0,860	< 0,049*	< 0,004*
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	< 0,04*	0,549	< 0,038*	0,704	0,662	0,901

Jak wynika z tabeli 12a, najwyższe średnie wartości wskaźników peroksydacji lipidów występują dla fenotypu OZZM, z wyjątkiem Δ TBARS 6 godzin po wysiłku, gdzie najwyższy przyrost obserwowałam dla fenotypu OMPMC. Jedyne w przypadku fenotypu OMPMC przyrost ten był wyższy w stosunku do Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku. W pozostałych fenotypach i grupie K obserwowałam spadek wartości Δ TBARS 6 godzin po wysiłku w porównaniu z Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku. Wartości wszystkich wskaźników stresu oksydacyjnego różniły się istotnie statystycznie jedynie dla fenotypu OZZM w porównaniu z grupą K.

Porównanie tego fenotypu otyłości (OZZM) z fenotypem OMPMC wykazało różnice statystycznie istotne dla wartości TBARS przed, bezpośrednio po oraz 6 godzin po wysiłku ($p < 0,001$). Wykazałam także istotnie wyższy Δ TBARS (%) bezpośrednio po wysiłku ($p < 0,049$) dla OZZM w porównaniu z OMPMC, jednak w przypadku Δ TBARS po 6 godzinach od zakończenia standaryzowanego wysiłku różnice między tymi fenotypami nie były już statystycznie istotne, ze względu na niewielką dynamikę zmian w przypadku fenotypu OMPMC. Natomiast Δ TBARS 6 godzin po wysiłku dla fenotypu OMPMC był istotnie wyższy w porównaniu z grupą K ($p < 0,04$).

Analizując wartość całkowitej aktywności antyoksydacyjnej (TAS) w surowicy, ocenianą w warunkach podstawowych, tj. przed standaryzowanym wysiłkiem fizycznym, wykazałam najwyższą jego wartość dla fenotypu OBZM, natomiast najniższą dla OZZM, jednak istotna statystycznie (być może związana z liczebnością grup) zależność wystąpiła między grupą K i fenotypem OZZM, w której wartości tego wskaźnika były niższe przy istotności na poziomie $p < 0,028$.

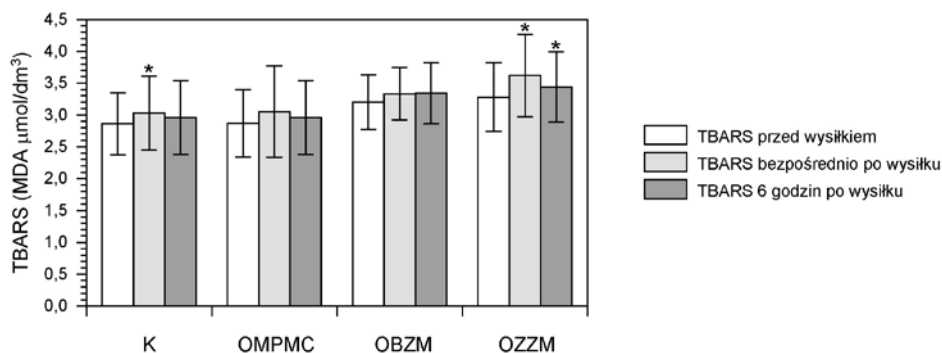
Najwyższe średnie wartości stężenia TBARS przed wysiłkiem wystąpiły dla fenotypu OZZM, istotne statystycznie w porównaniu z grupą K oraz fenotypem OMPMC ($p < 0,001$), natomiast w odniesieniu do fenotypu OBZM istotnie wyższe na poziomie $p < 0,02$. Wartości TBARS bezpośrednio oraz 6 godzin po standaryzowanym wysiłku nadal najwyższe były dla fenotypu OZZM, statystycznie istotne w odniesieniu do grupy K oraz fenotypu OMPMC na poziomie $p < 0,001$. Wartości te w odniesieniu do fenotypu OBZM były nieistotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą K bezpośrednio po wysiłku oraz statystycznie istotnie wyższe 6 godzin po wysiłku jedynie na poziomie $p < 0,018$ (tab. 12a, 12b).

Analizując procentowy przyrost wskaźnika peroksydacji lipidów (Δ TBARS) bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku fizycznym oraz 6 godzin po wysiłku, statystycznie istotną różnicę na poziomie $p < 0,002$ wykazałam dla fenotypu OZZM w odniesieniu do grupy K dla przyrostu bezpośrednio po wysiłku oraz na poziomie $p < 0,038$ dla przyrostu po 6 godzinach od zakończenia standa-

ryzowanego wysiłku fizycznego. Podobna zależność wystąpiła dla Δ TBARS bezpośrednio po próbie wysiłkowej przy porównaniu OZZM z fenotypem OBZM ($p < 0,004$).

W przypadku fenotypu OMPMC wartość Δ TBARS 6 godzin po wysiłku była istotnie wyższa na poziomie $p < 0,04$ w porównaniu z wartością dla grupy K.

Ocenę dynamiki zmian w czasie, powysiłkowych wskaźników peroksydacji lipidów (TBARS) w odniesieniu do warunków podstawowych w wydzielonych fenotypach otyłości i grupie K przedstawiłam na rycinie 5.



RYCINA 5. Zmiany stężenia TBARS pod wpływem standaryzowanego 30-minutowego wysiłku w wydzielonych fenotypach otyłości. Rysunek przedstawia wartości średnie $\pm$ SD (gwiazdka wskazuje, że różnica między daną wartością a stężeniem TBARS przed wysiłkiem jest statystycznie istotna, $p < 0,05$)

Analizując dynamikę zmian wskaźnika stresu oksydacyjnego (TBARS) w wydzielonych fenotypach otyłości wykazałam statystycznie istotny wzrost stężenia TBARS bezpośrednio po wysiłku ($p < 0,001$), który utrzymywał się jeszcze po 6 godzinach na poziomie istotnie wyższym ($p < 0,005$) w odniesieniu do wartości w warunkach podstawowych dla fenotypu OZZM. Zmian takich nie zaobserwowałam w przypadku fenotypów OBZM i OMPMC. Dla fenotypu OMPMC obserwowałam nieistotny statystycznie powysiłkowy wzrost stężenia TBARS, który po 6 godzinach nieznacznie się obniżył, lecz nadal był wyższy niż w warunkach podstawowych. W fenotypie OBZM wykazałam natomiast nieistotny statystycznie powysiłkowy wzrost stężenia TBARS, który po 6 godzinach utrzymywał się na tym samym poziomie. W grupie K stwierdziłam bezpośrednio po wysiłku istotny wzrost stężenia TBARS na poziomie $p = 0,025$, który 6 godzin po wysiłku uległ obniżeniu w odniesieniu do wartości bezpośrednio po wysiłku, jednak nadal wartość jego była wyższa, choć już nieistotna statystycznie, w porównaniu z TBARS przed wysiłkiem. Ten ostatni fakt istotnie różnił

ocenianą powysiłkową dynamikę zmian wskaźników stresu oksydacyjnego w odniesieniu do warunków podstawowych między grupą K, fenotypem OZZM oraz OMPMC i OBZM.

Dodatkowo w tabelach 13 i 14 przedstawiłam analizę dynamiki zmian dla powysiłkowego TBARS oraz Δ TBARS w poszczególnych fenotypach otyłości i grupie K.

TABELA 13. Dynamika zmian stężenia TBARS po standaryzowanym wysiłku w zależności od czasu jego zakończenia w badanych fenotypach otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	3,03 $\pm$ 0,58	3,05 $\pm$ 0,72	3,33 $\pm$ 0,41	3,62 $\pm$ 0,65
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	2,96 $\pm$ 0,58 p = 0,175	3,02 $\pm$ 0,53 p = 0,944	3,34 $\pm$ 0,48 p = 0,950	3,44 $\pm$ 0,55 p < 0,001*

TABELA 14. Dynamika zmian powysiłkowego Δ TBARS w badanych fenotypach otyłości

Przyrost wskaźnika stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	5,8 $\pm$ 1,3	5,7 $\pm$ 2,4	5,0 $\pm$ 2,9	10,2 $\pm$ 0,8
Δ TBARS 6 godzin po wysiłku (%)	3,3 $\pm$ 1,0 p = 0,175	5,8 $\pm$ 1,7 p = 0,194	4,7 $\pm$ 2,3 p = 0,950	4,9 $\pm$ 0,7 p < 0,001*

Analiza dynamiki zmian powysiłkowego wskaźnika peroksydacji lipidów wykazała w przypadku fenotypu OZZM najwyższe wartości średnie dla TBARS bezpośrednio po wysiłku (3,62 $\pm$ 0,65) oraz po 6 godzinach od jego zakończenia (3,44 $\pm$ 0,55), a najniższe w grupie K. Z wyjątkiem fenotypu OBZM po 6 godzinach następował spadek wartości TBARS, a różnicę statystycznie istotną między tymi powysiłkowymi wskaźnikami obserwowałam jedynie dla fenotypu OZZM przy p < 0,001. Natomiast analiza poziomu Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku wykazała najwyższy przyrost (10,2% $\pm$ 0,8) dla fenotypu OZZM, który po 6 godzinach osiągał wartość 4,9% $\pm$ 0,7. Z kolei po 6 godzinach od zakończenia próby wysiłkowej Δ TBARS nieznacznie wzrastał dla fenotypu OMPMC, a dla OBZM i grupy K obniżał się. Powysiłkowe zmiany w Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku w stosunku do Δ TBARS 6 godzin po wysiłku były statystycznie istotne jedynie dla fenotypu OZZM (p < 0,001).

Uzyskane przeze mnie wyniki wskazują na negatywny związek otyłości z ocenianymi wskaźnikami stresu oksydacyjnego, co jest czynnikiem obciążającym kobiety chorobami układu krążenia. Jakkolwiek nie wykazałam istotnych

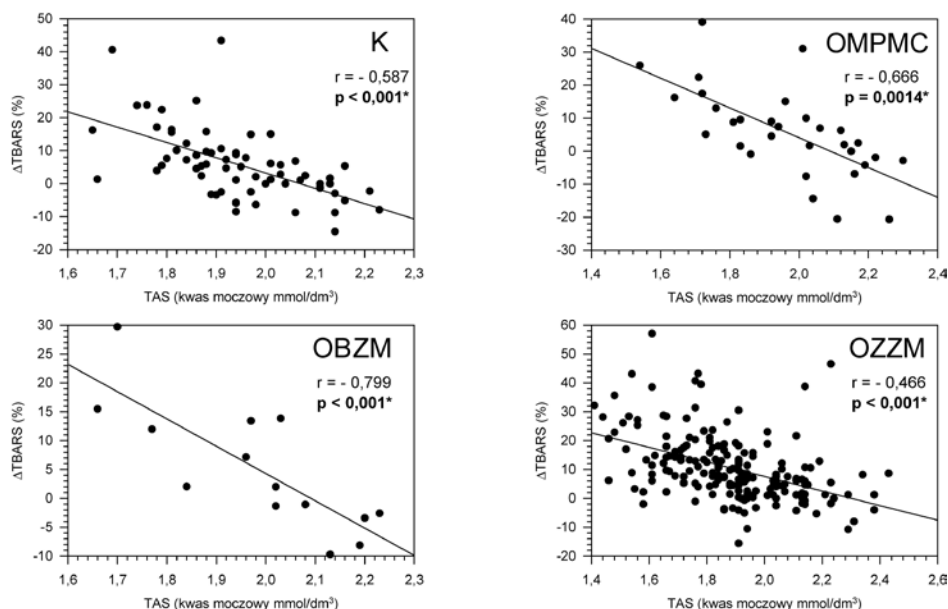
statystycznie różnic w zakresie wielkości wskaźników stresu oksydacyjnego między fenotypami OZZM i OBZM (istotna statystycznie różnica wystąpiła jedynie dla Δ TBARS bezpośrednio po 30-minutowym standaryzowanym wysiłku między tymi fenotypami otyłości, co wynika być może z niskiej liczebności grupy z fenotypem OBZM), to jednak obserwowane istotnie statystycznie wyższe wartości stężenia TBARS w grupie OZZM w porównaniu z grupą K i z fenotypem OMPMC mogą sugerować wpływ fenotypu otyłości na poziom wskaźników stresu oksydacyjnego. W związku z niską liczebnością w fenotypie OBZM stwierdzone przeze mnie zmiany wymagają dalszych badań na większej liczbie kobiet pomenopauzalnych.

Podsumowując tę część wyników moich badań, można wyciągnąć wniosek, że dystrybucja tkanki tłuszczowej, a nie jej całkowita zawartość (TF) ma wpływ na wielkość wskaźników stresu oksydacyjnego. Jednak ostateczna odpowiedź na pytanie, czy dystrybucja tkanki tłuszczowej czy też całkowita ilość tkanki tłuszczowej ma większe znaczenie dla przyrostu wskaźników stresu oksydacyjnego, wymaga dalszych badań uwzględniających większą reprezentację fenotypu OBZM. Należy również podkreślić, że nie stwierdziłam istotnych różnic w zachowaniu się powysiłkowych parametrów stresu oksydacyjnego między grupą K a fenotypem OMPMC, z wyjątkiem Δ TBARS 6 godzin po wysiłku. W fenotypie OMPMC wykazałam najwyższy powysiłkowy Δ TBARS po 6 godzinach ($5,8 \pm 1,7\%$), który utrzymał się na podobnym poziomie jak Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku, podczas gdy dla pozostałych fenotypów obserwowano jego spadek. Tak więc, ponieważ kobiety z OMPMC wykazywały statystycznie istotnie większy obwód talii, depozyt androidalny tłuszczu oraz wyższą wartość całkowitej tkanki tłuszczowej w porównaniu z grupą K, to fakt ten może potwierdzać wątpliwości interpretacyjne podnoszone w odniesieniu do fenotypów OZZM i OBZM (ze względu na niską liczebność tego ostatniego). Przemawia za tym ocena ilorazu depozytów, statystycznie istotnie wyższa w przypadku OMPMC w porównaniu nie tylko z grupą K, ale także OBZM, przy jednoczesnym najwyższym Δ TBARS 6 godzin po wysiłku dla tego fenotypu.

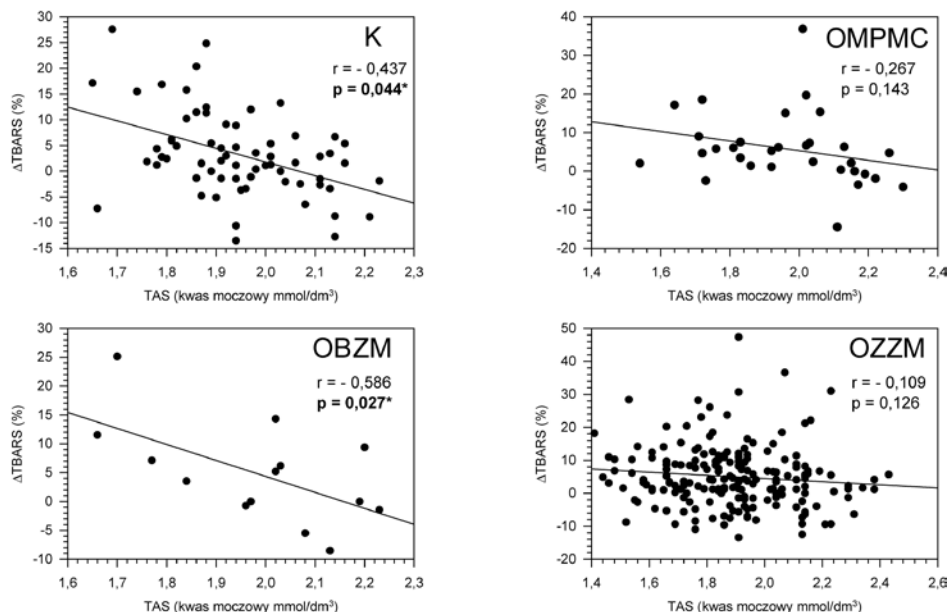
Na rycinach 6 i 7 przedstawiłam korelację między Δ TBARS (%) bezpośrednio po standaryzowanej próbie wysiłkowej i odpowiednio 6 godzin od jej zakończenia a całkowitą aktywnością antyoksydacyjną w surowicy, w zależności od fenotypu otyłości.

Jak wynika z ryciny 6, istnieje korelacja ujemna na poziomie $p < 0,001$ między Δ TBARS bezpośrednio po 30-minutowym standaryzowanym wysiłku a wielkością TAS dla wszystkich fenotypów otyłości i grupy K.

Tymczasem istotną ujemną korelację między Δ TBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku na poziomie $p < 0,05$ obserwowałam jedynie dla fenotypu OBZM oraz grupy K (ryc. 7). W przypadku pozostałych dwóch fenotypów



RYCINA 6. Korelacja między ΔTBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku a TAS w wydzielonych fenotypach otyłości i w grupie K



RYCINA 7. Korelacja między ΔTBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku a TAS w wydzielonych fenotypach otyłości i w grupie K

otyłości OZZM oraz OMPMC (o zwiększonych zaburzeniach metabolicznych) przyrost wskaźnika peroksydacji lipidów 6 godzin po wysiłku nie był zależny istotnie od TAS w warunkach podstawowych, co może sugerować wpływ innych czynników na Δ TBARS 6 godzin od zakończenia standaryzowanego wysiłku.

4.2.2. Zależność między antropometrycznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a wskaźnikami stresu oksydacyjnego oraz przyrostem wskaźnika peroksydacji lipidów po standaryzowanym wysiłku fizycznym w wydzielonych fenotypach otyłości

4.2.2.1. Wpływ fenotypu otyłości na zależność między antropometrycznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a powysiłkowym stresem oksydacyjnym

Zależność między antropometrycznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a wskaźnikami stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych i po standaryzowanym wysiłku fizycznym w aspekcie fenotypu otyłości ilustrują tabele 15–37. Podałam w nich wartość współczynnika korelacji liniowej „r” (górna liczba) oraz wartość poziomu istotności statystycznej „p” (dolna liczba). Znak * wskazuje, że korelacja jest istotna statystycznie ($p < 0,05$).

TABELA 15. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a TF (%) w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	0,082 0,510	–0,006 0,971	–0,805 < 0,001*	–0,215 < 0,001*
TBARS przed wysiłkiem (MDA μ mol/dm ³)	0,069 0,578	–0,160 0,390	–0,061 0,835	0,324 < 0,001*
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	0,007 0,956	–0,052 0,782	0,402 0,154	0,398 < 0,001*
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	0,025 0,842	–0,116 0,535	0,356 0,212	0,312 < 0,001*
Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	–0,088 0,480	0,097 0,602	0,557 < 0,039*	0,165 < 0,021*
Δ TBARS 6 godzin po wysiłku (%)	–0,078 0,532	0,058 0,755	0,689 < 0,006*	–0,061 0,573

Korelacja istotna statystycznie między TF (%) a stężeniem TBARS przed, bezpośrednio po oraz 6 godzin od zakończenia standaryzowanej próby wysiłkowej występowała dla fenotypu OZZM przy $p < 0,001$ (tab. 15). W przypadku pozostałych fenotypów oraz grupy K nie obserwowałam korelacji istotnej statystycznie dla tych wskaźników. Stwierdziłam także występowanie istotnej ujemnej korelacji na poziomie $p < 0,001$ między TF (%) a TAS dla fenotypów OZZM oraz OBZM.

Przyrost wskaźnika peroksydacji lipidów (Δ TBARS) bezpośrednio po wysiłku był skorelowany z TF (%) na poziomie istotności $p < 0,021$ dla fenotypu OZZM, a na poziomie $p < 0,039$ dla fenotypu OBZM. W przypadku fenotypu OBZM ta statystycznie istotna korelacja utrzymywała się dla Δ TBARS 6 godzin od zakończenia próby wysiłkowej na poziomie $p < 0,006$. Nie stwierdziłam korelacji statystycznie istotnej między tymi wielkościami w przypadku grupy K oraz fenotypu OMPMC.

Wykazałam korelację statystycznie istotną na poziomie od $p < 0,001$ do $p < 0,021$ między wielkością depozytu androidalnego tłuszczu (dep A w %) a TBARS w warunkach podstawowych oraz po wysiłku dla fenotypu OZZM, a także z Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku przy $p < 0,021$ (tab. 16). Ponadto wykazałam ujemną korelację z TAS przy $p < 0,018$ dla tego fenotypu otyłości.

Dla fenotypu OBZM obserwowałam dodatnią korelację statystycznie istotną ($p < 0,001$) dla wartości Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku i 6 godzin od jego zakończenia, a także ujemną korelację między TAS a wielkością depozytu androidalnego ($p < 0,001$).

TABELA 16. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a depozytem androidalnym tłuszczu (%) w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	0,110 0,373	0,122 0,513	-0,794 < 0,001*	-0,288 < 0,018*
TBARS przed wysiłkiem (MDA μ mol/dm ³)	0,591 0,634	0,047 0,800	-0,379 0,181	0,348 < 0,001*
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	0,053 0,670	0,050 0,791	0,261 0,368	0,412 < 0,001*
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	0,040 0,748	-0,009 0,960	0,064 0,827	0,357 < 0,001*
Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	0,033 0,793	0,023 0,901	0,830 < 0,001*	0,166 < 0,021*
Δ TBARS 6 godzin po wysiłku (%)	-0,019 0,087	-0,139 0,454	0,721 < 0,001*	0,006 0,937

W odniesieniu do grupy K oraz fenotypu OMPMC nie stwierdziłam występowania istotnej statystycznie korelacji między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a depozytem tłuszczu androidalnego.

Jak wynika z tabeli 17, istnieje dodatnia korelacja na poziomie $p < 0,001$ między wskaźnikiem A/G (depozyt androidalny [w %] : depozyt gynoidalny [w %]) a wskaźnikami stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych oraz po wysiłku dla fenotypu OZZM, przy $p < 0,001$. Zależność istotną statystycznie na poziomie $p < 0,001$ oraz $p < 0,016$ stwierdziłam dla powysiłkowych Δ TBARS dla fenotypu OBZM. Ponadto wykazałam ujemną korelację z poziomem TAS przy $p < 0,006$ dla fenotypu OZZM oraz na poziomie $p < 0,019$ dla fenotypu OBZM. W grupie K i OMPMC nie wystąpiły istotne statystycznie korelacje między wskaźnikiem depozytów oraz wskaźnikami powysiłkowego stresu oksydacyjnego, a także w warunkach podstawowych oraz TAS przed wysiłkiem.

TABELA 17. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a wskaźnikiem A/G w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	0,024 0,844	0,118 0,526	-0,616 < 0,019*	-0,198 < 0,006*
TBARS przed wysiłkiem (MDA μ mol/dm ³)	0,129 0,299	0,201 0,279	-0,426 0,129	0,231 < 0,001*
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	0,140 0,258	0,028 0,880	0,199 0,496	0,236 < 0,001*
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	0,124 0,316	0,112 0,546	-0,040 0,893	0,251 < 0,001*
Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	0,076 0,541	-0,156 0,401	0,830 < 0,001*	0,067 0,356
Δ TBARS 6 godzin po wysiłku (%)	0,027 0,826	-0,129 0,489	0,627 < 0,016*	0,063 0,382

W tabeli 18 przedstawiłam zależność wskaźników stresu oksydacyjnego i obwodu talii w badanych fenotypach otyłości.

Istotną statystycznie korelację dodatnią na poziomie $p < 0,001$ wykazałam między wskaźnikami stresu oksydacyjnego (z wyjątkiem Δ TBARS 6 godzin po wysiłku) a obwodem talii oraz ujemną korelację ($p < 0,001$) między wartością TAS w warunkach podstawowych i tym parametrem dla fenotypu OZZM. Nie stwierdziłam tak istotnych zależności dla pozostałych fenotypów otyłości oraz grupy K.

TABELA 18. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a obwodem talii w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	-0,156 0,207	0,246 0,183	0,324 0,259	-0,293 < 0,001*
TBARS przed wysiłkiem (MDA μmol/dm ³)	0,088 0,479	-0,235 0,203	0,108 0,714	0,329 < 0,001*
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,164 0,184	-0,205 0,269	-0,294 0,308	0,420 < 0,001*
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,145 0,242	-0,177 0,342	-0,100 0,733	0,329 < 0,001*
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	0,172 0,163	0,097 0,604	-0,547 < 0,043*	0,220 < 0,002*
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	0,170 0,169	0,094 0,615	-0,436 0,119	-0,022 0,775

W tabeli 19 przedstawiłam zależność wskaźników stresu oksydacyjnego i wskaźnika WHR w badanych fenotypach otyłości i grupie K. Dodatnią korelację na poziomie od $p < 0,031$ do $p < 0,005$ wykazałam między WHR i TBARS w warunkach podstawowych oraz po wysiłku standaryzowanym dla fenotypu OZZM. Natomiast nie stwierdziłam tej zależności dla wskaźników ΔTBARS w tej grupie kobiet. Przeciwnie do wartości TBARS, wartość TAS w warunkach

TABELA 19. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a wskaźnikiem WHR w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	-0,085 0,495	0,109 0,561	0,226 0,437	-0,222 < 0,002*
TBARS przed wysiłkiem (MDA μmol/dm ³)	0,133 0,283	-0,269 0,143	0,159 0,587	0,155 < 0,031*
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,208 0,091	-0,273 0,137	-0,161 0,583	0,190 < 0,008*
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,132 0,287	-0,366 < 0,043*	-0,077 0,743	0,198 < 0,005*
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	0,167 0,178	-0,207 0,263	-0,446 0,110	0,099 0,170
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	0,017 0,888	-0,211 0,255	-0,444 0,112	-0,73 0,312

podstawowych dla fenotypu OZZM wykazywała ujemną korelację liniową na poziomie $p < 0,002$. Nie stwierdziłam natomiast istotnych zależności dla pozostałych fenotypów otyłości oraz grupy K.

W tabeli 20 przedstawiłam analizę statystyczną korelacji liniowej między wskaźnikami stresu oksydacyjnego i BMI w badanych grupach kobiet. Istotność statystyczną na poziomie $p < 0,001$ dla badanej korelacji (z wyjątkiem Δ TBARS 6 godzin po wysiłku) stwierdziłam jedynie dla fenotypu OZZM. Również w tej grupie wykazałam korelację ujemną między BMI i TAS ($p < 0,001$). Dla pozostałych fenotypów oraz grupy K nie obserwowałam takiej współzależności.

TABELA 20. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a BMI w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	-0,136 0,272	0,149 0,423	-0,459 0,098	-0,221 < 0,001*
TBARS przed wysiłkiem (MDA μ mol/dm ³)	0,113 0,364	0,140 0,454	0,079 0,787	0,326 < 0,001*
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	0,130 0,296	0,050 0,789	0,342 0,232	0,466 < 0,001*
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	0,138 0,265	0,078 0,675	0,219 0,452	0,347 < 0,001*
Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	0,077 0,534	-0,048 0,797	0,300 0,298	0,301 < 0,001*
Δ TBARS 6 godzin po wysiłku (%)	0,092 0,459	-0,062 0,742	0,271 0,349	0,024 0,738

4.2.2.2. Wpływ fenotypu otyłości na zależność między biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a stresem oksydacyjnym po standaryzowanym wysiłku fizycznym

Zależność między biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a wskaźnikami stresu oksydacyjnego po standaryzowanym wysiłku fizycznym w zależności od fenotypu otyłości ilustrują tabele 21 – 37.

Oceniając współzależność między stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) w surowicy krwi i wskaźnikami stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych oraz po standaryzowanym wysiłku fizycznym, wykazałam jedynie istotną statystycznie ujemną korelację na poziomie $p < 0,038$ między TAS i stężeniem TC dla fenotypu OZZM (tab. 21).

TABELA 21. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem TC w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	0,124 0,319	-0,099 0,597	0,046 0,875	-0,149 < 0,038*
TBARS przed wysiłkiem (MDA μmol/dm ³)	0,144 0,244	0,078 0,678	-0,108 0,712	-0,082 0,257
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,084 0,499	0,030 0,872	-0,123 0,674	-0,027 < 0,703
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,161 0,194	0,012 0,949	0,014 0,962	-0,072 0,318
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	-0,082 0,507	-0,049 0,792	-0,058 0,843	0,086 0,232
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	0,048 0,701	-0,147 0,431	0,153 0,601	0,037 0,606

W tabeli 22 zilustrowałam wyniki analizy statystycznej w zakresie korelacji między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem frakcji HDL-cholesterolu w surowicy krwi w poszczególnych fenotypach otyłości i grupie K. Jedynie dla fenotypu OBZM wykazałam korelację dodatnią na poziomie $p < 0,022$ z TAS oraz korelację ujemną na poziomie $p < 0,018$ dla ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku.

TABELA 22. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem HDL-cholesterolu w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	-0,104 0,401	-0,116 0,534	0,606 < 0,022*	-0,038 0,595
TBARS przed wysiłkiem (MDA μmol/dm ³)	0,054 0,662	-0,023 0,903	0,006 0,984	-0,027 0,705
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,086 0,487	-0,013 0,945	-0,510 0,062	0,093 0,195
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,131 0,291	-0,013 0,945	-0,187 0,522	-0,045 0,535
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	0,070 0,572	-0,019 0,920	-0,622 < 0,018*	-0,137 0,056
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	0,171 0,165	0,041 0,825	-0,319 0,266	-0,016 0,824

W tabeli 23 przedstawiłam ocenę zależności między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem LDL-cholesterolu w badanych grupach kobiet po-menopauzalnych. Nie stwierdziłam istotnej statystycznie korelacji dla żadnego fenotypu otyłości oraz grupy K.

W tabeli 24 przedstawiłam zależności między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem triacylogliceroli (TG) w surowicy krwi. Stwierdziłam do-

TABELA 23. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem LDL-cholesterolu w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	0,148 0,234	-0,049 0,793	-0,196 0,501	-0,114 0,113
TBARS przed wysiłkiem (MDA μmol/dm ³)	0,129 0,299	0,108 0,562	-0,161 0,582	-0,117 0,109
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,062 0,620	0,068 0,715	0,048 0,872	0,058 0,429
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,127 0,305	0,055 0,769	0,050 0,865	-0,103 0,153
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	-0,097 0,434	-0,001 0,995	0,226 0,437	0,093 0,198
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	0,010 0,936	0,098 0,598	-0,313 0,276	0,039 0,590

TABELA 24. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem TG w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	-0,253 < 0,039*	0,053 0,777	-0,156 0,594	-0,024 0,740
TBARS przed wysiłkiem (MDA μmol/dm ³)	0,070 0,574	-0,021 0,910	0,181 0,537	0,041 0,574
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	-0,006 0,958	-0,100 0,591	0,255 0,378	0,171 < 0,017*
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	-0,009 0,941	-0,178 0,339	0,176 0,546	-0,090 0,212
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	-0,137 0,267	-0,165 0,376	0,046 0,877	0,242 < 0,001*
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	-0,189 0,126	-0,337 0,064	-0,041 0,890	0,079 0,272

datnią korelację statystycznie istotną ($p < 0,017$) dla TBARS bezpośrednio po wysiłku i Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku ($p < 0,001$) jedynie dla fenotypu OZZM. W pozostałych fenotypach otyłości nie wykazałam istotnych statystycznie korelacji. W grupie K zaobserwowałam ujemną współzależność statystycznie istotną przy $p < 0,039$ między stężeniem TG w surowicy krwi i TAS w warunkach podstawowych.

Tabela 25 ilustruje analizę korelacji między wskaźnikiem TG/HDL (Karelis i wsp. 2007) a wskaźnikami stresu oksydacyjnego. Istotną korelację wykazałam dla Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku oraz wskaźnika TG/HDL jedynie dla fenotypu OZZM. Nie stwierdziłam zależności statystycznie istotnej w pozostałych fenotypach otyłości oraz grupie K, a także w przypadku pozostałych wskaźników stresu oksydacyjnego dla fenotypu OZZM.

TABELA 25. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a wskaźnikiem TG/HDL w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	0,072 0,562	0,070 0,708	-0,321 0,264	0,003 0,961
TBARS przed wysiłkiem (MDA μ mol/dm ³)	0,152 0,221	-0,077 0,680	0,118 0,689	0,067 0,353
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	0,125 0,314	-0,088 0,637	0,334 0,243	0,138 0,055
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	0,106 0,392	-0,197 0,289	0,158 0,590	0,102 0,155
Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	-0,010 0,938	-0,055 0,770	0,218 0,455	0,151 < 0,035*
Δ TBARS 6 godzin po wysiłku (%)	0,055 0,660	-0,236 0,202	0,039 0,849	0,062 0,383

W tabeli 26 zilustrowałam współzależność stężenia glukozy na czczo i wskaźników stresu oksydacyjnego. Wykazałam korelację dodatnią statystycznie istotną na poziomie $p < 0,002$ między stężeniem glukozy na czczo a wartością TBARS bezpośrednio po wysiłku oraz przy $p < 0,046$ po 6 godzinach po wysiłku, a także przy $p < 0,014$ między Δ TBARS bezpośrednio po 30-minutowym standaryzowanym wysiłku dla fenotypu OZZM. W przypadku fenotypu OMPMC wystąpiła korelacja ujemna ($p < 0,027$) między stężeniem glukozy na czczo a TBARS 6 godzin po wysiłku. Natomiast w grupie K obserwowałam korelację ujemną zarówno między TBARS w warunkach podstawowych, TBARS powysiłkowym

oraz Δ TBARS powysiłkowym a stężeniem glukozy na czczo. Ujemną korelację między stężeniem glukozy na czczo a TAS przed wysiłkiem wykazałam jedynie dla fenotypu OZZM przy $p < 0,007$.

TABELA 26. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem glukozy na czczo w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	0,170 0,169	0,258 0,160	0,229 0,430	-0,192 < 0,007*
TBARS przed wysiłkiem (MDA μ mol/dm ³)	-0,244 < 0,046*	-0,205 0,268	0,402 0,154	0,137 0,056
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	-0,330 < 0,006*	-0,285 0,120	0,178 0,543	0,220 < 0,002*
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μ mol/dm ³)	-0,310 < 0,011*	-0,397 < 0,027*	0,271 0,349	0,143 < 0,046*
Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	-0,264 < 0,031*	-0,231 0,211	-0,326 0,255	0,176 < 0,014*
Δ TBARS 6 godzin po wysiłku (%)	-0,260 < 0,033*	-0,344 0,058	-0,215 0,461	0,004 0,958

W tabeli 27 przedstawiłam współzależność między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem insuliny na czczo. Stwierdziłam występowanie dodatniej korelacji statystycznie istotnej przy $p < 0,044$ między stężeniem TBARS w warunkach podstawowych, przy $p < 0,002$ bezpośrednio po standaryzowanym 30-minutowym wysiłku oraz przy $p < 0,046$ między Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku dla fenotypu OZZM. Wykazałam także współzależność istotną ($p < 0,002$) między stężeniem insuliny a Δ TBARS 6 godzin po zakończeniu standaryzowanego wysiłku dla fenotypu OBZM. Poziom TAS korelował ujemnie ze stężeniem insuliny dla fenotypu OZZM przy $p < 0,001$. Nie obserwowałam zależności istotnych statystycznie między tymi wielkościami w pozostałych grupach.

W tabeli 28 przedstawiłam współzależność między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a wskaźnikiem HOMA w wydzielonych fenotypach. Stwierdziłam dodatnią korelację statystycznie istotną między tymi wielkościami na poziomie istotności $p < 0,023$ z TBARS w warunkach podstawowych, natomiast dla $p < 0,001$ z TBARS bezpośrednio po wysiłku, a także przy $p < 0,037$ z TBARS 6 godzin od zakończenia standaryzowanego wysiłku oraz przy $p < 0,03$ dla Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku dla fenotypu OZZM. W przypadku tego fenotypu otyłości wykazałam także korelację ujemną między HOMA i TAS na

TABELA 27. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem insuliny na czczo w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	-0,054 0,665	0,272 0,138	-0,360 0,228	-0,242 < 0,001*
TBARS przed wysiłkiem (MDA μmol/dm ³)	0,015 0,904	-0,314 0,085	-0,404 0,171	0,145 0,044*
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,021 0,868	-0,344 0,058	-0,071 0,818	0,216 < 0,002*
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,024 0,849	-0,355 0,050	0,037 0,904	0,136 0,070
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	-0,005 0,967	-0,166 0,373	0,473 0,103	0,143 < 0,046*
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	0,022 0,859	-0,022 0,906	0,770 < 0,002*	-0,031 0,670

TABELA 28. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a wskaźnikiem HOMA w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	-0,019 0,878	0,295 0,107	-0,325 0,278	-0,267 < 0,001*
TBARS przed wysiłkiem (MDA μmol/dm ³)	-0,036 0,770	-0,331 0,069	-0,353 0,237	0,163 < 0,023*
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	-0,056 0,650	-0,359 < 0,047*	-0,060 0,846	0,240 < 0,001*
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	-0,041 0,744	-0,398 < 0,026*	0,068 0,826	0,150 < 0,037*
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	-0,074 0,550	-0,178 0,339	0,416 0,157	0,156 < 0,030*
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	0,029 0,813	-0,082 0,661	0,740 < 0,004*	-0,030 0,681

poziomie istotności $p < 0,001$. Natomiast dla fenotypu OBZM wykazałam istotną dodatnią korelację liniową przy $p < 0,004$ jedynie między HOMA i ΔTBARS 6 godzin po wysiłku. Istotna statystycznie ujemna korelacja wystąpiła także dla fenotypu OMPMC między powysiłkowym TBARS odpowiednio na poziomie $p < 0,047$ oraz $p < 0,026$. Nie stwierdziłam żadnych zależności między tymi wielkościami w grupie K.

W tabelach 29 i 30 przedstawiłam analizę korelacji między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a ciśnieniem tętniczym w aspekcie fenotypów otyłości oraz w grupie K. Nie stwierdziłam żadnych współzależności dla wydzielonych fenotypów i grupy K.

TABELA 29. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a ciśnieniem skurczowym w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	0,037 0,770	-0,297 0,105	-0,310 0,326	-0,062 0,395
TBARS przed wysiłkiem (MDA μmol/dm ³)	-0,105 0,402	0,166 0,372	-0,141 0,662	0,047 0,516
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	-0,020 0,874	0,269 0,144	0,094 0,772	0,102 0,156
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	-0,052 0,679	0,269 0,144	0,037 0,909	0,052 0,468
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	0,125 0,315	0,293 0,110	0,273 0,390	0,100 0,168
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	0,054 0,666	0,214 0,247	0,312 0,324	-0,017 0,819

TABELA 30. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a ciśnieniem rozkurczowym w zależności od fenotypu otyłości

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TAS przed wysiłkiem (kwas moczowy mmol/dm ³)	0,098 0,434	-0,223 0,228	-0,170 0,597	-0,003 0,971
TBARS przed wysiłkiem (MDA μmol/dm ³)	0,012 0,924	-0,004 0,983	-0,262 0,411	-0,017 0,819
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,045 0,720	0,044 0,815	-0,154 0,632	0,062 0,391
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA μmol/dm ³)	0,028 0,823	0,068 0,716	-0,127 0,694	0,010 0,892
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	0,056 0,654	0,083 0,659	0,177 0,581	0,131 0,070
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	-0,016 0,897	0,158 0,396	0,212 0,509	0,027 0,713

4.2.3. Wpływ antropometrycznych i biochemicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia na Δ TBARS po standaryzowanym wysiłku fizycznym w aspekcie fenotypów otyłości

4.2.3.1. Wpływ antropometrycznych i biochemicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia na Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku fizycznym

Tabele 31 i 32 zawierają zestawienia analizy korelacji między Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku a antropometrycznymi oraz metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia, w aspekcie fenotypów otyłości i w grupie K. W tabelach przedstawiłam wartość współczynnika korelacji liniowej „r” (górna liczba) oraz wartość poziomu istotności statystycznej „p” (dolna liczba). Znak * wskazuje, że korelacja jest istotna statystycznie ($p < 0,05$).

W przypadku występowania istotnej korelacji liniowej ($p < 0,1$) między większą liczbą czynników ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpo-

TABELA 31. Współczynniki korelacji Pearsona między Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym 30-minutowym wysiłku a antropometrycznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w zależności od fenotypu otyłości

Parametr	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
Obwód talii (cm)	0,172 0,163	0,097 0,604	-0,547 < 0,043*	0,220 < 0,002*
WHR	0,167 0,178	-0,207 0,263	-0,446 0,110	0,099 0,170
BMI (kg/m ²)	-0,077 0,534	-0,048 0,797	0,300 0,298	0,301 < 0,001*
TF (%)	-0,088 0,480	0,097 0,602	0,557 < 0,039*	0,165 < 0,021*
Dep A (%)	0,033 0,793	0,023 0,901	0,830 < 0,001*	0,166 < 0,021*
Dep G (%)	-0,092 0,457	0,162 0,383	0,029 0,921	0,116 0,106
A/G (%/%)	0,076 0,541	-0,156 0,401	0,830 < 0,001*	0,067 0,356
R _s (mmHg)	0,125 0,315	0,293 0,110	0,273 0,390	0,100 0,168
R _r (mmHg)	0,056 0,654	0,083 0,659	0,177 0,581	0,131 0,070

TABELA 32. Współczynniki korelacji Pearsona między Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku a metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w zależności od fenotypu otyłości

Parametr	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TC (mg/dl)	-0,082 0,507	-0,049 0,792	-0,058 0,843	0,086 0,232
HDL (mg/dl)	0,070 0,572	-0,019 0,920	-0,622 < 0,018*	-0,137 0,056
LDL (mg/dl)	-0,097 0,434	-0,001 0,995	0,226 0,437	0,093 0,198
TG (mg/dl)	-0,137 0,267	-0,165 0,376	0,046 0,877	0,242 < 0,001*
Glukoza na czczo (mg/dl)	-0,264 < 0,031*	-0,231 0,211	-0,326 0,255	0,176 < 0,014*
Insulina (μ IU/ml)	-0,005 0,967	-0,166 0,373	0,473 0,103	0,143 < 0,046*
HOMA	-0,074 0,550	-0,178 0,339	0,416 0,157	0,156 < 0,030*

średnio po standaryzowanym wysiłku, w wydzielonych fenotypach otyłości i w grupie K, uzupełniłam analizę korelacji o analizę regresji wielokrotnej (Stanisz 2005). Pozwoliło to na ocenę względnego wkładu każdej ze zmiennych niezależnych w wartość zmiennej zależnej, jaką w tym wypadku był przyrost wskaźnika peroksydacji lipidów (Δ TBARS) bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku.

Jak wynika z tabel 31 i 32, największą liczbę czynników ryzyka korelujących co najmniej na poziomie $p < 0,1$ z Δ TBARS bezpośrednio po 30-minutowej standaryzowanej próbie wysiłkowej obserwowałam dla fenotypu OZZM (obwód talii, BMI, TF, dep A, R_{it} , stężenie HDL-cholesterolu i TG w surowicy krwi, stężenie glukozy na czczo, stężenie insuliny, wskaźnik HOMA). W przypadku fenotypu OBZM liczba skorelowanych istotnie statystycznie czynników była niższa i dotyczyła tylko w części tych samych czynników ryzyka, głównie antropometrycznych (obwodu talii, TF, dep A, A/G, stężenia frakcji HDL-cholesterolu w surowicy). Nie wykazałam współzależności w fenotypie OMPMC na oczekiwanym poziomie, a w grupie K Δ TBARS korelowało ujemnie jedynie ze stężeniem glukozy na czczo.

Wyniki analizy regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS (%) bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla fenotypu OZZM przedstawiłam w tabeli 33 oraz na rycinie 8, natomiast dla fenotypu OBZM w tabeli 34 i na rycinie 9.

TABELA 33. Analiza regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla fenotypu OZZM (n = 194)

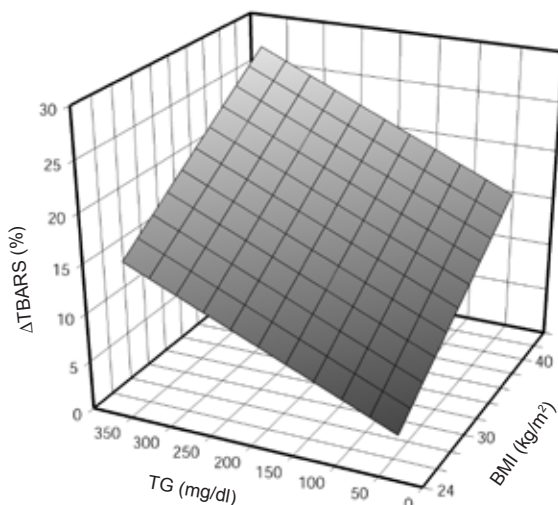
Czynnik ryzyka	<i>t</i>	β	p
Obwód talii (cm)	-0,737	-0,110	0,462
BMI (kg/m ²)	2,712	0,995	< 0,007*
TF (%)	-0,518	-0,171	0,605
Dep A (%)	0,325	0,065	0,746
HDL (mg/dl)	-0,145	-0,008	0,885
TG (mg/dl)	1,976	0,035	< 0,050*
HOMA	-0,012	-0,009	0,991
Glukoza na czczo (mg/dl)	Nie uwzględniono w analizie ^{a)}		
Insulina (μ IU/ml)	Nie uwzględniono w analizie ^{a)}		
R _r (mmHg)	1,015	0,091	0,311

t – dokładność oszacowania (wg testu *t*-Studenta)

β – standaryzowany współczynnik regresji wielokrotnej

Do analizy regresji wielokrotnej wybrano te czynniki, które w analizie korelacji liniowej Pearsona wykazały współzależność z Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku na poziomie $p \leq 0,1$ w grupie z fenotypem OZZM (n = 194).

^{a)} W analizie nie wzięto pod uwagę stężeń glukozy oraz insuliny, ponieważ ich wartości są uwzględnione we wskaźniku HOMA.



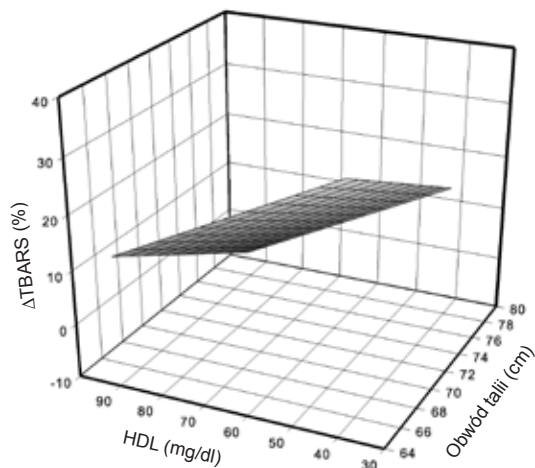
RYCINA 8. Wpływ BMI oraz stężenia TG w surowicy na wielkość Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla fenotypu OZZM. Rycina przedstawia płaszczyznę regresji obliczoną metodą regresji wielokrotnej (patrz tab. 33)

Jak wynika z tabeli 33, występuje współzależność ($p < 0,007$) między Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku a wielkością wskaźnika BMI ($t = 2,712$; $\beta = 0,995$) oraz przy $p < 0,05$ ze stężeniem TG ($t = 1,976$; $\beta = 0,035$) dla fenotypu OZZM. Wielkość β oraz t wskazują na większy wpływ BMI niż stężenia TG na Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku. Pozostałe czynniki ryzyka mają mniej istotny wkład w wielkość Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku niż BMI i stężenie TG dla fenotypu OZZM. Wykazaną współzależność przedstawia rycina 8.

W tabeli 34 i na rycinie 9 wykazałam statystycznie istotną dodatnią współzależność między obwodem talii ($p < 0,05$; $t = 2,266$; $\beta = 0,474$) oraz korelację ujemną ze stężeniem frakcji HDL-cholesterolu w surowicy ($p < 0,026$; $t = -2,666$; $\beta = -0,591$) i Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla fenotypu OBZM. Wielkość β oraz t wskazują na większy wpływ stężenia HDL-cholesterolu niż obwodu talii na Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku. Pozostałe czynniki ryzyka mają mniej istotny wkład (przy ich współwystępowaniu) na wielkość Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku niż obwód talii i stężenie HDL dla otyłości bez zaburzeń metabolicznych.

TABELA 34. Analiza regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla fenotypu OBZM ($n = 14$)

Czynnik ryzyka	t	β	p
Obwód talii (cm)	2,266	0,474	$< 0,05^*$
TF (%)	0,064	0,022	0,951
Dep A (%)	0,427	0,151	0,679
HDL (mg/dl)	-2,666	-0,591	$< 0,026^*$



RYCINA 9. Wpływ stężenia frakcji HDL-cholesterolu oraz obwodu talii na Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla fenotypu OBZM

*4.2.3.2. Wpływ antropometrycznych i metabolicznych
czynn timerzyka chorób układu krążenia na ΔTBARS
6 godzin po standaryzowanym wysiłku fizycznym*

Zależności między antropometrycznymi i metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a ΔTBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku w aspekcie fenotypu otyłości przedstawiłam w tabelach 35 i 36.

W przypadku fenotypu OBZM wykazałam korelację liniową między największą liczbą antropometrycznych i metabolicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia z ΔTBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku. W tabeli 37 przedstawiłam wyniki analizy regresji wielokrotnej dla fenotypu OBZM ($n = 14$). Ważną informacją jest fakt, że dla tego fenotypu otyłości stężenie TBARS 6 godzin po wysiłku utrzymywało się na tym samym poziomie w porównaniu z wartościami bezpośrednio po standaryzowanym 30-minutowym wysiłku, a powysiłkowe zmiany w ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku oraz po 6 godzinach od jego ukończenia nie różniły się statystycznie, jednak częstota występowania tego fenotypu otyłości w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych była niska, co ogranicza możliwości interpretacyjne.

TABELA 35. Współczynn timerzyka korelacji Pearsona między ΔTBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku a antropometrycznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w zależności od fenotypu otyłości

Parametr	K $n = 67$	OMPMC $n = 31$	OBZM $n = 14$	OZZM $n = 194$
Obwód talii (cm)	0,170 0,169	0,094 0,615	-0,436 0,119	-0,022 0,775
WHR	0,017 0,888	-0,211 0,255	-0,444 0,112	-0,73 0,312
BMI (kg/m ²)	0,092 0,459	-0,062 0,742	0,271 0,349	0,024 0,738
TF (%)	-0,078 0,532	0,058 0,755	0,689 < 0,006*	-0,061 0,573
Dep A (%)	-0,019 0,087	-0,139 0,454	0,721 < 0,001*	0,006 0,937
Dep G (%)	-0,059 0,633	0,373 < 0,039*	0,254 0,381	-0,077 0,287
A/G (%/%)	0,027 0,826	-0,129 0,489	0,627 < 0,016*	0,063 0,382
R _s (mmHg)	0,054 0,666	0,214 0,247	0,312 0,324	-0,017 0,819
R _r (mmHg)	-0,016 0,897	0,158 0,396	0,212 0,509	0,027 0,713

TABELA 36. Współczynniki korelacji Pearsona między Δ TBARS 6 godzin po wysiłku a metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w zależności od fenotypu otyłości

Parametr	K n = 67	OMPMC n = 31	OBZM n = 14	OZZM n = 194
TC (mg/dl)	0,048 0,701	-0,147 0,431	0,153 0,601	0,037 0,606
HDL (mg/dl)	0,171 0,165	0,041 0,825	-0,319 0,266	-0,016 0,824
LDL (mg/dl)	0,010 0,936	0,098 0,598	-0,313 0,276	0,039 0,590
TG (mg/dl)	-0,189 0,126	-0,337 0,064	-0,041 0,890	0,079 0,272
Glukoza na czczo (mg/dl)	-0,260 < 0,033*	-0,344 0,058	-0,215 0,461	0,004 0,958
Insulina (μ IU/ml)	0,022 0,859	-0,022 0,906	0,770 < 0,002*	-0,031 0,670
HOMA	0,029 0,813	-0,082 0,661	0,740 < 0,004*	-0,030 0,681

TABELA 37. Analiza regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku dla fenotypu OBZM (n = 14)

Czynnik ryzyka	<i>t</i>	β	p
TF (%)	-0,990	-0,699	0,783
Dep A (%)	Nie uwzględniono w analizie ^{a)}		
A/G (%/%)	1,544	19,902	0,157
Insulina (μ IU/ml)	Nie uwzględniono w analizie ^{b)}		
HOMA	2,431	9,463	< 0,038*

^{a)} W analizie nie uwzględniono depozytu androidalnego, ponieważ jego wartość jest uwzględniona we wskaźniku A/G.

^{b)} W analizie nie wzięto pod uwagę stężenia insuliny, ponieważ ta wartość jest uwzględniona we wskaźniku HOMA.

Wykazałam istotną statystycznie współzależność między wskaźnikiem HOMA a Δ TBARS 6 godzin po standaryzowanym teście wysiłkowym przy $p < 0,038$ ($t = 2,431$; $\beta = 9,463$), co świadczy o najwyższym wpływie tego czynnika ryzyka na Δ TBARS 6 godzin po wysiłku. Pozostałe czynniki ryzyka miały nieistotny statystycznie wpływ na wielkość Δ TBARS 6 godzin po wysiłku w porównaniu ze wskaźnikiem HOMA.

4.3. Częstość występowania polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego w zależności od fenotypu otyłości w grupie kobiet pomenopauzalnych

Zgodność rozkładu polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego z prawem Hardy'ego-Weinberga dla badanej grupy kobiet pomenopauzalnych populacji wrocławskiej przedstawiłam w tabeli 38, natomiast dla ocenianych fenotypów otyłości w tabeli 39.

TABELA 38. Częstość występowania polimorfizmu genu receptora ADRB3 w badanej grupie kobiet

Częstość występowania polimorfizmu genu <i>ADRB3</i>	Genotyp			pW	qR
	W/W	W/R	R/R		
Częstość rzeczywista	292 (86,0%)	42 (12,4%)	5 (1,6%)	0,92	0,08
Częstość oczekiwana	288,9	48,01	1,99		

W/W – genotyp dominujący receptora ADRB3, dwa allele kodujące tryptofan w pozycji 64 (Trp64Trp)

W/R – heterozygota, jeden allel kodujący tryptofan, jeden allel kodujący argininę w pozycji 64 (Trp64Arg)

R/R – genotyp recesywny receptora ADRB3, dwa allele kodujące argininę w pozycji 64 (Arg64Arg)

pW – częstość występowania alleli kodujących tryptofan

qW – częstość występowania alleli kodujących argininę

Częstość występowania genotypów receptora β_3 -adrenergicznego w badanej grupie była zgodna z prawem Hardy'ego-Weinberga [$\chi^2 = 5,315$ df = 2 (stopnie swobody), przy $p < 0,07$].

Częstość występowania alleli kodujących tryptofan w pozycji 64 wynosiła $p = 0,92$; natomiast alleli kodujących argininę w pozycji 64 $q = 0,08$.

Częstość występowania polimorfizmu genu receptora ADRB3 w wydzielonych fenotypach otyłości oraz w grupie K przedstawiłam w tabeli 39. Niezgodność z prawem Hardy'ego-Weinberga stwierdziłam jedynie dla fenotypu OBZM ($n = 14$), natomiast w grupie K oraz fenotypach OMPMC i OZZM częstość występowania genotypów receptora ADRB3 była zgodna z prawem Hardy'ego-Weinberga. Częstość występowania alleli kodujących tryptofan we wszystkich fenotypach otyłości oraz grupie K wynosiła $p = 0,92$ (Trp64), natomiast alleli kodujących argininę (Arg64) $q = 0,08$. Jedynie fenotyp OBZM o niskiej liczebności wykazywał rozkład $p = 0,96$ dla Trp64 oraz $q = 0,04$ dla Arg64.

W związku z porównywalnym występowaniem polimorfizmu genu receptora ADRB3 w wydzielonych fenotypach otyłości nie oceniałam wpływu tego polimorfizmu na poziom wskaźnika peroksydacji lipidów przed i po standaryzowanym wysiłku w aspekcie fenotypu otyłości, lecz w całej grupie kobiet pomenopauzalnych.

TABELA 39. Częstość występowania polimorfizmu genu *ADRB3* w zależności od fenotypu otyłości

Fenotyp otyłości	Genotyp		
	W/W n = 263	W/R n = 38	R/R n = 5
K	56 (83,61%)	10 (14,9%)	1 (1,49%)
Wartość oczekiwana	56,90	9,69	0,41
χ^2 df p	0,8629762 2 < 0,649542		
OMPMC	28 (90,4%)	3 (9,6%)	0
Wartość oczekiwana	26,33	4,48	0,19
χ^2 df p	0,7865605 2 < 0,674840		
OBZM	12 (85,7%)	1 (7,15%)	1 (7,15%)
Wartość oczekiwana	11,89	2,02	0,09
χ^2 df p	10,21669 2 < 0,006047		
OZZM	167 (86,1%)	24 (12,36%)	3 (1,54%)
Wartość oczekiwana	164,76	28,04	1,19
χ^2 df p	3,348658 2 < 0,187436		

pTrp64 = 0,92, qArg64 = 0,08

Zgodny z prawem Hardy'ego-Weinberga dla $p > 0,05$.

Niezgodny z prawem Hardy'ego-Weinberga $p \leq 0,05$.

4.4. Ocena wpływu polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego na całkowitą aktywność antyoksydacyjną (TAS), stężenie TBARS w warunkach podstawowych i po standaryzowanym wysiłku oraz czynniki ryzyka chorób układu krążenia u kobiet pomenopauzalnych

4.4.1. Wpływ genotypu receptora *ADRB3* na stężenie TBARS w warunkach podstawowych i po standaryzowanym wysiłku fizycznym

W tabeli 40 przedstawiłam wartości wskaźników stresu oksydacyjnego w zależności od genotypu receptora β_3 -adrenergicznego. Ze względu na małą liczebność genotypu R/R (Arg64Arg) poniżej analizowałam różnicę wielkości TAS

i TBARS oraz Δ TBARS między genotypem dominującym (W/W) oraz heterozygotą (W/R). W przypadku genotypu dominującego (Trp64Trp) wykazałam wartości wyższe dla stężenia TBARS bezpośrednio po wysiłku, a także Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku oraz po 6 godzinach od jego zakończenia w porównaniu z genotypem Trp64Arg. Natomiast w przypadku TAS i stężenia TBARS w warunkach podstawowych wyższe wartości wykazałam dla genotypu Trp64Arg. Dla stężenia TBARS ocenianego 6 godzin po teście wysiłkowym średnie wartości dla obu genotypów były porównywalne. Zarejestrowane różnice w wartościach wskaźników stresu oksydacyjnego między genotypami nie były statystycznie istotne.

TABELA 40. Wpływ standaryzowanego wysiłku na TAS i stężenie TBARS w zależności od genotypu receptora ADRB3 w badanej grupie

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	Genotyp			
	W/W n = 263	W/R n = 38	R/R n = 5	p
TAS*	1,91 ± 0,20	1,95 ± 0,17	2,00 ± 0,22	0,248
TBARS** przed wysiłkiem	3,14 ± 0,56	3,17 ± 0,55	3,13 ± 0,55	0,808
TBARS bezpośrednio po wysiłku	3,42 ± 0,70	3,40 ± 0,10	3,25 ± 0,46	0,708
TBARS 6 godzin po wysiłku	3,28 ± 0,59	3,28 ± 0,21	3,44 ± 0,66	0,987
Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	8,8 ± 0,7	7,4 ± 1,7	4,4 ± 1,3	0,558
Δ TBARS 6 godzin po wysiłku (%)	4,6 ± 0,6	4,1 ± 1,3	9,9 ± 3,7	0,712

*TAS – całkowita aktywność antyoksydacyjna surowicy wyrażona w mmol/dm³ kwasu moczowego

**TBARS – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym wyrażone w μ mol/dm³ aldehydu dimalonowego

W/W – genotyp dominujący receptora ADRB3, dwa allele kodujące tryptofan w pozycji 64 (Trp64Trp)

W/R – heterozygota, jeden allel kodujący tryptofan, jeden allel kodujący argininę w pozycji 64 (Trp64Arg)

R/R – genotyp recesywny receptora ADRB3, dwa allele kodujące argininę w pozycji 64 (Arg64Arg)

Ocenę dynamiki zmian wartości wskaźników stresu oksydacyjnego dla poszczególnych genotypów przedstawiłam w tabelach 41–43 oraz na rycinie 10.

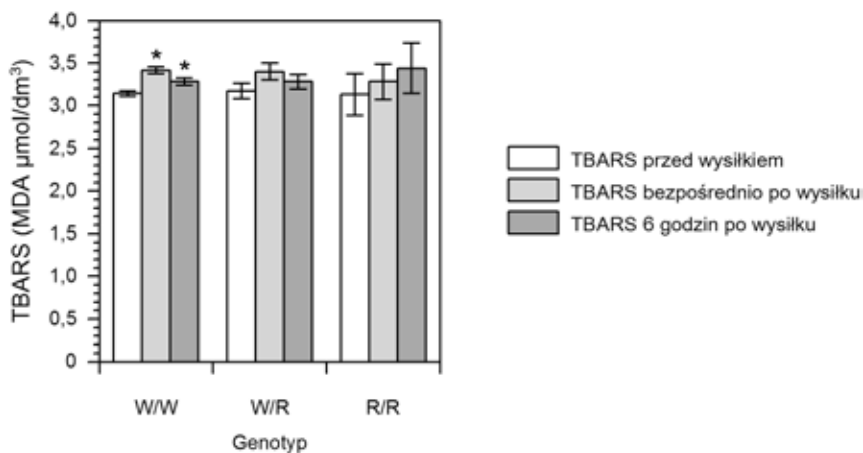
W tabeli 41 oraz na rycinie 10 przedstawiłam zmiany stężenia TBARS po standaryzowanym wysiłku w porównaniu z TBARS w warunkach podstawowych dla wydzielonych genotypów receptora ADRB3. Wzrost stężenia TBARS bezpośrednio po wysiłku był statystycznie istotny w porównaniu z wartością przed wysiłkiem ($p < 0,001$) dla genotypu dominującego W/W (Trp64Trp). Stężenie

TBARS po 6 godzinach od zakończenia próby wysiłkowej obniżyło się dla tego genotypu, lecz utrzymało na poziomie istotnie statystycznie wyższym w stosunku do stężenia TBARS przed wysiłkiem ($p = 0,005$).

Dla genotypu W/R receptora ADRB3 (Trp64Arg) bezpośrednio po wysiłku obserwowałam nieistotny statystycznie wzrost stężenia TBARS w porównaniu z wartością przed wysiłkiem. Po 6 godzinach od zakończenia standaryzowanego wysiłku wykazałam spadek stężenia TBARS, lecz był on nadal wyższy w porównaniu z wartością w warunkach podstawowych, choć różnica ta nie była statystycznie istotna.

TABELA 41. Dynamika zmian stężenia TBARS pod wpływem wysiłku fizycznego w poszczególnych genotypach receptora ADRB3

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	W/W n = 263	W/R n = 38	R/R n = 5
TBARS przed wysiłkiem (MDA $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$)	$3,14 \pm 0,56$	$3,17 \pm 0,55$	$3,13 \pm 0,55$
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$)	$3,42 \pm 0,70$ $p < 0,001^*$	$3,40 \pm 0,10$ $p = 0,094$	$3,25 \pm 0,46$
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$)	$3,28 \pm 0,59$ $p = 0,005^*$	$3,28 \pm 0,21$ $p = 0,365$	$3,44 \pm 0,66$



RYCINA 10. Stężenie TBARS w warunkach podstawowych oraz po standaryzowanym wysiłku w zależności od genotypu receptora β_3 -adrenergicznego. Rycina ilustruje wartości średnie $\pm$ SD; gwiazdka wskazuje, że różnica między daną wartością a stężeniem TBARS przed wysiłkiem jest statystycznie istotna ($p < 0,05$); W/W – genotyp dominujący (Trp64Trp), W/R – heterozygota (Trp64Arg), R/R – genotyp recesywny (Arg64Arg).

W przypadku genotypu recesywnego R/R (Arg64Arg) stężenie TBARS uzyskało najwyższą wartość po 6 godzinach od zakończenia testu wysiłkowego w porównaniu z wartością przed oraz bezpośrednio po wysiłku, jednak ze względu na małą licznosc grupy ($n = 5$) trudno podjąć się interpretacji tego wyniku.

Analizując dynamikę zmian powysiłkowego stężenia TBARS, wykazałam w przypadku genotypu dominującego W/W najwyższe wartości średnie dla TBARS bezpośrednio po wysiłku ($3,42 \pm 0,7$ MDA $\mu\text{mol/dm}^3$), natomiast po 6 godzinach obserwowałam spadek do wartości ($3,28 \pm 0,59$ MDA $\mu\text{mol/dm}^3$), który był statystycznie istotnie niższy dla $p = 0,024$ (tab. 42). W przypadku ΔTBARS dla tego genotypu nastąpił spadek wartości po 6 godzinach od zakończenia standaryzowanego wysiłku, statystycznie istotny na poziomie $p < 0,001$ (tab. 43) w stosunku do ΔTBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku. Dla genotypu W/R obserwowałam odmienną dynamikę zmian, ponieważ zarówno spadek wartości TBARS 6 godzin po wysiłku w stosunku do stężenia TBARS bezpośrednio po wysiłku, jak i zmiany w ΔTBARS nie były statystycznie istotne. W przypadku genotypu recesywnego R/R stężenie TBARS oraz ΔTBARS wykazywało najwyższą wartość po 6 godzinach od zakończenia standaryzowanej próby wysiłkowej w porównaniu z wartością przed oraz bezpośrednio po wysiłku, jednak ze względu na małą licznosc grupy trudno podjąć się interpretacji tego wyniku.

TABELA 42. Powysiłkowa dynamika zmian stężenia TBARS w poszczególnych genotypach receptora ADRB3

Wskaźnik stresu oksydacyjnego	W/W $n = 263$	W/R $n = 38$	R/R $n = 5$
TBARS bezpośrednio po wysiłku (MDA $\mu\text{mol/dm}^3$)	$3,42 \pm 0,7$	$3,40 \pm 0,10$	$3,25 \pm 0,46$
TBARS 6 godzin po wysiłku (MDA $\mu\text{mol/dm}^3$)	$3,28 \pm 0,59$ $p = 0,024^*$	$3,28 \pm 0,21$ $p = 0,294$	$3,44 \pm 0,66$ $p = 0,610$

TABELA 43. Powysiłkowa dynamika zmian ΔTBARS w poszczególnych genotypach receptora ADRB3

Przyrost wskaźnika stresu oksydacyjnego	W/W $n = 263$	W/R $n = 38$	R/R $n = 5$
ΔTBARS bezpośrednio po wysiłku (%)	$8,8 \pm 0,7$	$7,4 \pm 1,7$	$4,4 \pm 1,3$
ΔTBARS 6 godzin po wysiłku (%)	$4,6 \pm 0,6$ $p < 0,001^*$	$4,1 \pm 1,3$ $p = 0,100$	$9,9 \pm 3,7$ $p = 0,098$

4.4.2. Wpływ polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego na występowanie antropometrycznych i metabolicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia

W tabelach 44 oraz 45 przedstawiłam średnie wartości antropometrycznych i metabolicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia dla poszczególnych genotypów receptora β_3 -adrenergicznego. Najwyższe średnie wartości w przypadku TF ($37,9 \pm 5,9$), stężenia insuliny, stężenia TG i wskaźnika HOMA obserwowałam w grupie z polimorfizmem receptora β_3 -adrenergicznego. W grupie tej

TABELA 44. Charakterystyka antropometryczna w zależności od genotypu receptora ADRB3 w badanej grupie

Parametr	Genotyp			p
	W/W n = 263	W/R n = 38	R/R n = 5	
BMI (kg/m ²)	27,5 ± 4,7	26,9 ± 4,8	27,7 ± 4,3	0,432
Obwód talii (cm)	87,8 ± 11,7	85,8 ± 10,5	89,2 ± 14,8	0,338
Obwód bioder (cm)	106 ± 9	105 ± 10	107 ± 5	0,352
WHR	0,83 ± 0,07	0,82 ± 0,08	0,83 ± 0,10	0,243
TF (%)	37,2 ± 5,3	37,9 ± 5,9	37,7 ± 4,8	0,465
Dep A (%)	35,6 ± 8,3	35,5 ± 8,5	35,0 ± 8,4	0,966
Dep G (%)	39,8 ± 5,2	40,7 ± 6,2	39,8 ± 4,0	0,193
A/G (%/%)	0,90 ± 0,20	0,88 ± 0,22	0,89 ± 0,23	0,353
R _s (mmHg)	129 ± 17	132 ± 18	132 ± 21	0,386
R _r (mmHg)	83 ± 9	83 ± 11	81 ± 12	0,892

TABELA 45. Charakterystyka metaboliczna w zależności od genotypu receptora ADRB3 w badanej grupie

Charakterystyka	Genotyp			p
	W/W n = 263	W/R n = 38	R/R n = 5	
Glukoza na czczo (mg/dl)	89 ± 11	88 ± 10	85 ± 12	0,828
Insulina (μIU/ml)	6,4 ± 4,3	7,0 ± 4,0	4,8 ± 2,4	0,317
Cholesterol (mg/100 cm ³)	197 ± 34	194 ± 36	205 ± 27	0,616
HDL-cholesterol (mg/dl)	71 ± 18	69 ± 15	70 ± 16	0,570
LDL-cholesterol (mg/dl)	153 ± 39	149 ± 43	164 ± 38	0,522
TG (mg/dl)	108 ± 49	112 ± 51	112 ± 50	0,663
TG/HDL	1,7 ± 1,04	1,8 ± 1,06	1,84 ± 1,37	0,528
HOMA	1,5 ± 1,0	1,6 ± 1,0	1,0 ± 0,6	0,391

stwierdziłam natomiast najniższe stężenie frakcji HDL-cholesterolu w surowicy. Nie wykazałam jednak istotnej statystycznie różnicy między tymi wartościami w poszczególnych genotypach, co może wynikać ze zróżnicowanej ich liczebności w badanej populacji.

Pozostałe wartości czynników ryzyka, tj. obwód talii, WHR, BMI, a także stężenie TC w surowicy i frakcji LDL-cholesterolu oraz stężenie glukozy na czczo były wyższe dla pozostałych genotypów w porównaniu z grupą z polimorfizmem receptora β_3 -adrenergicznego. Jednak te różnice między genotypami także nie były statystycznie istotne.

4.5. Częstość występowania antropometrycznych i metabolicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia w zależności od genotypu receptora β_3 -adrenergicznego w badanej grupie

W tabelach 46–47 przedstawiłam częstość występowania antropometrycznych i metabolicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia w aspekcie genotypów receptora β_3 -adrenergicznego. Jak z nich wynika, częstości występowania ponadnormatywnych wartości TF, nadciśnienia tętniczego (zarówno składowej R_r , jak i R_s), a także nieprawidłowych wartości HDL, TG oraz HOMA były wyższe w grupie kobiet z genotypem W/R receptora β_3 -adrenergicznego w porównaniu z genotypem dominującym, jednak ta różnica była istotna statystycznie przy $p < 0,05$ wyłącznie dla wskaźnika HOMA.

TABELA 46. Wpływ polimorfizmu genu receptora ADRB3 na częstość występowania antropometrycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia w badanej grupie

Czynnik ryzyka	Genotyp			p
	W/W n = 263	W/R n = 38	R/R n = 5	
Obwód talii ≥ 80 cm	195 (74,1%)	27 (71,1%)	3 (60%)	0,687
WHR $\geq 0,8$	181 (68,8%)	22 (57,9%)	3 (60%)	0,180
BMI ≥ 30 kg/m ²	76 (28,9%)	10 (26,3%)	2 (40%)	0,743
TF $\geq 35\%$	176 (66,9%)	27 (71,1%)	3 (60%)	0,613
$R_s \geq 130$ mmHg	137 (52,1%)	22 (57,9%)	3 (60%)	0,504
$R_r \geq 85$ mmHg	107 (40,7%)	17 (44,7%)	2 (40%)	0,637

TABELA 47. Wpływ polimorfizmu genu receptora ADRB3 na częstość występowania metabolicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia w badanej grupie

Czynnik ryzyka	Genotyp			p
	W/W n = 263	W/R n = 38	R/R n = 5	
TC $\geq$ 200 mg/dl	229 (87,1%)	32 (84,2%)	5 (100%)	0,629
HDL < 50 mg/dl	19 (7,2%)	3 (7,8%)	1 (20%)	0,884
LDL $\geq$ 135 mg/dl	176 (66,9%)	24 (63,1%)	4 (80%)	0,648
TG $\geq$ 150 mg/dl	48 (18,2%)	7 (18,4%)	1 (20%)	0,981
Glukoza na czczo $\geq$ 100 mg/dl	36 (13,7%)	5 (13,2%)	4 (80%)	0,930
HOMA $\geq$ 1,69	76 (28,9%)	17 (44,7%)	2 (40%)	0,049*

Częstości występowania zwiększającego ryzyko chorób układu krążenia obwodu talii, WHR, BMI, a także stężenia TC, frakcji LDL-cholesterolu oraz stężenia glukozy na czczo były wyższe dla genotypu dominującego receptora ADRB3 w porównaniu z genotypem W/R tego receptora. Różnice w częstościach nie były statystycznie istotne. Ze względu na małą liczebność w grupie kobiet z genotypem recesywnym receptora β_3 -adrenergicznego (n = 5) poziom istotności statystycznej różnic (p) w przedstawionych tabelach dotyczył porównania dwóch pozostałych genotypów.

Nie obserwowalam istotnych statystycznie różnic w częstości występowania klasycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia między genotypem dominującym W/W a pozostałymi genotypami receptora β_3 -adrenergicznego, mimo częstszego ich występowania w grupie z co najmniej jednym allelem kodującym Arg w pozycji 64.

4.6. Wpływ polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego na współzależność czynników ryzyka chorób układu krążenia i Δ TBARS po standaryzowanym wysiłku fizycznym

W tabelach 48 i 49 przedstawiłam współczynniki korelacji liniowej między antropometrycznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS w aspekcie genotypu receptora β_3 -adrenergicznego. W tabelach podałam wartość współczynnika korelacji liniowej „r” (górna liczba) oraz wartość poziomu istotności statystycznej „p” (dolna liczba). Znak * wskazuje, że korelacja jest istotna statystycznie (p < 0,05).

TABELA 48. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona między Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku a antropometrycznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w aspekcie genotypu receptora ADRB3

Parametr	W/W n = 263	W/R n = 38	R/R n = 5
Obwód talii (cm)	0,249 < 0,001*	0,308 0,060	-0,113 0,857
WHR	0,160 < 0,009*	-0,067 0,915	-0,067 0,915
BMI (kg/m ²)	0,304 < 0,001*	0,276 0,094	-0,322 0,598
TF (%)	0,221 < 0,001*	0,091 0,588	-0,494 0,398
Dep A (%)	0,246 < 0,001*	0,159 0,340	-0,342 0,573
Dep G (%)	0,171 < 0,005*	-0,062 0,711	-0,401 0,504
A/G (%/%)	0,131 < 0,033*	0,223 0,178	-0,207 0,738
R _s (mmHg)	0,148 < 0,017*	0,132 0,429	0,120 0,848
R _r (mmHg)	0,136 < 0,028*	0,066 0,693	-0,350 0,564

TABELA 49. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona między Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku a biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w aspekcie genotypu receptora ADRB3

Parametr	W/W n = 263	W/R n = 38	R/R n = 5
TC (mg/dl)	0,006 0,923	0,075 0,654	-0,265 0,667
HDL (mg/dl)	-0,131 < 0,034*	-0,284 0,084	0,671 0,215
LDL (mg/dl)	0,021 0,735	0,166 0,319	-0,345 0,569
TG (mg/dl)	0,190 < 0,002*	0,166 0,319	-0,704 0,185
TG/HDL	0,145 < 0,018*	0,245 0,138	-0,572 0,314
Glukoza na czczo (mg/dl)	0,098 0,110	0,180 0,279	-0,683 0,204
Insulina (μIU/ml)	0,157 < 0,011*	0,196 0,238	-0,270 0,661
HOMA	0,158 < 0,010*	0,189 0,255	-0,353 0,559

Jak wynika z tabel 48 i 49, istotną statystycznie korelację między Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku a czynnikami ryzyka chorób układu krążenia przy $p < 0,05$ obserwowałam jedynie dla genotypu dominującego receptora ADRB3. Wykazałam istotną korelację z obwodem talii ($p < 0,001$), BMI ($p < 0,001$), WHR ($p < 0,009$), TF ($p < 0,001$), depozytem tłuszczu androidalnego ($p < 0,001$), depozytem gynoidalnym ($p < 0,005$), wartością ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego ($p < 0,017$; $p < 0,028$), a także stężeniem TG ($p < 0,002$), stężeniem insuliny na czczo ($p < 0,011$), wskaźnikiem HOMA ($p < 0,01$) oraz korelację ujemną ze stężeniem HDL-cholesterolu w surowicy ($p < 0,034$). Nie wykazałam istotnej statystycznie korelacji między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku standaryzowanym dla pozostałych genotypów receptora ADRB3 u kobiet pomenopauzalnych.

Nie wykazałam istotnej statystycznie liniowej korelacji przy zakładanym poziomie istotności $p < 0,05$ dla genotypu W/R receptora ADRB3 między antropometrycznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku fizycznym w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych. Jednak dla obwodu talii, BMI oraz stężenia frakcji HDL-cholesterolu wystąpiła korelacja liniowa z Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku na poziomie $p < 0,1$, co pozwalało przypuszczać, że analiza regresji wielokrotnej wykaże istotny wkład tych czynników przy ich współwystępowaniu w powysiłkowy przyrost wskaźnika stresu oksydacyjnego.

W tabelach 50 i 51 przedstawiłam analizę statystyczną metodą regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku fizycznym dla genotypu W/W (Trp64Trp) oraz genotypu W/R (Trp64Arg) receptora β_3 -adrenergicznego.

Jak wynika z tabeli 50, wzrost stężenia Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku standaryzowanym jest istotnie statystycznie związany ze współwystępowaniem podwyższonej wartości BMI ($p < 0,018$) oraz wielkością depozytu tłuszczu androidalnego ($p < 0,042$) dla genotypu dominującego W/W (Trp64Trp) receptora ADRB3. Wartość statystyki t informującej o istotności współczynnika korelacji obu tych wielkości była zbliżona, jakkolwiek wielkość BMI miała większy wpływ na Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku standaryzowanym ($t = 2,389$; $\beta = 0,904$), podczas gdy dla depozytu tłuszczu androidalnego wkład był nieco niższy ($t = 2,043$; $\beta = 0,545$), a dla pozostałych skorelowanych liniowo czynników ryzyka wpływ ten nie był statystycznie istotny.

TABELA 50. Analiza regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla genotypu dominującego W/W (Trp64Trp) receptora ADRB3

Czynnik ryzyka	<i>t</i>	β	p
Obwód talii (cm)	-0,849	-0,161	0,397
WHR	0,930	15,590	0,353
BMI (kg/m ²)	2,389	0,904	0,018*
TF (%)	-1,961	-0,860	0,051
Dep A (%)	2,043	0,545	0,042*
Dep G (%)	0,950	0,299	0,343
A/G (%/%)	-0,995	-8,251	0,321
HDL (mg/dl)	-0,021	-0,001	0,975
TG (mg/dl)	1,098	0,019	0,273
Insulina (μ IU/ml)	Nie uwzględniono w analizie ^{a)}		
HOMA	0,233	0,181	0,824
R _s (mmHg)	0,737	0,044	0,462
R _r (mmHg)	0,870	0,096	0,385

Do analizy regresji wielokrotnej wybrałam te wskaźniki, które w teście korelacji liniowej Pearsona uzyskały wartość współczynnika korelacji $p < 0,1$ w analizie grupy z genotypem W/W ($n = 263$).

^{a)} Program statystyczny podczas analizy metodą regresji wielokrotnej wykazał, że istnieje współliniowość między stężeniem insuliny i wskaźnikiem HOMA. Dlatego stężenie insuliny nie zostało wzięte pod uwagę w analizie, ponieważ jego wartość została uwzględniona we wskaźniku insulinooporności HOMA.

TABELA 51. Analiza regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla genotypu W/R (polimorfizmu Trp64Arg) receptora ADRB3

Czynnik ryzyka	<i>t</i>	β	p
Obwód talii (cm)	0,378	0,136	0,708
BMI (kg/m ²)	0,256	0,184	0,800
HDL (mg/dl)	-0,897	-0,121	0,376

Nie wykazałam istotnej statystycznie zależności metodą regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku dla genotypu W/R receptora β_3 -adrenergicznego.

5

Dyskusja

5.1. Częstość występowania poszczególnych fenotypów otyłości w populacji kobiet pomenopauzalnych oraz ich wpływ na czynniki ryzyka chorób układu krążenia

Otyłość jako choroba cywilizacyjna stanowi istotny problem zdrowotny z racji częstości występowania (Stein i Colditz 2004, Haslam i James 2005, Miyashita i wsp. 2006, Ogden i wsp. 2006, Ingelsson i wsp. 2007, WHO 2007) oraz kosztów leczenia jej następstw (Sturm 2002, Zimmet i wsp. 2005). Jednak rzeczywiste koszty wynikające ze zwiększonej zapadalności na cukrzycę typu 2, choroby układu krążenia oraz nowotwory hormonozależne związane są z określonym fenotypem otyłości (Matthews i wsp. 2001, Sims 2001, Ferrara i wsp. 2002, Lorenzo i wsp. 2003, Bray 2004, 2007, Grundy i wsp. 2004b, Karelis i wsp. 2004a, 2005, 2007, Iacobellis i wsp. 2005, Milewicz i wsp. 2005a, Milewicz i Jędrzejuk 2007, Zhang i wsp. 2007, 2008, Karelis 2008c, Wildman i wsp. 2008).

W odróżnieniu od fenotypu otyłości bez zaburzeń metabolicznych (OBZM), fenotypowi otyłości z zaburzeniami metabolicznymi (OZZM) towarzyszy patologiczny profil gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej, które są przyczyną dalszych następstw chorobowych (Folsom i wsp. 1993, Ferrannini i wsp. 1997, Bonora i wsp. 1998, Sites i wsp. 2000, Brochu i wsp. 2001, Karelis i wsp. 2004a, 2004b, 2004c, Marchesini i wsp. 2004, Milewicz 2005b, Milewicz i Jędrzejuk 2006, Shin i wsp. 2006, Aguilar-Salinas i wsp. 2008, Rosito i wsp. 2008). Również w fenotypie otyłości metabolicznej przy prawidłowej masie ciała (OMPMC) stwierdza się występowanie czynników ryzyka zaburzeń metabolicznych (Ruderman i wsp. 1981, 1982, 1998, Dvorak i wsp. 1999, Conus i wsp. 2004, Karelis i wsp. 2004a, Meigs i wsp. 2006, Bednarek-Tupikowska i wsp. 2007). Te dwa prowadzące do zagrożeń zdrowotnych fenotypy otyłości wiążą się z określoną dystrybucją tkanki tłuszczowej, tj. wzrostem depozytu tłuszczu wisceralnego (Reaven 1988, 1993, Terry i wsp. 1991, Ruderman i wsp. 1998, Bray 2004, Karelis i wsp. 2004a, 2004b, Goodpaster i wsp. 2005, Toth i wsp. 2006, Jung i wsp. 2008).

Okresowi przekwitania u kobiet często towarzyszy wystąpienie otyłości związanej między innymi ze spadkiem produkcji i stężenia hormonów płciowych (Wing 1991b, Pasquali i wsp. 1994, Milewicz i wsp. 2001a, Ferrara i wsp. 2002, Koskova i wsp. 2007, Gast i wsp. 2008, Kaaja 2008, Stachowiak i wsp. 2009). Podkreśla się, że otyłość obserwowana u kobiet w tym okresie związana jest z redystrybucją tkanki tłuszczowej, prowadzącą do zwiększenia częstości występowania otyłości wisceralnej (Ley i wsp. 1992, Wang i wsp. 1994, Reubinoff i wsp. 1995, Gambacciani i wsp. 1999, Brochu i wsp. 2000, 2001, 2008, Tchernof i wsp. 2000a, DeNino i wsp. 2001, Toth i wsp. 2006, Karelis i wsp. 2007).

W dostępnej literaturze nie znalazłam informacji o częstości występowania fenotypów otyłości w okresie przekwitania u kobiet w populacji generalnej. Dlatego w mojej pracy postanowiłam ocenić częstość występowania wymienionych fenotypów otyłości na podstawie homogennej, losowo dobranej grupy kobiet pomenopauzalnych. W badanej grupie przeważały kobiety z otyłością predysponującą do zwiększonego ryzyka chorób metabolicznych, tzn. fenotyp OZZM oraz OMPMC. Kobiety z otyłością z zaburzeniami metabolicznymi (OZZM) oraz otyłością metaboliczną z prawidłową masą ciała (OMPMC) stanowiły łącznie 73,5% w odniesieniu do całej badanej grupy. Najliczniej reprezentowany był fenotyp otyłości z zaburzeniami metabolicznymi (63,4%). Najmniej licznie występował fenotyp otyłości bez zaburzeń metabolicznych (4,6%). Kobiety z prawidłowym indeksem masy ciała $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ oraz obwodem talii poniżej wartości brzęgowej (talia $< 80 \text{ cm}$) wykluczającej ryzyko powikłań metabolicznych stanowiły drugą co do liczebności grupę (21,9%).

Podsumowując, zgodnie z kryteriami IDF (International Diabetes Federation) (Alberti i wsp. 2005) dla kobiet rasy kaukaskiej zwiększający ryzyko zaburzeń metabolicznych obwód talii $\geq 80 \text{ cm}$ wystąpił u 73,5% kobiet pomenopauzalnych populacji wrocławskiej. Wyniki moich badań zbliżone są do badań IDEA (Balkau i wsp. 2007), w których kryterium otyłości brzusznej dla kobiet rasy kaukaskiej spełniało 71% kobiet (obwód talii $\geq 80 \text{ cm}$). Nadwagę obserwowano u 30% kobiet bez względu na region świata, natomiast częstość występowania otyłości ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) zależała od regionu i była najniższa dla kobiet z Azji południowej i wschodniej (około 7%). Z kolei w Kanadzie otyłość stwierdzono u 36% badanych, bez względu na płeć. W badaniach IDEA uczestniczyły jednak kobiety w wieku 18–80 lat. Wyniki oceny częstości występowania otyłości brzusznej w analizowanej grupie polskich kobiet pomenopauzalnych były zatem zbliżone do uzyskanych w Europie lub USA. Na niewielkie różnice miał zapewne wpływ inny przedział wieku badanych przeze mnie kobiet, jak również czynniki behawioralne oraz być może częstsze stosowanie farmakologicznej antykoncepcji bądź hormonalnej terapii zastępczej przez kobiety w innych krajach (Rachoń i wsp. 2004, Bińkowska i wsp. 2005, Mogilnaya i wsp. 2005, Żolnierczuk-Kieliszek i wsp. 2006, Obermeyer i wsp. 2007, Moriyama i wsp. 2008).

Wyodrębniona w moich badaniach grupa kobiet otyłych bez zaburzeń metabolicznych stanowiła jedynie 4,6% wśród losowo wybranych kobiet pomenopauzalnych. Ten fenotyp otyłości określany jako MHO (*Metabolically Healthy but Obese*), wydzielony spośród 154 kanadyjskich otyłych kobiet pomenopauzalnych (w wieku $57 \pm 5,3$; BMI: $34,3 \pm 5,5$ kg/m²), stanowił 12,3% badanej grupy (Karelis i wsp. 2004b). W badaniach tych w odróżnieniu od moich nie oceniano losowo dobranej grupy, lecz uwzględniano jedynie populację otyłych kobiet pomenopauzalnych. Pozostałe 87,7% określono jako *At Risk Obese* (Karelis i wsp. 2004b), co odpowiada wydzielonej w moich badaniach grupie otyłych z zaburzeniami metabolicznymi (63,4%). Zatem różnica w częstościach występowania fenotypów wynikała z faktu, że kobiety ujęte w moich badaniach były losowo wybranymi kobietami pomenopauzalnymi, niezależnie od wskaźnika masy ciała. Ponadto autorzy przywołanej pracy przyjęli nieco inne kryteria kwalifikujące kobiety otyłe do określonych fenotypów, zgodne z zaleceniami National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATPIII) (NCEP 2002). Wykazanie czterech prawidłowych wartości spośród pięciu wskaźników, tj. stężenia triacylogliceroli ($TG \leq 1,7$ mmol/l), całkowitego cholesterolu ($TC \leq 5,2$ mmol/l), frakcji LDL-cholesterolu ($LDL \leq 2,6$ mmol/l), wskaźnika insulinooporności ($HOMA \leq 1,95$) oraz stężenia frakcji HDL-cholesterolu ($HDL \geq 1,3$ mmol/l), kwalifikowało do fenotypu MHO.

W mojej pracy natomiast, przy uwzględnieniu opinii autorów wielu publikacji dotyczących badań populacyjnych (Janssen i wsp. 2002a, 2004, Wang 2003, Shen i wsp. 2006, Balkau i wsp. 2007, Hu 2007, Zeller i wsp. 2008), podkreślających kluczową rolę obwodu talii jako kryterium zagrożenia zaburzeniami metabolicznymi, jako wartość graniczną dla kobiet rasy kaukaskiej przyjąłam obwód talii 80 cm (wg IDF Berlin 2005), co mogło być również przyczyną odmiennych obserwacji. Ponadto należy pamiętać, że kobiety w krajach zachodnioeuropejskich i USA znacznie częściej niż w Polsce stosują antykoncepcję doustną oraz hormonalną terapię zastępczą, które mają istotny wpływ na skład ciała (Sites i wsp. 2001, dos Reis i wsp. 2003, Rachoń i wsp. 2004, Bińkowska i wsp. 2005, Żołnierczuk-Kieliszek i wsp. 2006, Yüksel i wsp. 2007).

Z obserwacji innych autorów wynika, że osoby otyłe bez zaburzeń metabolicznych (MHO) mogą stanowić około 20–30% populacji otyłych (Bonora i wsp. 1998, Iacobellis i wsp. 2005, Karelis i wsp. 2005, 2008a, Karelis 2008c, Karelis i Rabasa-Lhoret 2008b, Wildman i wsp. 2008), co nie jest równoznaczne z takim samym udziałem tego fenotypu otyłości wśród kobiet pomenopauzalnych.

Marchesini i wsp. (2004) wykazali, że 12,8% populacji otyłych we Włoszech to osoby z prawidłowym stężeniem glukozy na czczo, prawidłowym profilem lipidowym oraz prawidłowym ciśnieniem tętniczym. W badaniach tych taki fenotyp otyłości stwierdzono przede wszystkim w grupie kobiet poniżej 45. roku

życia, z niewielką otyłością. Wyniki mojej pracy nie potwierdzają powyższych obserwacji, co wynika z faktu, że w cytowanej pracy oceniano kobiety młodsze od badanych przeze mnie. Ponadto niewykluczone, że wyższy udział zdrowych metabolicznie otyłych kobiet w populacji włoskiej wynika z korzystnego wpływu diety śródziemnomorskiej.

W innych włoskich badaniach (Iacobellis i wsp. 2005) wśród osób otyłych rasy białej (514 kobiet, 167 mężczyzn; w wieku $41,1 \pm 13,9$; od 16 do 77 lat; z BMI = $40,2 \pm 7,6$) około 27,5% badanych nie było obarczonych ryzykiem chorób układu krążenia. Jakkolwiek osoby młodsze częściej reprezentowały ten fenotyp otyłości (MHO), to różnice w poszczególnych grupach wieku nie były statystycznie istotne. Autorzy, podobnie jak w pracy Marchesiniego i wsp. (2004), konkludują, że tak liczna grupa osób otyłych bez zaburzeń metabolicznych może być związana z typowymi dla diety śródziemnomorskiej nawykami żywieniowymi.

W wielu pracach pojawiają się doniesienia o osobach z zaburzeniami metabolicznymi mimo prawidłowej masy ciała (Ruderman i wsp. 1981, 1998, Dvorak i wsp. 1999, Conus i wsp. 2004, Karelis i wsp. 2004a, Meigs i wsp. 2006). W badanej przeze mnie grupie pomenopauzalnych kobiet populacji wrocławskiej wydzielony fenotyp otyłości metabolicznej z prawidłową masą ciała stanowił 10,1% badanej grupy. W literaturze anglojęzycznej spotyka się podobnie zdefiniowany fenotyp otyłości dotyczący młodych kobiet w wieku 18–35, tzw. MONW (*Metabolically Obese but Normal Weight*) (Ruderman i wsp. 1981, 1998, Katsuki i wsp. 2003, Conus i wsp. 2004, Karelis i wsp. 2004a). W badaniach amerykańskich i kanadyjskich częstość występowania tego fenotypu otyłości ocenia się na 13–18%, lecz wyniki tych badań dotyczą kobiet w okresie prokreacyjnym, a nie menopauzalnym (Ruderman i wsp. 1998, Dvorak i wsp. 1999, Conus i wsp. 2004, Karelis i wsp. 2004a). Inne niż w moich badaniach były także kryteria rozpoznania tego fenotypu otyłości (Conus i wsp. 2004). Brak natomiast w literaturze danych na temat częstości występowania tego fenotypu w homogennej populacji kobiet rasy kaukaskiej w okresie pomenopauzalnym.

Na uwagę zasługuje fakt, że w moich badaniach jedynie u 21,9% kobiet pomenopauzalnych nie wykazałam nieprawidłowych wartości wskaźnika masy ciała i obwodu talii. W dostępnej literaturze nie znalazłam publikacji, w których przyjęto by taki sam protokół kwalifikujący kobiety pomenopauzalne do badań, co ogranicza możliwość porównania wyników moich badań z obserwacjami innych autorów.

Wildman i wsp. (2008) w ramach badań (NHANES 1999–2004) grupy 5440 dwudziestoletnich osób wykazali, że wśród osób z prawidłowym BMI u 23,5% zdiagnozowano przynajmniej jeden czynnik ryzyka chorób układu krążenia. W tej samej grupie wiekowej u 51,3% osób z nadwagą oraz 31,7% z otyłością nie stwierdzono żadnego z czynników świadczących o zaburzeniach metabo-

licznych. Występowanie zaburzeń metabolicznych skorelowane było z obwodem talii, wiekiem i pochodzeniem etnicznym oraz poziomem aktywności fizycznej (Wildman i wsp. 2008).

Analizie poddałam również wartości wybranych czynników ryzyka chorób układu krążenia w wydzielonych fenotypach otyłości. Uwzględniony w moich badaniach materiał dotyczący kobiet pomenopauzalnych był homogeny pod względem zaawansowania okresu klimakterium, o czym świadczą porównywalne wartości stężenia FSH oraz estradiolu w surowicy krwi. Uwzględniając, zgodnie z IDF 2005, graniczną wartość obwodu talii 80 cm, w grupie kobiet z należną masą ciała oraz otyłych i z nadwagą wydzieliłam podgrupy z talią poniżej i powyżej 80 cm.

Oceniając metodą DEXA całkowitą wartość tkanki tłuszczowej (TF), jej dystrybucję (depozyt G, depozyt A) oraz wyznaczając wskaźnik ilorazu depozytów (A/G), wykazałam istotnie statystycznie wyższe wartości tych parametrów ($p < 0,001$) dla otyłości z zaburzeniami metabolicznymi OZZM (talia ≥ 80 cm) w porównaniu z pozostałymi fenotypami otyłości oraz grupą kontrolną. Otyłe kobiety bez zaburzeń metabolicznych OBZM (talia < 80 cm) wykazywały istotnie wyższe ($p < 0,002$) wartości TF (%) oraz depozytu gynoidalnego w odniesieniu zarówno do grupy kontrolnej, jak i fenotypu OMPMC ($p < 0,011$; $p < 0,02$). Natomiast wskaźnik ilorazu depozytów był istotnie niższy ($p < 0,003$) w stosunku do kobiet z otyłością metaboliczną przy prawidłowej masie ciała. Kobiety o fenotypie OMPMC (talia > 80 cm) wykazywały istotnie wyższe wartości ($p < 0,001$) całkowitego tłuszczu TF (%), ocenianego depozytu androidalnego oraz ilorazu depozytów A/G w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Podsumowując, wyniki moich badań zgodnie z oczekiwaniami wykazały, że w otyłości z zaburzeniami metabolicznymi występuje zwiększona zawartość tłuszczu w składzie ciała oraz jego depozytu w obrębie jamy brzusznej. Fenotyp OBZM charakteryzuje zwiększony depozyt tłuszczu gynoidalnego oraz zbliżona do wartości kobiet z grupy kontrolnej wartość wskaźnika depozytów A/G. U kobiet w grupie z otyłością metaboliczną przy prawidłowej masie ciała wystąpiły wyższe wartości całkowitej tkanki tłuszczowej TF, depozytu brzuszego oraz ilorazu depozytów A/G w porównaniu z grupą kontrolną z prawidłową masą ciała. Uwzględniając powyższe obserwacje, należy potwierdzić przydatność oznaczania obwodu talii przy kwalifikacji do fenotypu otyłości, który jest znacznie prostszą i tańszą metodą niż technika dwuwiązkowej absorpcjometrii promieni rentgenowskich DEXA. Do podobnych wniosków doszli Kayoung Lee i wsp. (2008). W badaniach 95 otyłych koreańskich kobiet, w tym 26 pomenopauzalnych, wykazali, że pomiar obwodu talii jest ekwiwalentem metody DEXA oraz tomografii komputerowej przy ocenie otyłości brzusznej jako wskaźnika metabolicznych czynników ryzyka u otyłych kobiet.

Zgodnie z oczekiwaniami, wartości ilorazu depozytu tłuszczu androidalnego

i gynoidalnego (A/G) w fenotypie otyłości bez zaburzeń metabolicznych oraz grupie kontrolnej były istotnie statystycznie niższe w porównaniu z pozostałymi fenotypami, co może świadczyć o istotnej ochronnej roli depozytu tłuszczu gynoidalnego przed zaburzeniami metabolicznymi u kobiet. Potwierdzają to także inni autorzy (Goodpaster i wsp. 2005, Van Pelt i wsp. 2005, Kristiansen 2006).

Moje obserwacje dotyczące składu ciała ocenianego metodą DEXA w grupie kobiet pomenopauzalnych w zależności od fenotypu wykazują podobne trendy, lecz pod względem wartości różnią się od wyników prac innych autorów. DeNino i wsp. u 31 nieotyłych zdrowych kobiet pomenopauzalnych w wieku 51–60 lat wykazał całkowitą wartość TF na poziomie $21,1 \pm 6,4$ (kg), tymczasem w mojej grupie u kobiet z prawidłową masą ciała TF (kg) było niższe i wynosiło $17,8 \pm 3,2$. Wartość TF w pracy DeNino i wsp. (2001) była natomiast zbliżona do uzyskanej w moich badaniach dla fenotypu OMPMC. Także Karelis i wsp. (2004a, 2005) wykazali wyższe wartości TF (kg) dla fenotypu otyłości kobiet pomenopauzalnych z zaburzeniami metabolicznymi ($41,8 \pm 8,1$) w porównaniu z kobietami otyłymi metabolicznie zdrowymi ($40,2 \pm 8,8$), lecz różnica między nimi nie była statystycznie istotna. Wartości bezwzględne TF (kg) przy zachowanej różnicy były wyższe dla populacji kobiet kanadyjskich w porównaniu z kobietami populacji wrocławskiej. Jak już wcześniej wspomniałam, Karelis i wsp. (2004a, 2005) przyjęli inny protokół wydzielania fenotypów otyłości.

W badaniach Kayoung Lee i wsp. (2008) wydzielono grupę otyłych kobiet z zespołem metabolicznym oraz bez zespołu metabolicznego. Zawartość całkowitej tkanki tłuszczowej TF (%) była statystycznie wyższa wśród kobiet z zespołem metabolicznym (39,2%), jednocześnie porównywalna z fenotypem OZZM (39,8%) w moich badaniach. Tymczasem kobiety otyłe bez zespołu metabolicznego miały wartości nieznacznie wyższe niż OBZM w moich badaniach. Jednak w badaniach koreańskich oceniano kobiety między 20. a 64. rokiem życia (Kayoung Lee i wsp. 2008). Depozyt androidalny tłuszczu (%) był istotnie statystycznie wyższy w grupie kobiet z zespołem metabolicznym (48,3%) w stosunku do grupy bez zespołu metabolicznego (45,3%). Wartości tych depozytów w obu grupach były wyższe niż w moich badaniach dla fenotypów OZZM i OBZM. Także wielkość wskaźnika depozytów A/G była istotnie statystycznie wyższa w grupie otyłych kobiet koreańskich z zespołem metabolicznym w porównaniu z kobietami, u których nie wykazano występowania zespołu metabolicznego. Podobnie w moich badaniach A/G był statystycznie wyższy dla fenotypu OZZM w porównaniu z OBZM.

Analizując w grupie OZZM wartości stężenia w surowicy krwi cholesterolu całkowitego, frakcji HDL- i LDL-cholesterolu, triacylogliceroli (TG), ilorazu TG/HDL, glukozy na czczo, insuliny oraz wartości HOMA, wykazałam istotne statystycznie ($p < 0,001$) wyższe stężenie triacylogliceroli (TG), wskaźnika aterogenności (TG/HDL) oraz niższe stężenie HDL-cholesterolu, jak również istotnie

wyższe ($p < 0,001$) stężenie glukozy, insuliny oraz wskaźnika HOMA w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast oceniając powyższe parametry dla fenotypu OZZM w odniesieniu do fenotypu OBZM, wykazałam istotne statystycznie różnice dla wskaźników gospodarki węglowodanowej, tj. wyższe stężenie glukozy oraz wartości HOMA przy $p < 0,001$.

Moje obserwacje odnośnie do metabolizmu lipidów i węglowodanów u osób otyłych bez zaburzeń metabolicznych potwierdzają badania innych autorów (Brochu i wsp. 2001, Sims 2001, Karelis i wsp. 2005, Aguilar-Salinas i wsp. 2008, Karelis i Rabasa-Lhoret 2008b). Karelis i wsp. (2007) w grupie 131 otyłych pomenopauzalnych kobiet bez zdiagnozowanej cukrzycy, preferujących nieaktywny fizycznie styl życia wykazali, że wartość ilorazu TG/HDL może służyć do przewidywania wskaźnika insulinooporności HOMA. Wysoka wartość HOMA związana była z wysoką wartością tego ilorazu (Karelis i wsp. 2007). Jest to zgodne z moimi obserwacjami, gdzie istotnie wyższe ($p < 0,001$) wartości tego wskaźnika dla fenotypów OZZM oraz OMPMC w stosunku do grupy kontrolnej współwystępują z istotnymi statystycznie wyższymi wartościami HOMA. Najnowsze badania potwierdzające występowanie fenotypu otyłości bez zaburzeń metabolicznych wykazują, że osoby takie mają niższe wartości depozytu tłuszczu wisceralnego, tłuszczu w wątrobie i mięśniach niż otyli, u których stwierdza się insulinooporność (Stefan i wsp. 2008). Autorzy tej pracy przypuszczają, że fakt ten wiąże się z większą zdolnością do spalania wolnych kwasów tłuszczowych.

Oceniany w mojej pracy profil gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej w fenotypie OMPMC wykazywał istotnie statystycznie niższe stężenie HDL-cholesterolu ($p < 0,014$), wyższe LDL ($p < 0,008$), wyższe TG ($p < 0,005$) oraz ilorazu TG/HDL ($p < 0,001$) w surowicy krwi, jak również wyższe stężenie insuliny ($p < 0,017$) oraz wskaźnika HOMA ($p < 0,02$) w porównaniu z grupą K.

Wyniki moich badań potwierdzają wyniki prac Rudermana i wsp. (1981, 1998), że nadmiar tłuszczu brzuszego jest czynnikiem wpływającym na wystąpienie insulinooporności. U osób z MONW potwierdzono także zaburzenia w gospodarce lipidów w postaci hipertriglicydemii (Ruderman i wsp. 1998, Katsuki i wsp. 2003) oraz istotnego podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego (Dvorak i wsp. 1999, Karelis i wsp. 2004a, Conus i wsp. 2007).

Wykazaną przeze mnie dużą przydatność oznaczania obwodu talii do oceny zagrożenia zaburzeniami metabolicznymi u kobiet z należną oraz nadmierną masą ciała potwierdzają także inni autorzy (Janssen i wsp. 2002a, Wang 2003, Shen i wsp. 2006, Balkau i wsp. 2007, Klein i wsp. 2007, Kayoung Lee i wsp. 2008, Zeller 2008). Wynik mojego badania ma istotne znaczenie praktyczne, pozwalające na prostą identyfikację kobiet zagrożonych zaburzeniami metabolicznymi przy prawidłowej masie ciała.

Kolejnym wnioskiem z moich badań jest konieczność zaproponowania odmiennych algorytmów postępowania w modyfikacji behawioralnych czynników ryzyka chorób układu krążenia w aspekcie fenotypów otyłości u nieaktywnych fizycznie kobiet pomenopauzalnych. W dostępnej literaturze znalazłam nieliczne publikacje dotyczące fenotypów otyłości i efektów terapii modyfikujących dietę, zwiększających aktywność fizyczną bądź zawierających oba te elementy w odniesieniu do tego okresu życia u kobiet (Karelis i wsp. 2005, 2008a, Perseghin 2008).

W przypadku kobiet z fenotypem OMPMC wydaje się, że restrykcje dietetyczne powinny być oparte raczej na modyfikacji jakościowej, a w mniejszym stopniu na ilościowej, co różni postępowanie w przypadku tego fenotypu od pozostałych. Wynika to z prawidłowej wartości BMI w tej grupie, a jednocześnie przemawia za większym udziałem regularnej aktywności fizycznej. Nawet niewielkie pozytywne zmiany we wskaźniku masy ciała i przypuszczalnie zmniejszenie przy tym depozytu tłuszczu androidalnego (Wing 1995, Ruderman i wsp. 1998) związane są z poprawą tolerancji glukozy i obniżeniem insulinooporności (Pan i wsp. 1997, Dvorak i wsp. 1999, Conus i wsp. 2004). Opisany pozytywny wpływ modyfikacji stylu życia wykazano na osobach młodszych niż w badanej przeze mnie grupie. Dotychczas nie ma jednak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, co jest przyczyną patologicznej kumulacji tkanki tłuszczowej w mięśniach i wątrobie, charakteryzującej ten fenotyp otyłości.

W fenotypie OZZM redukcję masy ciała oraz czynników ryzyka chorób układu krążenia można uzyskać, wprowadzając ilościowe i jakościowe restrykcje dietetyczne podtrzymane regularną (najlepiej codzienną) aerobową aktywnością fizyczną o umiarkowanej intensywności przez 30 minut (Dubnov i wsp. 2003).

W przeciwieństwie do fenotypu OZZM, w przypadku fenotypu OBZM próby redukcji masy ciała przez dietę, aktywność fizyczną lub obie te metody jednocześnie mogą dawać niekorzystne lub szkodliwe efekty (Karelis i wsp. 2008a, Perseghin 2008). Dodatkowo wykazano, że w fenotypie otyłości bez zaburzeń metabolicznych trudno utrzymać obniżoną masę ciała (Sims 2001, Karelis i wsp. 2004a, Karelis 2008c, Karelis i Rabasa-Lhoret 2008b). Wynika z tego, że oba te fenotypy otyłości wśród kobiet pomenopauzalnych nie mogą być poddawane takiej samej terapii stabilizującej masę ciała. W badaniach Karelisa i wsp. (2008a) poddano 6-miesięcznej restrykcji dietetycznej dwie grupy nieaktywnych fizycznie kobiet pomenopauzalnych, tj. grupę 121 kobiet z otyłością z zaburzeniami metabolicznymi oraz 30 kobiet bez zaburzeń metabolicznych. W efekcie w obu grupach wykazano istotne statystycznie obniżenie masy ciała oraz całkowitej tkanki tłuszczowej (ocenianej metodą DEXA). Tymczasem w grupie z otyłością metaboliczną wykazano wzrost insulinowrażliwości (ocenianej klamrą euglikemiczną) o około 26%, podczas gdy w grupie z otyłością bez zaburzeń metabolicznych insulinowrażliwość obniżyła się o około 13%.

5.2. Powysiłkowy stres oksydacyjny w aspekcie fenotypów otyłości u kobiet pomenopauzalnych

W wielu badaniach wykazano, że otyłość i jej powikłania związane są ze zwiększonym, ogólnoustrojowym stresem oksydacyjnym (Alameddine i Zafari 2002, Aronson i Rayfield 2002, Dandona i wsp. 2003, 2005, Higdon i Frei 2003, Urakawa i wsp. 2003, Ceriello i Motz 2004, Furukawa i wsp. 2004, Nabatchian i wsp. 2004, Ogita i Liao 2004, Couillard i wsp. 2005, Nakagawa i wsp. 2006, Lwow i wsp. 2007, Meigs i wsp. 2007, Vincent i wsp. 2007, 2009, Bloomer i Fisher-Wellman 2009). Ekspozycja na stres oksydacyjny w ontogenezie od okresu prenatalnego zwiększa się, osiągając najwyższy poziom po 50. roku życia (Pansarasa i wsp. 1999, Kasapoglu i Ozben 2001, Masuda i wsp. 2006, Palmieri i wsp. 2006, Vincent i wsp. 2007), co u kobiet związane jest między innymi z okresem klimakterium i brakiem ochronnego działania estrogenów. Estrogeny, wykazując właściwości antyoksydacyjne, wpływają na potencjał antyoksydacyjny w surowicy krwi (Michos i wsp. 2006). Po menopauzie nasilają się zatem procesy prooksydacyjne i obniża potencjał antyoksydacyjny (Bär i Amelink 1997, Yagi 1997, Vural i wsp. 2005, Michos i wsp. 2006, Miquel i wsp. 2006, Moreau i wsp. 2007, Pansini i wsp. 2008). Kumulacja tkanki tłuszczowej trzewnej związana jest z nasileniem procesów prooksydacyjnych u otyłych kobiet (Daví i wsp. 2002, Chen i wsp. 2005, Fujita i wsp. 2006, Palmieri i wsp. 2006, Pou i wsp. 2007, Pansini i wsp. 2008). Przypuszcza się, że zmiany w metabolizmie lipidów, szczególnie utlenianie nienasyconych kwasów tłuszczowych przez wolne rodniki, ma znaczenie w patogenezie chorób układu krążenia w okresie menopauzy (Pansini i wsp. 2008).

W związku z tym okres pomenopauzalny u kobiet zwiększa ryzyko nasilenia stresu oksydacyjnego. Otyłość u kobiet w tym okresie determinuje podejmowanie przez nie wielu działań, związanych między innymi z modyfikacją diety i aktywnością fizyczną. Według Venditti i wsp. (1999a) niewykluczone, że restrykcje kaloryczne mają wpływ na obniżenie produkcji wolnych rodników w większym stopniu niż aktywność fizyczna. Potwierdzają to efekty dwumiesięcznej diety opartej na umiarkowanych restrykcjach energetycznych przy zwiększeniu podaży produktów o wysokiej zawartości kwasów omega-3. U 276 zdrowych osób (w tym 158 kobiet) w wieku 20–40 lat oraz BMI w przedziale 27,5–32,5 kg/m² wykazano istotne obniżenie wskaźnika peroksydacji lipidów (MDA) przy jednoczesnym wzroście całkowitej zdolności antyoksydacyjnej w osoczu (AOP), skorelowanych z korzystnymi zmianami wskaźnika BMI, obwodu talii, profilu lipidowego, wskaźnika HOMA, a także ciśnienia tętniczego (Parra i wsp. 2007).

Wysiłek fizyczny nieadekwatny do wydajności systemu antyoksydacyjnego, o zbyt wysokiej intensywności lub nieodpowiednim czasie trwania, prowadzi do

wzrostu wskaźników stresu oksydacyjnego (Sen i wsp. 1994, Sen 1995, Marzatico i wsp. 1997, Toshinai i wsp. 1998, Ji 1999, 2006, Ji i Hollander 2000, Sharpe 1999, Saiki i wsp. 2001, Bailey i wsp. 2004, Masuda i wsp. 2006, Tanabe i wsp. 2006a, Vincent i wsp. 2007, Fisher-Wellman i Bloomer 2009a).

Wykazano, że w wyniku wysiłku fizycznego w mięśniach szczurów dochodzi do wzmożonej peroksydacji lipidów (Ji 1999, 2001, Venditti i wsp. 1999b, Mosoni i wsp. 2004). U ludzi reakcja ta następuje z opóźnieniem, a największe stężenie produktów peroksydacji lipidów zanotowano 6 godzin po wysiłku w surowicy krwi (Maughan i wsp. 1989). Wykazano także, że mięśnie kobiet są mniej wrażliwe na uszkodzenia wywołane działaniem RFT, a w badaniach na modelu zwierzęcym stwierdzono, że osobniki żeńskie w niewielkim stopniu narażone są na stres oksydacyjny pod wpływem wysiłku fizycznego (Tiidus 1995). Według niektórych autorów reakcja na powysiłkowy stres może być spowodowana antyoksydacyjnymi właściwościami żeńskich hormonów płciowych, głównie estradiolu (Tiidus 2000, Tauler i wsp. 2008). Po menopauzie zwiększa się zatem ryzyko powysiłkowego stresu oksydacyjnego (Vincent i wsp. 2005).

Aktywność fizyczna to podstawowa, nieinwazyjna – obok modyfikacji diety – metoda stabilizacji masy ciała i prozdrowotnej modyfikacji profilu lipidowego oraz gospodarki węglowodanowej (Després i Lamarche 1994, Pate i wsp. 1995, Hickner i wsp. 1999, Loucks 2000, Schneider i Gulerina 2000, Wright i Swan 2001, Dubnov i wsp. 2003, Fabricatore i Wadden 2003, Teoman i wsp. 2004, Mora i wsp. 2006, Woolf i wsp. 2008). Jednocześnie niezaprzeczalnie korzystne efekty aktywności fizycznej w przypadku wysiłku fizycznego o nieadekwatnej, zbyt wysokiej intensywności u niewytrenowanych osób nasilają stres oksydacyjny (Sen i wsp. 1994, Leaf i wsp. 1997, Toshinai i wsp. 1998, Alessio i wsp. 2000, Masuda i wsp. 2006, Judge i Leeuwenburgh 2007, Fisher-Wellman i wsp. 2009b). W badaniach na modelu zwierzęcym udowodniono, że intensywny i umiarkowany wysiłek fizyczny podwyższa aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (Powers i wsp. 1993, 1994), a także wykazano, że aktywne fizycznie osobniki miały niższy poziom wskaźników stresu oksydacyjnego w mięśniach i moczu w stosunku do nieaktywnych (Asami i wsp. 1998, Bejma i Ji 1999, Leeuwenburgh i wsp. 1999, Leeuwenburgh i Heinecke 2001, Bejma i wsp. 2000, Powers i Jackson 2008). Natomiast u szczurów poddanych jednocześnie restrikcjom dietetycznym oraz aktywności fizycznej stwierdzono spadek wartości wskaźników peroksydacji lipidów (MDA) i wzrost całkowitej zdolności antyoksydacyjnej (TAS) w osoczu (Filaire i wsp. 2009).

Kolejne okresy wzmożonej aktywności fizycznej u osób preferujących sedenteryjny styl życia mogą zatem indukować adaptację, która zapobiega poważnym uszkodzeniom oksydacyjnym (Jessup i wsp. 2003, Fatouros i wsp. 2004). Według Fisher-Wellman i wsp. (2009b) u osób z chronicznymi schorzeniami zwiększe-

nie stresu oksydacyjnego jako reakcja na wysiłek fizyczny jest wskaźnikiem zaburzenia obrony antyoksydacyjnej, natomiast regularny wysiłek fizyczny prowadzi do pozytywnych zmian adaptacyjnych.

W przypadku osób otyłych wystandaryzowanie wysiłku fizycznego wymaga uwzględnienia z jednej strony ich podatności na nasilenie stresu oksydacyjnego oraz osłabioną obronę antyoksydacyjną, z drugiej – ograniczenia ze strony układu krążenia, oddechowego, a także kostno-stawowego. W literaturze przedmiotu zaleca się zatem w przypadku osób otyłych aktywność fizyczną o niskiej do umiarkowanej intensywności (Dubnov i wsp. 2003, Achten i Jeukendrup 2004, Barden i wsp. 2007). W moich badaniach próbowałam ustalić, czy fenotyp otyłości wpływa na aktywność antyoksydacyjną surowicy oraz poziom wskaźników stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych i po standaryzowanym wysiłku o umiarkowanej intensywności (50% $\text{VO}_{2\text{max}}$). Planując model standaryzowanego wysiłku, wykorzystałam doświadczenia innych badaczy (Hurley i wsp. 1986, Maughan i wsp. 1989, Turcotte i wsp. 1992, Romijn i wsp. 1993a, 1993b, 1995, 2000, Després i Lamarche 1994, Pate i wsp. 1995, Simoneau i wsp. 1995, Ji 1999, 2001, Dériaz i wsp. 2001, Gambelunghe i wsp. 2001, Wright i Swan 2001, Dubnov i wsp. 2003, Vincent i wsp. 2004, 2005, Waxman i Norum 2004, Masuda i wsp. 2006).

Analizując wartość całkowitej aktywności antyoksydacyjnej TAS w surowicy w warunkach podstawowych, tj. przed standaryzowanym wysiłkiem fizycznym, wykazałam najwyższą jej wartość w grupie z otyłością bez zaburzeń metabolicznych, natomiast najniższą w grupie z otyłością z zaburzeniami metabolicznymi. Nie stwierdziłam jednak istotnych statystycznie różnic tego wskaźnika między tymi fenotypami otyłości, co związane jest prawdopodobnie z małą liczebnością grupy OBZM. Wykazałam natomiast istotnie statystycznie niższe wartości TAS ($p < 0,028$) w otyłości z zaburzeniami metabolicznymi w stosunku do grupy kontrolnej. Także w badaniach innych autorów wykazano niższą wartość TAS w grupie otyłych w porównaniu z osobami nieotyłymi (Fenkei i wsp. 2003, Lopes i wsp. 2003, Vincent i wsp. 2004, Moreau i wsp. 2007), co tylko pośrednio potwierdza moje badania, ponieważ w pracach tych nie analizowano, tak jak w mojej, różnic między fenotypami otyłości.

Najwyższą istotną statystycznie średnią wartość badanego wskaźnika peroksydacji lipidów (TBARS) przed wysiłkiem w porównaniu z pozostałymi fenotypami i grupą kontrolną wykazałam dla fenotypu otyłości z zaburzeniami metabolicznymi. Wyniki mojej pracy wskazują na istotny związek otyłości, a zwłaszcza fenotypu OZZM, ze stężeniem TBARS w warunkach podstawowych. Podwyższony obwód talii nie wpływał na stężenie TBARS, a raczej wpływ ten zależał od ilości całkowitej tkanki tłuszczowej (TF), czego potwierdzeniem były porównywalne wartości TBARS w warunkach podstawowych między grupami OBZM i OZZM oraz między grupą kontrolną i OMPMC.

Analizując wartości stężenia TBARS bezpośrednio po wysiłku oraz po 6 godzinach od zakończenia standaryzowanego wysiłku fizycznego, wykazałam podobne różnice wartości tego parametru między wydzielonymi fenotypami otyłości i grupą kontrolną jak w warunkach podstawowych. Najwyższe jego wartości, istotne statystycznie, obserwowałam w fenotypach OZZM ($p < 0,001$) oraz OBZM ($p < 0,018$) w odniesieniu do obu grup kobiet z należną masą ciała. Dynamika zmian powysiłkowych wartości Δ TBARS wykazywała istotny statystycznie spadek ($p < 0,001$) po 6 godzinach w odniesieniu do wartości Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku jedynie dla fenotypu OZZM. Podobną tendencję obserwowano w grupie kontrolnej, lecz nie stwierdziłam statystycznie istotnych różnic między powysiłkowymi wartościami Δ TBARS, natomiast w dwóch pozostałych fenotypach otyłości nie wykazałam zmian. Fakt ten może być istotną przesłanką praktyczną wskazującą na efektywność wysiłku fizycznego w odniesieniu do ocenianych parametrów stresu oksydacyjnego, zależną od fenotypu otyłości. Zatem rola i efektywność aktywności fizycznej w profilaktyce otyłości, a także jej wpływ na poziom wskaźników stresu oksydacyjnego zależy od fenotypu.

Moje obserwacje potwierdzają inni autorzy, którzy wykazali współzależność między wielkością wskaźników stresu oksydacyjnego a BMI u zdrowych kobiet (Van Gaal i wsp. 1998, Block i wsp. 2002, Furukawa i wsp. 2004, Mittal i Kant 2009, Vincent i wsp. 2009). Konukoglu i wsp. (2004) przedstawili wyższe wartości TBARS w warunkach podstawowych u otyłych kobiet z hiperhomocysteinemią w stosunku do kobiet nieotyłych. Ponadto Daví i wsp. (2002) oraz Keaney i wsp. (2003), oceniając inny wskaźnik stresu oksydacyjnego, tj. stężenie izoprostanu w moczu, wykazali wyższe jego wartości w grupie kobiet z otyłością brzuszną w różnych przedziałach wieku. Wyższy wskaźnik masy ciała w badanych grupach kobiet wiązał się z przyrostem stężenia izoprostanu w moczu. W wielu pracach wykazano niezależnie od charakteru wysiłku fizycznego wzrost powysiłkowego stresu oksydacyjnego u otyłych w porównaniu z osobami nieotyłymi (Vincent i wsp. 2004, 2005, 2006b, 2007, Rector i wsp. 2007). Moje obserwacje dotyczące dynamiki zmian powysiłkowych wskaźników stresu oksydacyjnego potwierdzają Vincent i wsp. (2005), którzy u pomenopauzalnych otyłych kobiet wykazali istotnie wyższe ich wartości, lecz autorzy tej pracy nie uwzględnili fenotypów otyłości.

Można zatem wnioskować, że otyłość jest związana ze zwiększonym stresem oksydacyjnym w warunkach podstawowych niezależnie od fenotypu otyłości.

Oceniłam również związek badanych wskaźników stresu oksydacyjnego z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w zależności od fenotypu w warunkach podstawowych oraz po standaryzowanym wysiłku fizycznym. Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniej opisane obserwacje o związku ilości tkanki tłuszczowej ze wskaźnikami stresu oksydacyjnego. Wartości całkowitej aktywności antyoksydacyjnej (TAS) były ujemnie skorelowane w obu grupach otyłych

kobiet z TF (%). Natomiast wartość TBARS zarówno przed wysiłkiem, jak i po wysiłku była skorelowana dodatnio z TF (%) jedynie w przypadku fenotypu OZZM. Ponadto w grupie kobiet z fenotypem OBZM wykazałam dodatnią korelację TF (%) z wielkością powysiłkowego Δ TBARS. Podobne zależności dla fenotypów OZZM i OBZM wykazałam między wielkością depozytu tłuszczu androidalnego oraz ilorazu depozytów A/G w odniesieniu do TAS, TBARS oraz Δ TBARS. Analizując korelację obwodu talii oraz wskaźnika WHR, stwierdziłam ujemną istotną statystycznie korelację tych parametrów antropometrycznych z wartością TAS jedynie u kobiet z fenotypem OZZM, natomiast dodatnią z wartościami TBARS przed oraz po wysiłku również dla tej grupy kobiet. Ujemne korelacje obwodu talii z Δ TBARS w grupie OBZM, jak również WHR z wartością TBARS 6 godzin po wysiłku w grupie OMPMC, jakkolwiek były istotne statystycznie, to jednak wyjaśnienie ich znaczenia klinicznego wymaga dalszych badań. W odniesieniu do wskaźnika BMI jedynie dla grupy OZZM wykazałam ujemną statystycznie istotną korelację z wartością TAS oraz dodatnią ze stężeniem TBARS przed i bezpośrednio po wysiłku.

Wykazana przeze mnie korelacja między stężeniem TBARS w surowicy a parametrami antropometrycznymi charakteryzującymi otyłość jest zgodna z wynikami Furukawy i wsp. (2004), którzy wykazali, że istnieje dodatnia korelacja między stężeniem TBARS w surowicy u ludzi a wskaźnikiem BMI i obwodem talii. Ci sami autorzy wykazali na modelu zwierzęcym, że tkanka tłuszczowa produkuje większe w porównaniu z innymi tkankami ilości reaktywnych form tlenu (RFT). W omawianej pracy zwiększonej produkcji RFT towarzyszyła jednocześnie podwyższona ekspresja genu kodującego oksydazę NADPH – enzymu odgrywającego istotną rolę w wytwarzaniu wolnych rodników tlenowych, a także w obniżaniu produkcji enzymów antyoksydacyjnych. Autorzy innej pracy wykazali, że polimorfizm genu kodującego oksydazę NADPH jest związany z wielkością stresu oksydacyjnego, będącego odpowiedzią na wysiłek fizyczny (Park i wsp. 2005b).

Analizując zależność parametrów gospodarki lipidowej z wartością TAS oraz TBARS przed i po wysiłku, wykazałam kilka istotnych statystycznie korelacji, tj. dodatnią dla stężenia frakcji HDL-cholesterolu z wartością TAS oraz ujemną z Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku dla fenotypu OBZM. Stwierdziłam również ujemną korelację między stężeniem triacylogliceroli z TAS w grupie kontrolnej oraz ujemną korelację między stężeniem cholesterolu całkowitego z wartością TAS i dodatnią ze wskaźnikiem aterogenności TG/HDL dla fenotypu OZZM. Znaczenie kliniczne tych korelacji oparte na EBM (*Evidence Base Medicine*) wymaga dalszych badań na większej grupie.

Ocenie poddałam także zależność wskaźników stresu oksydacyjnego ze stężeniem glukozy, insuliny i wskaźnikiem HOMA. Kobiety w grupie kontrolnej wykazywały istotną statystycznie ujemną korelację stężenia glukozy w surowicy

krwi ze stężeniem TBARS w warunkach podstawowych oraz po wysiłku. Podobną zależność wykazałam dla fenotypu OMPMC, lecz jedynie 6 godzin po wysiłku. Wśród otyłych kobiet jedynie w grupie OZZM w odróżnieniu od grupy kontrolnej wykazałam istotną statystycznie dodatnią korelację ze stężeniem TBARS przed oraz po wysiłku, natomiast ujemną z wartością TAS. W grupie kontrolnej wyższe stężenie glukozy w zakresie fizjologicznym może być czynnikiem ochronnym przed reaktywnymi formami tlenu RFT (Menon i wsp. 2004), stąd korelacja ujemna. W przypadku grupy z otyłością z zaburzeniami metabolicznymi produkcja RFT może być tak wysoka, że poziom glukozy nie ma znaczenia dla wielkości stresu oksydacyjnego. Korelacja dodatnia między wskaźnikiem stresu oksydacyjnego a poziomem glukozy w fenotypie OZZM może wynikać z faktu, że wyższe od prawidłowego stężenie glukozy jest zaburzeniem towarzyszącym zaawansowanej otyłości, podobnie jak nasilony stres oksydacyjny (Vincent i Taylor 2006a).

Analizując zależność między wskaźnikiem HOMA a parametrami stresu oksydacyjnego, wykazałam ujemną korelację ze stężeniem TBARS przed, bezpośrednio po oraz 6 godzin po wysiłku dla fenotypu OMPMC, natomiast w fenotypie OZZM te korelacje dla TBARS przed i po wysiłku były dodatnie oraz ujemne dla wartości TAS. W grupie OBZM wartość HOMA korelowała dodatnio jedynie z Δ TBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku.

Wyniki moich badań wskazują, że insulinooporność występująca w grupie z fenotypem otyłości OZZM jest istotnie związana z wielkością stresu oksydacyjnego. Również Meigs i wsp. (2007) wykazali, że ustrojowy stres oksydacyjny związany jest z insulinoopornością u osób otyłych i osób z prawidłową masą ciała z nietolerancją glukozy. Nie stwierdziłam natomiast istotnej statystycznie korelacji między wartościami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego i parametrami stresu oksydacyjnego. Moreau i wsp. (2007) wykazali współzależność między obniżeniem przepływu naczyniowego i krążenia krwi w kończynach dolnych a stresem oksydacyjnym u 20 zdrowych kobiet pomenopauzalnych niestosujących HTZ. Autorzy ci wykazali, że przyrost TF (%) oraz depozytu tłuszczu brzuszego podwyższa wskaźniki stresu oksydacyjnego.

Analiza regresji wielokrotnej potwierdziła występowanie współzależności ($p < 0,007$) między Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku a wielkością wskaźnika BMI ($t = 2,712$; $\beta = 0,995$) oraz ($p < 0,05$) stężeniem triacylogliceroli ($t = 1,976$; $\beta = 0,035$) dla fenotypu otyłości z zaburzeniami metabolicznymi. Wielkości β oraz t wskazują na większy wpływ BMI niż stężenia triacylogliceroli na przyrost wskaźnika peroksydacji lipidów (Δ TBARS) bezpośrednio po wysiłku dla fenotypu OZZM.

Z kolei analiza regresji wielokrotnej między Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku standaryzowanym a czynnikami ryzyka chorób układu krążenia potwierdziła istotną statystycznie współzależność ujemną ze stężeniem frakcji HDL-cho-

lesterolu ($t = -2,666$; $\beta = -0,591$) dla $p < 0,026$, a dodatnią z obwodem talii ($t = 2,266$; $\beta = 0,474$) dla $p < 0,05$ dla otyłości bez zaburzeń metabolicznych.

Czy z tego i z poprzedniej analizy regresji wielokrotnej wynika, że powysiłkowy stres oksydacyjny jest mniej szkodliwy dla kobiet z otyłością bez zaburzeń metabolicznych? Za taką interpretacją tego wyniku może przemawiać fakt, że ze względu na niski depozyt tłuszczu trzewnego, a także niższy poziom zaburzeń metabolicznych w porównaniu z OZZM w fenotypie OBZM nie obserwuje się kumulacji czynników nasilających stres oksydacyjny. Ponadto dla tego fenotypu obserwowano najwyższy poziom TAS w warunkach podstawowych, istotnie ujemnie skorelowany z Δ TBARS 6 godzin po teście wysiłkowym. Według Vincent i wsp. (2006b) powysiłkowy stres oksydacyjny związany z otyłością może wynikać ze współistniejących zaburzeń związanych z otyłością.

W moich badaniach w przypadku fenotypu OBZM obserwowałam korelację między największą liczbą czynników ryzyka chorób układu krążenia a przyrostem Δ TBARS 6 godzin po teście wysiłkowym. Ważną informacją jest fakt, że jedynie dla tego fenotypu wykazałam wzrost wartości wskaźnika peroksydacji lipidów TBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku w porównaniu z TBARS przed testem wysiłkowym oraz TBARS bezpośrednio po teście, jednak częstość występowania tego fenotypu była niska wśród kobiet pomenopauzalnych, co ogranicza możliwości interpretacyjne i wymaga dalszych obserwacji na większej grupie.

Podsumowując, należy podkreślić, że współzależność największej liczby antropometrycznych i biochemicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia ze wskaźnikami powysiłkowego stresu oksydacyjnego wykazałam dla fenotypu otyłości OZZM. W grupie tej obserwowałam także najniższe wartości TAS. Dla fenotypu OZZM wykazałam metodą regresji wielokrotnej istotny wpływ zarówno wskaźnika BMI, jak i poziomu stężenia triacylogliceroli TG na Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku. Pozostałe współwystępujące czynniki ryzyka miały mniej istotny wkład w wielkość Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku niż BMI i stężenie TG dla otyłości z zaburzeniami metabolicznymi.

5.3. Wpływ polimorfizmu receptora β_3 -adrenergicznego na fenotyp otyłości i związane z nim czynniki ryzyka chorób układu krążenia oraz powysiłkowy stres oksydacyjny

Badania genetyczne, zdaniem Leeuwenburgh i Heinecke (2001), oferują nowe ważne podejście do identyfikacji mechanizmów oksydacyjnych u ludzi. Jeśli dzięki takim badaniom uda się zidentyfikować szlaki metaboliczne, które indukują uszkodzenia oksydacyjne spowodowane wysiłkiem fizycznym, być może uda się opracować także specyficzne inhibitory zapobiegające uszkodzeniom tkanek związanych ze starzeniem.

Receptory adrenergiczne budzą szczególne zainteresowanie w aspekcie otyłości, ze względu na ich istotną rolę w pobudzaniu termogenezy i aktywację lipidów z depozytów tłuszczowych (Giacobino 1995, Arner i Hoffstedt 1999, Yang i wsp. 2007, Hainer i wsp. 2008, Bray i wsp. 2009).

Receptor β_3 -adrenergiczny, występujący głównie w wisceralnej tkance tłuszczowej, odgrywa znaczącą rolę w kontroli wydatku energetycznego przez regulację lipolizy i termogenezy (Emorine i wsp. 1989, Krief i wsp. 1993, Hoffstedt i wsp. 1995, Lowell i Bachman 2003, Bąbol i Błasiak 2005, Dahlman i Arner 2007). Stwierdzono także, że receptor ten ma wpływ na stężenie glukozy we krwi ze względu na fakt, że jego aktywacja pośrednio stymuluje wydzielanie insuliny związanej ze wzrostem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi (Clément i wsp. 1995, Walston i wsp. 1995, Shuldiner i Sabra 2001). Wykazano, że mutacja w genie tego receptora ogranicza lipolizę, ma wpływ na obniżenie tempa metabolizmu podstawowego, prowadząc do otyłości i zaburzeń gospodarki lipidowej, insulinooporności i rozwoju cukrzycy typu 2 oraz nadciśnienia tętniczego (Clément i wsp. 1995, Kadowaki i wsp. 1995, Walston i wsp. 1995, 2003, Widén i wsp. 1995, Arner i Hoffstedt 1999, Kurokawa i wsp. 2001, Strazzullo i wsp. 2001, Hallman i wsp. 2004, Ellsworth i wsp. 2005, Masuo i wsp. 2005). Fakty te według niektórych autorów wiążą się ze zwiększonym ryzykiem występowania zespołu metabolicznego i chorób układu krążenia u tych osób (Higashi i wsp. 1997, McFarlane-Anderson i wsp. 1998). Jednak badania przeprowadzone wśród 1730 holenderskich kobiet oraz metaanaliza na podstawie 10 opracowań nie potwierdziła powyższych wyników (Zafarmand i wsp. 2008). Nie potwierdzono także wpływu tego polimorfizmu na występowanie zespołu metabolicznego u czarnych południowoafrykańskich kobiet (Rooyen i wsp. 2008). Podobnie w naszych pilotażowych badaniach u pomenopauzalnych kobiet populacji wrocławskiej nie wykazaliśmy wpływu polimorfizmu genu receptora ADRB3 na występowanie zespołu metabolicznego (Dunajska i wsp. 2008).

Wyniki licznych badań nad wpływem polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego na występowanie otyłości i zaburzeń metabolicznych są niespójne. Różnice w wynikach obserwuje się zarówno między grupami etnicznymi, jak i płcią. Istotne jest także, że brak różnic w częstości występowania otyłości czy czynników ryzyka chorób układu krążenia w poszczególnych genotypach w homogennych grupach nie musi świadczyć o braku związku polimorfizmu z tymi powikłaniami. W niektórych pracach wykazano bowiem wpływ polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego dopiero na efekty podejmowanych terapii behawioralnych czy lekowych (Yoshida i wsp. 1995, Nakamura i wsp. 2000, Shiwaku i wsp. 2003, Lee i wsp. 2006, Shimizu i wsp. 2007, de Luis i wsp. 2009). Częstość występowania polimorfizmu genu receptora ADRB3 jest wyższa wśród Eskimosów, mieszkańców Azji i Indian Pima, natomiast niższa w populacji kaukaskiej (Clément i wsp. 1995, Fujisawa i wsp. 1998, Arner i Hoffstedt 1999,

Shuldiner i Munir 2003, Hao i wsp. 2004, Voight i wsp. 2006, Walley i wsp. 2006, Hainer i wsp. 2008, Chang i wsp. 2009). Badania prowadzone w różnych populacjach i grupach etnicznych wykazały zróżnicowanie w częstości występowania allelu Arg (Shuldiner i Sabra 2001, Chang i wsp. 2009).

W swoich badaniach nie zaobserwowałam istotnych różnic w częstości występowania polimorfizmu genu receptora ADRB3 w zależności od fenotypu otyłości. Częstość występowania poszczególnych genotypów wynosiła 83,61% dla Trp64Trp; 14,9% dla Trp64Arg; 1,49% dla Arg64Arg w grupie kontrolnej i odpowiednio dla fenotypu OMPMC – 90,4%; 9,6%; 0%. Dla fenotypu OZZM wartości te wynosiły odpowiednio 86,1%; 12,36%; 1,54%, natomiast dla najmniej licznie reprezentowanego w próbie fenotypu OBZM 85,7%; 7,15%; 7,15%. Częstość występowania poszczególnych alleli była dla wszystkich fenotypów i grupy kontrolnej taka sama, tj. pTrp = 0,92, a dla qArg = 0,08. Jedynie dla fenotypu OBZM wynosiła pTrp = 0,96, a dla qArg = 0,04. Podobna częstość występowania alleli kodujących Trp i kodujących Arg w poszczególnych fenotypach otyłości i grupie kontrolnej świadczy, że polimorfizm genu *ADRB3* nie wykazuje związku z fenotypem otyłości kobiet pomenopauzalnych. Częstość występowania genotypów receptora ADRB3 dla poszczególnych fenotypów otyłości wykazała niezgodność z prawem Hardy’ego-Weinberga jedynie dla fenotypu OBZM ($n = 14$), natomiast w grupie kontrolnej, fenotypie OMPMC oraz OZZM częstość występowania genotypów receptora ADRB3 była zgodna z prawem Hardy’ego-Weinberga. Niezgodność wykazana dla fenotypu otyłości bez zaburzeń metabolicznych wynika najprawdopodobniej ze zbyt małej częstości występowania tego fenotypu otyłości wśród kobiet pomenopauzalnych ($n = 14$), jedynie bowiem u 1 kobiety stwierdzono genotyp W/R i u jednej R/R. W dostępnej literaturze nie znalazłam pracy dotyczącej oceny częstości występowania poszczególnych genotypów receptora β_3 -adrenergicznego w aspekcie fenotypów otyłości u kobiet po menopauzie. Podobną częstość występowania genotypów receptora β_3 -adrenergicznego jak w fenotypie OZZM wykazano wśród 446 pomenopauzalnych kobiet rasy kaukaskiej (Wang C.Y. i wsp. 2006).

Istotnie wyższy depozyt tłuszczu androidalnego, obwód talii oraz wskaźnik insulinooporności HOMA dla fenotypów OZZM oraz OMPMC w stosunku do grupy kontrolnej nasuwa przypuszczenie częstszego występowania allelu kodującego Arg64 w tych fenotypach otyłości. Tymczasem częstość jego występowania dla tych fenotypów była taka sama jak w grupie kontrolnej. Wielu autorów wykazało zależności przeciwne do przedstawionych w moich badaniach (Hoffstedt i wsp. 1995, Widén i wsp. 1995, Kim-Motoyama i wsp. 1997, Sakane i wsp. 1997a, 1997b, Arner 2000, Yun i wsp. 2003, de Luis i wsp. 2008). Duarte i wsp. (2007) także nie obserwowali różnic w częstości występowania polimorfizmu w dwóch wydzielonych grupach brazylijskich kobiet, tj. 140 kobiet otyłych ($BMI > 30$) oraz 87 z prawidłowym indeksem masy ciała ($BMI \leq 24 \text{ kg/m}^2$),

w wieku 18–61 lat. Jednak badana grupa nie była homogenna. Sugeruje się również potencjalnie addytywne i interaktywne działanie polimorfizmu genu *ADRB3* w etiologii otyłości z innymi genami kandydatami, między innymi genami białka UCP1 i UCP2, genem lipazy lipoproteinowej oraz receptorem α_{2b} -adrenergicznym, a także IRS-1 (Clément i wsp. 1996, Fumeron i wsp. 1996, Fogelholm i wsp. 1998, Valve i wsp. 1998, Benecke i wsp. 2000, Sivenius i wsp. 2000, Corella i wsp. 2001, Dionne i wsp. 2001, Wang C.Y. i wsp. 2006).

W badaniach 358 niespokrewnionych mieszkańców Łodzi w wydzielonej grupie z nadwagą częstość genotypów receptora ADRB3 wynosiła 77%, 20%, 3%, natomiast w grupie kontrolnej z prawidłową masą ciała 80%, 18%, 2%. Częstość allelela pTrp wynosiła 0,87, natomiast qArg = 0,13; a w grupie kontrolnej pTrp = 0,89 oraz qArg = 0,11 (Kasznicki i wsp. 2005). W innych badaniach łódzkich (Bąbol i wsp. 2004) wśród 90 kobiet przed- i pomenopauzalnych z niezdiagnozowanym nowotworem endometrium częstość genotypów wyniosła 0,78; 0,22; 0 przy częstości alleli odpowiednio 0,89 oraz 0,11.

W moich badaniach częstość występowania genotypu W/W receptora ADRB3 w losowo wybranej próbie wrocławskich kobiet pomenopauzalnych wynosiła 85,95%, W/R – 12,42%, a genotypu R/R odpowiednio 1,63% i była zgodna z prawem Hardy’ego-Weinberga [test zgodności chi-kwadrat, $\chi^2 = 6,24$; df = 2 (stopnie swobody), $p > 0,05$]. Częstość allelelu kodującego Trp64 oraz Arg64 była odpowiednio 0,92 oraz 0,08 (tzn. $p + q = 1$). Moje obserwacje dotyczące częstości występowania genotypów receptora ADRB3 u kobiet potwierdzają badania innych autorów (Okumura i wsp. 2003, Pierola i wsp. 2007).

W innych badaniach prowadzonych w populacji kobiet i mężczyzn rasy kaukaskiej częstości występowania poszczególnych genotypów w grupie 1259 osób były zbliżone do otrzymanych w moich badaniach. Genotyp dominujący wystąpił u 88,3%, natomiast W/R u 10,8%, a genotyp recesywny (Arg64Arg) u 0,9% (Büettner i wsp. 1998). W badaniach tych, podobnie jak w moich, nie wykazano u kobiet wpływu polimorfizmu na występowanie otyłości, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii oraz cukrzycy typu 2. Przedstawiono natomiast statystycznie wyższe wartości stężenia cholesterolu całkowitego w grupie mężczyzn nosicieli heterozygoty Trp⁶⁴/Arg⁶⁴ (Büettner i wsp. 1998). W badaniach amerykańskich WISE (*Women’s Ischemia Syndrome Evaluation*) częstość występowania genotypów receptora ADRB3 wśród 520 kobiet rasy białej w wieku 58 ± 12 lat była także podobna do uzyskanych w moich badaniach i wynosiła odpowiednio 84%, 15%, 1%. Częstość występowania allelelu kodującego Trp64 oraz Arg64 była identyczna jak w grupie wrocławskich kobiet pomenopauzalnych – odpowiednio 0,92 oraz 0,08. Tymczasem w tym samym badaniu rozkład genotypów wśród 108 kobiet rasy czarnej wynosił 79%, 20%, 1%, natomiast częstość występowania alleli 0,88 oraz 0,12 (Pacanowski i wsp. 2008). Na podstawie badań angiograficznych oraz 6-letnich obserwacji badanej grupy wyka-

zono, że polimorfizm genu receptora ADRB3 zwiększa ryzyko chorób układu krążenia.

Wyniki te potwierdzają również inni autorzy (Higashi i wsp. 1997, Rozec i Gauthier 2006, Gjessing i wsp. 2008). Higashi i wsp. (1997) wykazali wyższą częstość występowania genotypu W/R u japońskich pacjentów z chorobą wieńcową. Rozec i Gauthier (2006) potwierdzili wpływ polimorfizmu genu receptora ADRB3 na zaburzenia metaboliczne, natomiast w innej pracy dotyczącej badań WISE nie potwierdzono, podobnie jak w moich badaniach, wpływu polimorfizmu Trp64Arg na BMI, obwód talii oraz insulinooporność (Terra i wsp. 2005). Moje obserwacje dotyczące braku związku polimorfizmu genu receptora ADRB3 z zaburzeniami metabolicznymi są zgodne z wynikami wielu autorów (Gagnon i wsp. 1996, Li i wsp. 1996, Oksanen i wsp. 1996, Büettner i wsp. 1998, Morrison i wsp. 1999, Stangl i wsp. 2001, Strazzullo i wsp. 2001, Melis i wsp. 2002, Matsushita i wsp. 2003, Kasznicki i wsp. 2005, Zafarmand i wsp. 2008). Podobnie brak związku polimorfizmu genu receptora ADRB3 z otyłością potwierdzono wielokrotnie (Gagnon i wsp. 1996, Keen i wsp. 1997, Shiwaku i wsp. 1998, Ghosh i wsp. 1999, Melis i wsp. 2002, Matsushita i wsp. 2003, McCole i wsp. 2004, Kasznicki i wsp. 2005, Miyaki i wsp. 2005, Wang C.Y. i wsp. 2006, Feigelson i wsp. 2008, Gjessing i wsp. 2008, Nonen i wsp. 2008). Także w badaniach otyłych kobiet pomenopauzalnych rasy kaukaskiej nieaktywnych fizycznie nie wykazano różnic w zmianach składu ciała i wydatku energetycznego w odpowiedzi na restrykcje dietetyczne między grupą z genotypem W/R oraz grupą z genotypem dominującym. Według autorów ten wynik świadczy o tym, że polimorfizm genu receptora β_3 -adrenergicznego nie ma wpływu na redukcję masy ciała (Rawson i wsp. 2002). Tchernof i wsp. (2000b) u pomenopauzalnych otyłych kobiet poddanych restrykcjom dietetycznym nie wykazali istotnych różnic między genotypem dominującym a grupą z genotypem W/R w zmianie wskaźnika BMI oraz TF (kg). Stwierdzili natomiast wpływ polimorfizmu genu receptora ADRB3 na istotnie obniżoną zdolność do redukcji tłuszczu trzewnego i niewielkie zmiany w profilu lipidowym (TC/HDL). W innej pracy Tchernof i wsp. (1999) u otyłych kobiet pomenopauzalnych nie wykazali wpływu polimorfizmu receptora β_3 -adrenergicznego na obniżenie dziennego wydatku energetycznego, zmiany lipolizy oraz zwiększone występowanie otyłości typu brzuszego.

W wielu jednak pracach, przeciwnie do moich wyników, wykazano związki między otyłością a polimorfizmem genu receptora ADRB3 (Widén i wsp. 1995, Zhang i wsp. 1996, Higashi i wsp. 1997, Corbalan i wsp. 2002, de Luis i wsp. 2007, 2008, Pierola i wsp. 2007), co wynika być może z innego protokołu badań.

Podsumowując, w losowo wybranej grupie 306 kobiet pomenopauzalnych nie zaobserwowałam związku polimorfizmu genu receptora ADRB3 z fenotypem otyłości. Analizowane genotypy receptora ADRB3 nie wykazywały istotnych

różnic w wartościach wskaźników antropometrycznych i biochemicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia.

Oceniając częstość występowania antropometrycznych i biochemicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia, w tym całkowitej zawartości tłuszczu TF (%), ciśnienia tętniczego (R_r , R_s), stężenia HDL-cholesterolu, triacylogliceroli TG oraz wskaźnika HOMA, wykazałam częstsze ich występowanie w przypadku genotypu W/R (Trp64Arg) w porównaniu z genotypem W/W (Trp64Trp), jednak różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,05$) jedynie dla wskaźnika HOMA. Niestety liczba osób z genotypem R/R była zbyt mała ($n = 5$), co nie pozwoliło na uwzględnienie tego genotypu w analizie porównawczej. Tymczasem w pracach innych autorów wykazano zależności między otyłością i zaburzeniami metabolicznymi dla tego genotypu (Yoshida i wsp. 1995, Corella i wsp. 2001, Oizumi i wsp. 2001, Shimizu i Mori 2004, Shimizu i wsp. 2007, Kotani i wsp. 2008). Gjesing i wsp. (2008) w homogennej grupie duńskich kobiet w średnim wieku wykazali wyższą wartość HOMA ($p < 0,01$) dla grupy z genotypem W/R w porównaniu z genotypem W/W. Autor ten, dokonując jednocześnie metaanalizy 26 prac obejmującej 18 891 kobiet i mężczyzn, wykazał związki polimorfizmu genu receptora ADRB3 z cukrzycą typu 2. Natomiast badania García-Rubi i wsp. (1998) 27 otyłych kobiet pomenopauzalnych (w tym 13 o genotypie W/R), jednorodnych pod względem wieku, BMI i TF wykazały, że polimorfizm genu receptora β_3 -adrenergicznego ma wpływ na wzrost insulinooporności.

Rozbieżność w ocenie wpływu polimorfizmu genu receptora ADRB3 na występowanie otyłości oraz zaburzeń metabolicznych znalazła swoje odzwierciedlenie w licznych metaanalizach i badaniach longitudinalnych, które prezentują przeciwstawne wyniki (Allison i wsp. 1998, Fujisawa i wsp. 1998, Kurokawa i wsp. 2001, 2008, Matsushita i wsp. 2003, Zafarmand i wsp. 2008).

Ciekawym przyczynkiem do oceny związku polimorfizmu genu receptora ADRB3 z powysiłkowym stresem oksydacyjnym jest wpływ efektywności wysiłku fizycznego na stabilizację masy ciała i modyfikację czynników ryzyka chorób układu krążenia w zależności od genotypu receptora β_3 -adrenergicznego. Jak już wcześniej wspomniałam, aktywność fizyczna indukuje podwyższony stres oksydacyjny u niewytrenowanych otyłych kobiet (Vincent i wsp. 2004, 2005, 2007, Lwow i wsp. 2007, Milewicz i wsp. 2008). W dostępnej literaturze nie znalazłam pracy zajmującej się tym zagadnieniem w aspekcie fenotypów otyłości kobiet pomenopauzalnych. Tymczasem w badaniach kobiet poddanych kilkumiesięcznym interwencjom w zakresie diety i aerobowej aktywności fizycznej wykazano trudności w obniżaniu masy ciała u kobiet z polimorfizmem genu receptora ADRB3 (Sakane i wsp. 1997a, Shiwaku i wsp. 2003, Lee i wsp. 2006, de Luis i wsp. 2007).

Badana przeze mnie grupa kobiet nie wykazywała istotnych statystycznie różnic między genotypami w wartościach TAS oraz TBARS w warunkach

podstawowych i powysiłkowych wskaźników peroksydacji lipidów, a także Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku oraz 6 godzin od jego zakończenia. Stwierdziłam natomiast wpływ genotypu na dynamikę zmian we wskaźnikach powysiłkowego stresu oksydacyjnego dla genotypu dominującego (Trp64Trp), dla którego obserwowałam najwyższy Δ TBARS (%) bezpośrednio po wysiłku oraz istotnie statystycznie ($p < 0,001$) obniżenie po 6 godzinach. Dla genotypu W/R (Trp64Arg) dynamika była podobna, lecz spadek po 6 godzinach nie był statystycznie istotny. Natomiast dla genotypu R/R (Arg64Arg) Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku był najniższy, a po 6 godzinach nastąpił ponaddwukrotny przyrost tej wartości. Fakt, że w badanej grupie było tylko 5 kobiet z genotypem recesywnym, nie pozwala na interpretację tych danych. Wynika z tego jednak, że dla osób z allelem kodującym Arg64 powysiłkowy stres oksydacyjny utrzymuje się dłużej mimo wyższej wartości TAS.

W moich badaniach oceniałam także zależność między Δ TBARS bezpośrednio po teście wysiłkowym oraz po 6 godzinach od jego zakończenia a antropometrycznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w zależności od genotypu receptora β_3 -adrenergicznego. Wykazałam istotną korelację dodatnią między Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku a obwodem talii, WHR, BMI, TF (%), depozytem androidalnym, depozytem gynoidalnym, ilorazem depozytów A/G, ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym dla genotypu dominującego. Ponadto stwierdziłam istotną korelację dodatnią dla stężenia TG, insuliny na czczo oraz HOMA oraz korelację ujemną dla stężenia HDL-cholesterolu z Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku dla tego genotypu. Natomiast nie wykazałam statystycznie istotnych korelacji dla pozostałych genotypów między Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku a czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

W moich badaniach nie stwierdziłam istotnej statystycznie korelacji liniowej między antropometrycznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku fizycznym dla genotypu W/R (Trp64Arg) u kobiet pomenopauzalnych. Jak wynika z analizy wyników metodą regresji wielokrotnej, wzrost wielkości Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku standaryzowanym zależy od współwystępowania podwyższonej wartości wskaźnika masy ciała BMI oraz wielkości depozytu androidalnego dla genotypu dominującego (Trp64Trp). Wskaźniki dokładności oszacowania korelacji r obu antropometrycznych parametrów były zbliżone.

Nie obserwowałam istotnej statystycznie korelacji między Δ TBARS 6 godzin po wysiłku a czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w aspekcie genotypów receptora β_3 -adrenergicznego. Nie wykazałam korelacji między stężeniem TBARS w warunkach podstawowych a występowaniem allelu kodującego Arg64 w grupie kobiet pomenopauzalnych. Nie stwierdziłam także korelacji liniowej między powysiłkowym przyrostem wskaźnika peroksydacji lipidów

bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku oraz po 6 godzinach a występowaniem allelu kodującego Arg64 w homogennej grupie kobiet pomenopauzalnych. Podsumowując, w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych nie wykazałam związku polimorfizmu genu receptora ADRB3 z parametrami stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych oraz po standaryzowanym wysiłku.

W dostępnej literaturze poza opublikowanymi przez nasz zespół w ramach realizowanego grantu pilotażowymi badaniami (Lwow i wsp. 2007, Milewicz i wsp. 2008) brakuje publikacji dotyczących związku polimorfizmu genu receptora ADRB3 z parametrami stresu oksydacyjnego u kobiet i mężczyzn. Unie możliwia to odniesienie moich obserwacji do wyników badań innych autorów. Jednocześnie świadczy to o oryginalności podjętego przeze mnie tematu naukowego mającego istotne znaczenie praktyczne, o czym świadczą cytowania wstępnych wyników naszych badań przez innych autorów.

Podsumowując wyniki moich badań, warto podkreślić, że jedynie 21,9% pomenopauzalnych kobiet wykazywało prawidłową masę ciała oraz obwód talii. Wśród otyłych najczęściej występującym był fenotyp z zaburzeniami metabolicznymi (63,4%), natomiast otyłość bez zaburzeń metabolicznych stwierdziłam jedynie u 4,6% badanych kobiet populacji wrocławskiej. Ponadto u 10,1% kobiet wykazałam obecność otyłości metabolicznej z prawidłową masą ciała, co często utrudnia jej identyfikację. Częstość występowania klasycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia związana była z fenotypem otyłości, a ich obecność obserwowałam w fenotypie otyłości z zaburzeniami metabolicznymi oraz otyłości metabolicznej przy prawidłowej masie ciała. Te dane epidemiologiczne wskazują na złożoną istotę problemu zdrowotno-społecznego, jakim jest otyłość okresu pomenopauzalnego, ze względu na odległe konsekwencje zdrowotne zależne od jej fenotypu.

Moje badania potwierdziły przydatność oznaczania obwodu talii do oceny zagrożenia zaburzeniami metabolicznymi u pomenopauzalnych kobiet z należą oraz nadmierną masą ciała. Ma to niezwykle istotne znaczenie praktyczne, pozwalające na prostą identyfikację pomenopauzalnych kobiet zagrożonych zaburzeniami metabolicznymi przy prawidłowej masie ciała.

Z moich obserwacji wynika potrzeba opracowania odmiennych algorytmów postępowania w modyfikacji behawioralnych czynników ryzyka chorób układu krążenia w aspekcie fenotypów otyłości u nieaktywnych fizycznie kobiet pomenopauzalnych. W dostępnej literaturze znalazłam nieliczne publikacje dotyczące fenotypów otyłości i efektów terapii modyfikujących dietę, zwiększających aktywność fizyczną bądź zawierających oba te elementy w odniesieniu do tego okresu życia u kobiet.

Oceniając wpływ otyłości na wskaźnik peroksydacji lipidów w warunkach podstawowych, najwyższe jego wartości wykazałam dla fenotypów OZZM

i OBZM, w których był on związany z nadmiarem tkanki tłuszczowej, a nie z jej dystrybucją. Wzrost wskaźników powysiłkowego stresu oksydacyjnego zależał od fenotypu otyłości, najwyższe ich wartości wykazałam dla fenotypów OZZM i OBZM, co potwierdza, że wartość tych wskaźników jest wyższa u osób otyłych. Jakkolwiek Δ TBARS bezpośrednio po wysiłku najwyższy był w grupie OZZM, to 6 godzin po wysiłku najwyższy stwierdziłam dla OMPMC. Wykazałam istotną zależność między Δ TBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku a aktywnością antyoksydacyjną surowicy (TAS) jedynie dla grupy kontrolnej oraz fenotypu OBZM. Uzyskane wyniki badań wskazują na przydatność uwzględnienia fenotypu otyłości w aspekcie roli i efektywności wysiłku fizycznego w algorytmie postępowania terapeutycznego. Wymaga to jednak dalszych badań na grupie kobiet pomenopauzalnych z fenotypem OBZM i OMPMC.

W pracy nie wykazałam związku polimorfizmu genu receptora ADRB3 z otyłością ani istotnych statystycznie różnic w wielkości i częstości występowania klasycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia w wydzielonych genotypach.

Nie wykazałam również wpływu polimorfizmu genu receptora ADRB3 na poziom stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych ani na powysiłkowy przyrost peroksydacji lipidów po jednorazowym standaryzowanym wysiłku fizycznym bez względu na fenotyp otyłości u kobiet pomenopauzalnych.

Uzyskane przeze mnie wyniki wskazują na potrzebę kontynuacji badań w celu oceny odległych efektów wpływu regularnego wysiłku fizycznego na badane wskaźniki stresu oksydacyjnego i równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej w aspekcie fenotypów otyłości u kobiet pomenopauzalnych. Dałoby to także możliwość potwierdzenia znaczenia klinicznego moich obserwacji dotyczących wpływu jednorazowego 30-minutowego wysiłku fizycznego o umiarkowanej intensywności, z punktu widzenia występowania czynników ryzyka chorób układu krążenia u kobiet pomenopauzalnych, reprezentujących różne fenotypy otyłości.

6

Wnioski

- 1. Populacja kobiet pomenopauzalnych aglomeracji wrocławskiej charakteryzuje się wysoką częstością występowania nadwagi i otyłości (78%) i nie różni się pod tym względem od populacji krajów wysoko rozwiniętych.**

Okolo 74% badanych kobiet reprezentuje fenotypy otyłości z zaburzeniami metabolicznymi, tj. otyłość z zaburzeniami metabolicznymi (63,4%) oraz otyłość metaboliczną przy prawidłowej masie ciała (10,1%), które charakteryzują się podwyższonym depozytem tłuszczu brzuszego istotnie zwiększającego ryzyko rozwoju chorób układu krążenia.

- 2. Fenotyp otyłości ma istotny wpływ na występowanie czynników ryzyka chorób układu krążenia.**

Najwyższe wartości wybranych antropometrycznych i biochemicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia związane były ze zwiększonym depozytem tłuszczu brzuszego. Ich kumulację wykazałam w fenotypie otyłości z zaburzeniami metabolicznymi oraz otyłości metabolicznej przy prawidłowej masie ciała.

- 3a. Fenotyp otyłości u kobiet pomenopauzalnych determinuje wydajność obrony antyoksydacyjnej oraz wielkość powysiłkowego stresu oksydacyjnego.**

Wydajność obrony antyoksydacyjnej otyłych kobiet pomenopauzalnych istotnie zależy od fenotypu otyłości i jest najniższa u kobiet z otyłością z zaburzeniami metabolicznymi i otyłością metaboliczną przy prawidłowej masie ciała.

Fenotyp otyłości ma również wpływ na poziom stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych oraz na wielkość przyrostu wskaźnika peroksydacji

lipidów, wywołanego jednorazowym standaryzowanym wysiłkiem fizycznym o umiarkowanej intensywności.

3b. Fenotyp otyłości ma wpływ na współzależność powysiłkowego przyrostu poziomu stresu oksydacyjnego z wybranymi antropometrycznymi oraz metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia u kobiet pomenopauzalnych.

Przyrost wskaźnika peroksydacji lipidów bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku fizycznym związany jest istotnie z wybranymi antropometrycznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia dla fenotypu otyłości z zaburzeniami metabolicznymi (obwodem talii, całkowitą zawartością tkanki tłuszczowej, depozytem androidalnym tłuszczu, ciśnieniem rozkurczowym, stężeniem frakcji HDL-cholesterolu, triacylogliceroli, glukozy na czczo, insuliny na czczo, wskaźnika insulinooporności HOMA).

Fenotypowi otyłości z zaburzeniami metabolicznymi towarzyszy zatem zwiększony powysiłkowy stres oksydacyjny przy jednocześnie niskiej aktywności antyoksydacyjnej surowicy i nasilonym stresie oksydacyjnym w warunkach podstawowych. Kobiety pomenopauzalne reprezentujące fenotyp otyłości z zaburzeniami metabolicznymi są bardziej narażone na szkodliwe działanie reaktywnych form tlenu, generowanych w trakcie wysiłku fizycznego.

4. Fenotyp otyłości u kobiet pomenopauzalnych nie jest związany z genotypem receptora β_3 -adrenergicznego.

5a. Polimorfizm genu receptora β_3 -adrenergicznego nie ma wpływu na wskaźniki stresu oksydacyjnego po standaryzowanym wysiłku fizycznym u otyłych kobiet pomenopauzalnych.

5b. Polimorfizm genu receptora β_3 -adrenergicznego nie wpływa na antropometryczne i metaboliczne czynniki ryzyka chorób układu krążenia u pomenopauzalnych kobiet.

Bibliografia

- Abu-Omar K., Rütten A. (2008) Relation of leisure time, occupational, domestic, and commuting, physical activity to health indicators in Europe. *Prev Med*, 47(3), 319–323.
- Achten J., Jeukendrup A.E. (2004) Optimizing fat oxidation through exercise and diet. *Nutrition*, 20(7–8), 716–727.
- Adams K.F., Schatzkin A., Harris T.B., Kipnis V., Mouw T., Ballard-Barbash R., Hollenbeck A., Leitzmann M.F. (2006) Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*, 355(8), 763–778.
- Aguilar-Salinas C.A., García E.G., Robles L., Riaño D., Ruiz-Gomez D.G., García-Ulloa A.C., Melgarejo M.A., Zamora M., Guillen-Pineda L.E., Mehta R., Canizales-Quinteros S., Luna M.T.T., Gómez-Pérez J.G. (2008) High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(10), 4075–4079.
- Ahrén B. (2007) Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to fasting glucose in healthy subjects. *Diabetes Care*, 30(3), 644–648.
- Akova B., Sümen-Gür E., Gür H., Dirican M., Sarandöl E., Küçükoglu S. (2001) Exercise-induced oxidative stress and muscle performance in healthy women: role of vitamin E supplementation and endogenous oestradiol. *Eur J Appl Physiol*, 84(1–2), 141–147.
- Alameddine F.M., Zafari A.M. (2002) Genetic polymorphism and oxidative stress in heart failure. *Congest Heart Fail*, 8(3), 157–164.
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J., IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005) The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*, 366, 1059–1062.
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. (2006) Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 23(5), 469–480.
- Alessio H.M., Hagerman A.E., Fulkerson B.K., Ambrose J., Rice R.E., Wiley R. (2000) Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 32(9), 1576–1581.
- Allison D.B., Heo M., Faith M.S., Pietrobelli A. (1998) Meta-analysis of the association of the Trp64Arg polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor with body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22(6), 559–566.
- Alvarez León E.E., Ribas Barba L., Serra Majem L. (2003) Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Islands, Spain. *Med Clin (Barc)*, 120(5), 172–174.
- Amirkhizi F., Siassi F., Minaie S., Djalali M., Rahimi A., Chamari M. (2007) Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women? *ARYA Atheroscler J*, 2(4), 189–192.
- Andersen L.F., Jacobs D.R Jr, Gross M.D., Schreiner P.J., Dale Williams O., Lee D.H. (2006) Longitudinal associations between body mass index and serum carotenoids: the CARDIA study. *Br J Nutr*, 95(2), 358–365.

- Andersen R.E., Wadden T.A. (1995) Validation of a cycle ergometry equation for predicting steady-rate VO_2 in obese women. *Med Sci Sports Exerc*, 27(10), 1457–1460.
- Andersen R.E., Wadden T.A., Bartlett S.J., Zemel B., Verde T.J., Franckowiak S.C. (1999) Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *JAMA*, 281(4), 335–340.
- Arner P. (2000) Obesity – a genetic disease of adipose tissue? *Br J Nutr*, 83(1), Suppl. 1, S9–S19.
- Arner P., Hoffstedt J. (1999) Adrenoceptor genes in human obesity. *J Intern Med*, 245(6), 667–672.
- Aronson D., Rayfield E.J. (2002) How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanism. *Cardiovasc Diabetol*, 1(1), 1–10.
- Asami S., Hirano T., Yamaguchi R., Tsurudome Y., Itoh H., Kasai H. (1998) Effects of forced and spontaneous exercise on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in rat organs. *Biochem Biophys Res Commun*, 243(6), 678–682.
- Astrand P.-O. (2000) Dlaczego wysiłek? *Medicina Sportiva*, 4(2), 83–97.
- Azuma N., Yoshimasa Y., Nishimura H., Yamamoto Y., Masuzaki H., Suga J., Shigemoto M., Matsuoka N., Tanaka T., Satoh N., Igaki T., Miyamoto Y., Itoh H., Yoshimasa T., Hosoda K., Nishi S., Nakao K. (1998) The significance of the Trp 64 Arg mutation of the β_3 adrenergic receptor gene in impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, and insulin resistance in Japanese subjects. *Metabolism*, 47(4), 456–460.
- Babior B.M. (1999) NADPH oxidase: an update. *Blood*, 93(5), 1464–1476.
- Bailey D.M., Young I.S., McEneny J., Lawrenson L., Kim J., Barden J., Richardson R.S. (2004) Regulation of free radical outflow from an isolated muscle bed in exercising humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287(4), H1689–H1699.
- Balkau B., Deanfield J.E., Després J.-P., Bassand J.-P., Fox K.A.A., Smith S.C., Barter P., Tan C.-E., Van Gaal L., Wittchen H.-U., Massien C., Haffner S.M. (2007) International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA). *Circulation*, 116, 1942–1951.
- Balkau B., Mhamdi L., Oppert J.-M., Nolan J., Golay A., Porcellati F., Laakso M., Ferrannini E. (2008) Physical activity and insulin sensitivity. The RISC study. *Diabetes*, 57(10), 2613–2618.
- Balkau B., Vernay M., Mhamdi L., Novak M., Arondel D., Vol S., Tichet J., Eschwège E., D.E.S.I.R Study Group (2003) The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R study. *Diabetes Metab*, 29(5), 526–532.
- Ballor D.L., Poehlman E.T. (1994) Exercise training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight: a meta-analytical finding. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 18(1), 35–40.
- Bär P.R., Amelink G.J. (1997) Protection against muscle damage exerted by oestrogen: hormonal or antioxidant action? *Biochem Soc Trans*, 25(1), 50–54.
- Barden J., Lawrenson L., Poole J.G., Kim J., Wray D.W., Bailey D.M., Richardson R.S. (2007) Limitations to vasodilatory capacity and $\text{VO}_{2\text{max}}$ in trained human skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292(5), H2491–H2497.
- Bartosz G. (2003) *Druga twarz tlenu*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.

- Bauman A., Craig C.L. (2005) The place of physical activity in the WHO Global Strategy on Diet Physical Activity. *Int J Behav Nutr*, 2, 10–19.
- Bąbol K., Błasiak J. (2005) Receptor β 3-adrenergiczny. *Post Bioch*, 51(1), 80–84.
- Bąbol K., Przybyłowska K., Łukaszek M., Pertyński T., Błasiak J. (2004) An association between the Trp64Arg polymorphism in the β 3-adrenergic receptor gene and endometrial cancer and obesity. *J Exp Clin Cancer Res*, 23(4), 669–674.
- Beard C.M., Barnard R.J., Robbins D.C., Ordovas J.M., Schaefer E.J. (1996) Effects of diet and exercise on qualitative and quantitative measures of LDL and its susceptibility to oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 16(2), 201–207.
- Becker L.B., vanden Hoek T.L., Shao Z.H., Li C.Q., Schumacker P.T. (1999) Generation of superoxide in cardiomyocytes during ischemia before reperfusion. *Am J Physiol*, 277(6), H2240–2260.
- Bednarek-Tupikowska G., Matczak-Giemza M., Kubicka E., Krzyżanowska-Świniarska B. (2007) The metabolically obese normal weight individuals. *Endokrynologia Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 3(3), 55–61.
- Bednarek-Tupikowska G., Tupikowski K., Filus A., Kuliczowska J., Milewicz A. (2003) Wpływ otyłości na stężenie w surowicy nadtlenków lipidów i całkowity potencjał antyoksydacyjny u kobiet po menopauzie. *Adv Clin Exp Med*, 12(3), suppl. 1, S21–S26.
- Bednarska D., Sinkiewicz W., Kubica J., Motuk A., Koziński M., Zbytek D. (2008) Znaczenie badania ergospirometrycznego w diagnostyce choroby wieńcowej. *Folia Cardiol Expert*, 3(5), 236–241.
- Bejma J., Ji L.L. (1999) Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 87(1), 465–470.
- Bejma J., Ramirez P., Ji L.L. (2000) Free radical generation and oxidative stress with ageing and exercise: Differential effects in the myocardium and liver. *Acta Physiol Scand*, 169(4), 343–351.
- Bell C.G., Walley A.J., Froguel P. (2005) The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*, 6(3), 221–234.
- Benecke H., Topak H., von zur Mühlen A., Schuppert F. (2000) A study on the genetics of obesity: influence of polymorphisms of the beta-3-adrenergic receptor and insulin receptor substrate 1 in relation to weight loss, waist to hip ratio and frequencies of common cardiovascular risk factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 108(2), 86–92.
- Bentley-Lewis R., Koruda K., Seely E.W. (2007) The metabolic syndrome in women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 3(10), 696–704.
- Bińkowska M., Pietrzak B., Dębski R. (2005) Hormonalna terapia zastępcza w grupie kobiet polskich w wieku 45–55 lat. Wiedza, opinie, stosowanie. *Przegl Menopauz*, 9(2), 19–27.
- Björntorp P. (1988) Abdominal obesity and the development of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*, 4(6), 615–622.
- Björntorp P. (1999) “Portal” adipose tissue as generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 10, 493–496.
- Block G., Dietrich M., Norkus E.P., Morrow J.D., Hudes M., Caan B., Packer L. (2002) Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol*, 156(3), 274–285.

- Bloomer R.J., Fisher-Wellman K. (2009) Systemic oxidative stress is increased to a greater degree in young, obese women following consumption of a high fat meal. *Oxid Med Cell Longev*, 2(1), 19–25.
- Boden G., Shulman G.I. (2002) Free fatty acid in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*, 32, suppl. 3, 14–23.
- Bolanowski M., Zadrozna-Sliwka B., Zatońska K. (2005) Badanie składu ciała – metody i możliwości zastosowania w zaburzeniach hormonalnych. *Endokrynologia Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 1(1), 20–25.
- Bonora E., Kiechl S., Willeit J., Oberhollenzer F., Egger G., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Muggeo M. (1998) Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*, 47(10), 1643–1649.
- Bonora E., Tragher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Saggiani F., Zenere M.B., Monnauni T., Muggeo M. (2000) Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subject with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 23(1), 57–63.
- Borrás C., Gambini J., Gómez-Cabrera M.C., Sastre J., Pallardó F.V., Mann G.E., Viña J. (2005) 17 β -oestradiol up-regulates longevity-related, antioxidant enzyme expression via the ERK1 and ERK2^[MAPK]/NF κ B cascade. *Aging Cell*, 4(3), 113–118.
- Borrás C.J., Sastre J., García-Sala D., Lloret A., Pallardó F.V., Viña J. (2003) Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Radic Biol Med*, 34(5), 546–552.
- Bouchard C. (2001) The genetics of human obesity: recent progress. *Bull Mem Acad R Med Belg*, 156(10–12), 455–462.
- Bouchard C. (2007) The biological predisposition to obesity: beyond the thrifty genotype scenario. *Int J Obes*, 31(9), 1337–1339.
- Bouchard D.R., Beliaeff S., Dionne I.J., Brochu M. (2007a) Fat mass but not fat-free mass is related to physical capacity in well-functioning older individuals: nutrition as a determinant of successful aging (NuAge) – The Quebec Longitudinal Study. *J Gerontol*, 62A(12), 1382–1388.
- Bouchard L., Tremblay A., Bouchard C., Périus L. (2007b) Contribution of several candidate polymorphisms in the determination of adiposity changes: results from the Quebec Family Study. *Int J Obes*, 31(6), 891–899.
- Bray G.A. (2004) Medical consequences of obesity. *J Clin Endocr Metab*, 89(6), 2583–2589.
- Bray G.A. (2007) The metabolic syndrome and obesity. Human Press, Totowa, New Jersey.
- Bray M.S., Hagberg J.M., Périus L., Rankinen T., Roth S.M., Wolfarth B., Bouchard C. (2009) The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: The 2006–2007 Update. *Med Sci Sports Exerc*, 41(1), 34–72.
- Brochu M., Mathieu M.-E., Karelis A.D., Doucet E., Lavoie M.-E., Garrel D., Rabasa-Lhoret R. (2008) Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity*, 16(5), 1085–1093.
- Brochu M., Starling R.D., Tchernof A., Matthews D.E., García-Rubi E., Poehlman E.T. (2000) Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(7), 2378–2384.

- Brochu M., Tchernof A., Dionne I.J., Sites C.K., Eltabbakh G.H., Sims E.A.H., Poehlman E.T. (2001) What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocr Metab*, 86(3), 1020–1025.
- Brownell K.D., Schwartz M.B., Puhl R.M., Henderson K.E., Harris J.L. (2009) The need for bold action to prevent adolescent obesity. *J Adolesc Health*, 45(3 suppl.), S8–S17.
- Brownell K.D., Wadden T.A. (1999) The LEARN program for weight control. American Health Publishing Company, Dallas.
- Büettner R., Schäffler A., Arndt H., Rogler G., Nusser J., Zietz B., Enger I., Hügl S., Cuk A., Schölmerich J., Palitzsch K.-D. (1998) The Trp64Arg polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene is not associated with obesity or type 2 diabetes mellitus in a large population-based Caucasian cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(8), 2892–2897.
- Cai H., Harrison D.G. (2000) Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*, 87(10), 840–844.
- Cardona F., Túnez I., Tasset I., Montilla P., Collantes E., Tinahones F.J. (2008) Fat overload aggravates oxidative stress in patients with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*, 38(7), 510–515.
- Carlsson P.I., van Laer L., Borg E., Bondeson M.-L., Thys M., Fransen E., van Camp G. (2005) The influence of genetic variation in oxidative stress genes on human noise susceptibility. *Hear Res*, 202(1–2), 87–96.
- Carnethon M.R., Gidding S.S., Nehgme R., Sidney S., Jacobs D.R., Liu K.L. (2003) Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. *JAMA*, 290(23), 3092–3100.
- Ceriello A., Motz F. (2004) Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24(5), 816–823.
- Chan D.C., Watts G.F. (2004) Dyslipidemia in the metabolic syndrome. *J Drug Eval*, 1, 3–34.
- Chang M.-H., Lindegren M.L., Butler M.A., Chanock S.J., Dowling N.F., Gallagher M., Moonesinghe R., Moore C.A., Ned R.M., Reichler M.R., Sanders C.L., Welch R., Yesupriya A., Khoury M.J., for the CDC/NCI NHANES III Genomics Working Group (2009) Prevalence in the United States of selected candidate gene variants. Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1991–1994. *Am J Epidemiol*, 169(1), 54–66.
- Chen J.-Q., Yager J.D., Russo J. (2005) Regulation of mitochondrial respiratory chain structure and function by estrogens/estrogen receptors and potential physiological/pathophysiological implications. *Biochim Biophys Acta*, 1746(1), 1–17.
- Child R.B., Wilkinson D.M., Fallowfield J.L., Donnelly A.E. (1998) Elevated serum antioxidant capacity and plasma malondialdehyde concentration in response to a simulated half-marathon run. *Med Sci Sports Exerc*, 30(11), 1603–1607.
- Christem Y. (2000) Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*, 71, 621–629.
- Clasey J.L., Bouchard C., Teates C., Riblett J.E., Thorne M.O., Hartman M.L., Weltman A. (1999) The use of anthropometric and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)

- measures to estimate total abdominal and abdominal visceral fat in men and women. *Obes Res*, 7(3), 256–264.
- Clasey J.L., Bouchard C., Wideman L., Kanaley J., Teates C., Thorner M.O., Hartman M.L., Weltman A. (1997) The influence of anatomical boundaries, age, and sex on the assessment of abdominal visceral fat. *Obes Res*, 5(5), 395–401.
- Clément K., Boutin P., Froguel P. (2002) Genetics of obesity. *Am J Pharmacogenomics*, 2(3), 177–187.
- Clément K., Ruiz J., Cassard-Doulcier A.M., Bouillaud F., Ricquier D., Basdevant A., Guy-Grand B., Froguel P. (1996) Additive effect of A-G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the β_3 -adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20(12), 1062–1066.
- Clément K., Vaisse C., Lahlou N., Cabrol S., Pelloux V., Cassuto D., Gormelen M., Dina C., Chambaz J., Lacorte J.-M., Basdevant A., Bougnères P., Lebouc Y., Froguel P., Guy-Grand B. (1998) A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392, 398–401.
- Clément K., Vaisse C., Manning B.S., Basdevant A., Guy-Grand B., Ruiz J., Silver K.D., Shuldiner A.R., Froguel P., Strosberg A.D. (1995) Genetic variation in the β_3 -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med*, 333(6), 352–354.
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. National Institutes of Health (1998) *Obes Res*, 6, Suppl. 2, 51S–209S.
- Colberg S.R., Simoneau J.A., Thaete F.L., Kelley D.E. (1995) Skeletal muscle utilization of free fatty acids in women with visceral obesity. *J Clin Invest*, 95(4), 1846–1853.
- Comuzzie A.G., Allison D.B. (1998) The search of human obesity genes. *Science*, 280, 1374–1377.
- Connor M., Ferguson-Smith M. (1998) Podstawy genetyki medycznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- Conus F., Allison D.B., Rabasa-Lhoret R., St-Onge M., St-Pierre D.H., Tremblay-Lebeau A., Poehlman E.T. (2004) Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(10), 5013–5020.
- Conus F., Rabasa-Lhoret R., Péronnet F. (2007) Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32(1), 4–12.
- Cooper C.E., Vollaard N.B.J., Choueiri T., Wilson M.T. (2002) Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans*, 30(2), 280–285.
- Corbalán M.S., Martí A., Forga L., Martínez-Gonzalez M.A., Martínez J.A. (2002) The risk of obesity and the Trp64Arg polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor: effect modification by age. *Ann Nutr Metab*, 46(3–4), 152–158.
- Cordain L., Gotshall R.W., Eaton S.B. (1998) Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective. *Int J Sports Med*, 19(5), 328–335.
- Corella D., Guillén M., Portolés O., Sorlí J.V., Alonso V., Folch J., Sáiz C. (2001) Gender specific associations of the Trp64Arg mutation in the β_3 -adrenergic receptor gene with obesity-related phenotypes in a Mediterranean population: interaction with a common lipoprotein lipase gene variation. *J Intern Med*, 250(4), 348–360.

- Corrada M.M., Kawas C.H., Mozaffar F., Paganini-Hill A. (2006) Association of body mass index and weight change with all-cause mortality in the elderly. *Am J Epidemiol*, 163(10), 938–949.
- Couillard C., Gagnon J., Bergeron J., Leon A.S., Rao D.C., Skinner J.S., Wilmore J.H., Després J.-P., Bouchard C. (2000) Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: The HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(3), 1026–1031.
- Couillard C., Ruel G., Archer W.R., Pomerleau S., Bergeron J., Couture P., Lamarche B., Bergeron N. (2005) Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(12), 6454–6459.
- Cummings D.E., Schwartz M.W. (2003) Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med*, 54, 453–471.
- Cybulska B., Klosiewicz-Latoszek L. (2005) Leczenie zaburzeń lipidowych w zespole metabolicznym lub w cukrzycy typu 2, miejsce fibratów. *Kardiologia Pol*, 62, suppl. 2, 45–50.
- Cyganek K., Katra B., Sieradzki J. (2007) Porównanie pomiarów tkanki tłuszczowej u otyłych pacjentów z zastosowaniem metody bioimpedancji elektrycznej i densytometrycznej. *Diabetologia Praktyczna*, 8(12), 473–478.
- Czarkowska-Pączek B., Przybylski J. (red.) (2006) Zarys fizjologii wysiłku fizycznego. Urban & Partner, Wrocław.
- Dahlman I., Arner P. (2007) Obesity and polymorphisms in genes regulating human adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*, 31(11), 1629–1641.
- Dal Grande E., Gill T., Taylor A.W., Chittleborough C., Carter P. (2005) Obesity in South Australian adults – prevalence, projections and generational assessment over 13 years. *Austr N Z J Public Health*, 29(4), 343–348.
- Dallongeville J., Helbecque N., Cotel D., Amouyel P., Meirhaeghe A. (2003) The Gly¹⁶-Arg¹⁶ and Gln²⁷-Glu²⁷ polymorphism of β_2 -adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(10), 4862–4866.
- Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., Mohanty P., Garg R. (2005) Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation*, 111(11), 1448–1454.
- Dandona P., Mohanty P., Ghanim H., Aljada A., Browne R., Hamouda W., Prabhala A., Afzal A., Garg R. (2003) 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*, 86(1), 355–362.
- Das Undurti N., Rao Allam A. (2007) Gene expression profile in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*, 6, 35–54.
- Daví G., Guagnano M.T., Ciabattini G., Basili S., Falco A., Marinopiccoli M., Nutini M., Sensi S., Patrono C. (2002) Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*, 288(16), 2008–2014.
- Davies P.S.W. (1998) Obesity in Childhood. [W:] P.G. Kopelman, M.J. Stock (red.) Clinical Obesity. Blackwell Science, London, 290–307.
- Dedoussis G.V., Kaliora A.C., Panagiotakos D.B. (2007) Genes, diet and type 2 diabetes mellitus: a review. *Rev Diabet Stud*, 4(1), 13–24.

- DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. (1979) Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 237(3), E214–E233.
- de Luis D.A., Aller R., Izaola O., Gonz  les Sagrado M., Conde R. (2008) Relation of Trp64Arg polymorphism of beta 3-adrenergic receptor gene to adipocytokines and fat distribution in obese patients. *Ann Nutr Metab*, 52(4), 267–271.
- de Luis D.A., Aller R., Izaola O., Gonz  les Sagrado M., Conde R. (2009) Influence of Trp64Arg polymorphism of beta 3-adrenoreceptor gene on insulin resistance, adipocytokines and weight loss secondary to two hypocaloric diets. *Ann Nutr Metab*, 54(2), 104–110.
- de Luis D.A., Gonz  les Sagrado M., Aller R., Izaola O., Conde R. (2007) Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoreceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients. *Eur J Intern Med*, 18(8), 587–592.
- de Luis Roman D., de la Fuente R.A., Sagrado M.G., Izaola O., Vincente R.C. (2006) Leptin receptor Lys656Asn polymorphism is associated with decreased leptin response and weight loss secondary to a life style modification in obese patients. *Arch Med Res*, 37(7), 854–859.
- Denadai B.S., Figueira T.R., Favaro O.R.P., Gon  alves M. (2004) Effects of the aerobic capacity on the validity of the anaerobic threshold for determination of the maximal lactate steady state in cycling. *Braz J Med Biol Res*, 37(10), 1551–1556.
- DeNino W.F., Tchernof A., Dionne I.J., Toth M.J., Ades P.A., Sites C.K., Poehlman E.T. (2001) Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care*, 24(5), 925–932.
- Deram S., Villares S.M.F. (2009) Genetic variants influencing effectiveness of weight loss strategies. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 53(2), 129–138.
- D  ri  z O., Dumont M., Bergeron N., Despr  s J.-P., Brochu M., Prud'homme D. (2001) Skeletal muscle low attenuation area and maximal fat oxidation rate during sub-maximal exercise in male obese individuals. *Int J Obes*, 25(11), 1579–1584.
- Despr  s J.-P. (2007) Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathw Cardiol*, 6(2), 51–59.
- Despr  s J.-P., Couillard C., Gagnon J., Bergeron J., Leon A.S., Rao D.C., Skinner J.S., Wilmore J.H., Bouchard C. (2000) Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: The Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(8), 1932–1938.
- Despr  s J.-P., Lamarche B. (1994) Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *J Intern Med*, 236(1), 7–22.
- Despr  s J.-P., Lemieux I. (2006) Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444, 881–887.
- Dionne I.J., Turner A.M., Tchernof A., Pollin T.I., Avrithi D., Gray D., Shuldiner A.R., Poehlman E.T. (2001) Identification of an interactive effect of β_3 - and α_{2b} -adrenoreceptor gene polymorphisms on fat mass in Caucasian women. *Diabetes*, 50(1), 91–95.
- Dobraszkiewicz-Wasilewska B., Mazurek K., Piotrowicz R. (2009) Korzy  sci zdrowotne

- treningu interwałowego na ergometrze rowerowym u pacjentów z chorobą wieńcową. *Medycyna Sportowa*, 1(6), 41–50.
- dos Reis C.M., de Melo N.R., Meirelles E.S., Vezozzo D.P., Halpern A. (2003) Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral and transdermal oestrogen. *Maturitas*, 46(1), 59–68.
- Douchi T., Yamamoto S., Yoshimitsu N., Andoh T., Matsuo T., Nagata Y. (2002) Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas*, 42(4), 301–306.
- Drzewoski J. (2005) Podręczny leksykon diabetologiczny. Delta Agencja Reklamowo-Wydawnicza, Sulejów.
- Duarte S.F.P., Francischetti E.A., Genelhu V.A., Cabello P.H., Pimentel M.M.G. (2007) LEPR p.Q223R, β_3 -AR p.W64R and LEP c.-2548G>A gene variants in obese Brazilian subjects. *Genet Mol Res*, 6(4), 1035–1043.
- Dubnov G., Brzezinski A., Berry E.M. (2003) Weight control and the management of obesity after menopause: the role of physical activity. *Maturitas*, 44(2), 89–101.
- Dunajska K., Lwow F., Milewicz A., Jędrzejuk D., Łaczmański Ł., Belowska-Bień K., Urban J., Szuba A. (2008) β_3 -adrenergic receptor polymorphism and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*, 24(3), 133–138.
- Duthie G.G., Robertson J.D., Maughan R.J., Morrice P.C. (1990) Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running. *Arch Biochem Biophys*, 282(1), 78–83.
- Dvorak V.R., DeNino W.F., Ades A.P., Poehlman E.T. (1999) Phenotypic characteristic associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes*, 48(11), 2210–2214.
- Dwyer J. (1999) Early diet and later growth outcomes: from the cradle to ripe old age. [W:] F.E. Johnston, B. Zemel, P.B. Eveleth (red.) Human growth in context. Smith-Gordon, London, 259–271.
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. (2005) Metabolic syndrome. *Lancet*, 365, 1415–1428.
- Eckel R.H., York D.A., Rössner S., Hubbard V., Caterson I., St. Jeor S.T., Hayman L.L., Mullis R.M., Blair S.N. (2004) Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation*, 110, 2968–2975.
- Ekelund U., Brage S., Franks P.W., Hennings S., Emms S., Wong M.Y., Wareham N.Y. (2007) Physical activity energy expenditure predicts change in body composition in middle-aged healthy whites: effect modification by age. *Am J Clin Nutr*, 81(5), 964–969.
- Elbein S.C., Hoffman M., Barrett K., Wegner K., Miles C., Bachman K., Berkowitz D., Shuldiner A.R., Leppert M.F., Hasstedt S. (1996) Role of the β_3 -adrenergic receptor locus in obesity and noninsulin-dependent diabetes among members of Caucasian families with a diabetic sibling pair. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 4422–4427.
- Eliassen A.H., Colditz G.A., Rosner B., Willett W.C., Hankinson S.E. (2006) Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*, 296(2), 193–201.
- Ellsworth D.L., Coady S.A., Chen W., Srinivasan S.R., Boerwinkle E., Berenson G.S. (2005) Interactive effects between polymorphisms in the β -adrenergic receptors and longitudinal changes in obesity. *Obes Res*, 13(3), 519–526.

- Emorine L.J., Marullo S., Briend-Sutren M.M., Patey G., Tate K., Delavier-Klutchko C., Strosberg A.D. (1989) Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science*, 245, 1118–1121.
- Eriksson P., Dahlman I., Rydén M., Hoffstedt J., Arner P. (2004) Relationship between β_2 adrenoceptor gene haplotypes and adipocyte lipolysis in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(2), 185–190.
- Esposito K., Pontillo A., Di Palo C., Giugliano G., Masella M., Marfella R., Giugliano D. (2003) Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*, 289(14), 1799–1804.
- Evans D., Minouchehr S., Hagemann G., Mann W.A., Wendt D., Wolf A., Beisiegel U. (2000) Frequency of and interaction between polymorphisms in the β_3 -adrenergic receptor and in uncoupling proteins 1 and 2 and obesity in Germans. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(9), 1239–1245.
- Evans W.J. (1999) Exercise training guidelines for the elderly. *Med Sci Sports Exerc*, 31(1), 12–17.
- Fabricatore A.N., Wadden T.A. (2003) Treatment of obesity: an overview. *Clinical Diabetes*, 21(2), 67–72.
- Fatouros I.G., Jamurtas A.Z., Villiotou V., Pouliopoulou S., Fotinakis P., Taxildaris K., Deliconstantinos G. (2004) Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. *Med Sci Sports Exerc*, 36(12), 2065–2072.
- Feigelson H.C., Teras L.R., Diver W.R., Tang W., Patel A.V., Stevens V.L., Calle E.C., Thun M.J., Bouzyk M. (2008) Genetic variation in candidate obesity genes *ADRB2*, *ADRB3*, *GHRL*, *HSD11B1*, *IRS1*, *IRS2*, and *SHC1* and risk for breast cancer in the Cancer Prevention Study II. *Breast Cancer Res*, 10(4) 57–68.
- Fenkci V., Fenkci S., Yilmazer M., Serteser M. (2003) Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril*, 80(1), 123–127.
- Ferrannini E., Balkau B. (2002) Insulin: in search of a syndrome. *Diabet Med*, 19(9), 724–729.
- Ferrannini E., Natali A., Bell P., Cavallo-Perin P., Lalic N., Mingrone G. (1997) Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*, 100(5), 1166–1173.
- Ferrara C.M., Lynch N.A., Nicklas B.J., Ryan A.S., Berman D.M. (2002) Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(9), 4166–4170.
- Filaire E., Rouveix M., Massart A., Gladine C., Davicco M.J., Durand D. (2009) Lipid peroxidation and antioxidant status in rat: effect of food restriction and wheel running. *Eur J Appl Physiol*, 107(2), 243–250.
- Fisher-Wellman K., Bloomer R.J. (2009a) Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med*, 8(1), 1–25.
- Fisher-Wellman K.F., Bell H.K., Bloomer R.J. (2009b) Oxidative stress and antioxidant defense mechanisms linked to exercise during cardiopulmonary and metabolic disorders. *Oxid Med Cell Longev*, 2(1), 43–51.
- Flegal K.M., Carroll M.D., Kuczmarski R.J., Johnson C.I. (1998) Overweight and obesity

- in the United States prevalence and trends, 1960–1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22(1), 39–47.
- Fleming R.M. (2002) The effect of high-, moderate-, and low-fat diets on weight loss and cardiovascular disease risk factors. *Prev Cardiol*, 5(3), 110–118.
- Fletcher D.F., Balady G.J., Amsterdam E.A., Chaitman B., Eckel R., Fleg J., Froelicher V.F., Leon A.S., Pina I.L., Rodney R., Simons-Morton D.G., Williams M.A., Bazzarre T. (2001) Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 104, 1694–1740.
- Fogelholm M., Kukkonen-Harjula K. (2000) Does physical activity prevent weight gain – a systemic review. *Obes Rev*, 1(2), 95–111.
- Fogelholm M., Valve R., Kukkonen-Harjula K., Nenonen A., Hakkarainen V., Laakso M., Uusitupa M. (1998) Additive effects of the mutations in the β_3 -adrenergic receptor and uncoupling protein-1 genes on weight loss and weight maintenance in Finnish women. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(12), 4246–4250.
- Folsom A.R., Kaye S.A., Sellers T.A., Hong C.P., Cerhan J.R., Potter J.D., Prineas R.J. (1993) Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA*, 269(4), 483–487.
- Ford E.S. (2004) The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*, 173(2), 309–314.
- Ford E.S., Mokdad A.H., Giles W.H., Brown D.W. (2003) The metabolic syndrome and antioxidant concentrations. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*, 52(9), 2346–2352.
- Fox A.A., Thompson J.L., Butterfield G.E., Gylfadottir U., Moynihan S., Spiller G. (1996) Effects of diet and exercise on common cardiovascular disease risk factors in moderately obese older women. *Am J Clin Nutr*, 63(2), 225–233.
- Fox K.R., Hillsdon M. (2007) Physical activity and obesity. *Obes Rev*, 8(suppl. 1), 115–121.
- Franco C., Brandberg J., Lönn L., Andersson B., Bengtsson B.-Å., Johannsson G. (2005) Growth hormone treatment reduces abdominal visceral fat in postmenopausal women with abdominal obesity: 12-months placebo-controlled trial. *J Clin Endocr Metab*, 90(3), 1466–1474.
- Franzoni F., Ghiadoni L., Galetta F., Plantinga Y., Lubrano V., Huang Y., Salvetti C., Regoli F., Taddei S., Santoro G., Salvetti A. (2003) Physical activity, plasma antioxidant capacity, and endothelium-dependent vasodilation in young and older men. *Am J Hypertension*, 18(4), 510–516.
- Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M., Perry J.R.B., Elliott K.S., Lango H., Rayner N.W., Shields B., Harries R.W., Barret J.C., Ellard S., Groves C.J., Knight B., Patch A.-M., Ness A.R., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ring S.M., Ben-Shlomo Y., Jarvelin M.-R., Sovio U., Bennett A.J., Melzer D., Ferrucci L., Loos R.J.F., Barroso J., Wareham N.J., Karpe F., Owen K.R., Cordon L.R., Walker M., Hitman G.A., Palmer C.N.A., Doney A.S.F., Morris A.D., Smith D.G., Hattersley A.T., McCarthy M.J. (2007) A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316, 889–894.

- Freedland E.S. (2004) Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates; a review. *Nutr Metab*, 1(12), 1–24.
- Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18, 499–502.
- Frisard M.I., Broussard A., Davies S.S., Roberts II L.J., Rood J., de Jonge L., Fang X., Jazwinski S.M., Deutsch W.A., Ravussin E., for the Louisiana Healthy Aging Study (2007) Aging, resting metabolic rate, and oxidative damage: results from the Louisiana Healthy Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 62A(7), 752–759.
- Fujisawa T., Ikegami H., Kawaguchi Y., Ogihara T. (1998) Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of β_3 -adrenergic receptor gene with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(7), 2441–2444.
- Fujita K., Nishizawa H., Funahashi T., Shimomura I., Shimabukuro M. (2006) Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J*, 70(11), 1437–1442.
- Fulcher G.R., Farrer M., Walker M., Rodham D., Clayton B., Alberti K.G. (1991) A comparison of measurements of lean body mass derived by bioelectrical impedance, skinfold thickness and total body potassium. A study in obese and non-obese normal subjects. *Scand J Clin Lab Invest*, 51(3), 245–253.
- Fumeron F., Durack-Bown I., Betoulle D., Cassard-Doulcier A.M., Tuzet S., Bouillaud F., Melchior J.C., Ricquier D., Apfelbaum M. (1996) Polymorphisms of uncoupling protein (UCP) and beta 3 adrenoreceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20(12), 1051–1054.
- Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I. (2004) Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 114(12), 1752–1761.
- Gagnon J., Mauriege P., Roy S., Sjöström D., Chagnon Y.C., Dionne F.T., Opper J.M., Périus L., Sjöström L., Bouchard C. (1996) The Trp64Arg mutation of the beta3 adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Québec Family Study and Swedish Obese Subjects cohorts. *J Clin Invest*, 98(9), 2086–2093.
- Galan P., Viteri F.E., Bertrais S., Czernichow S., Faure H., Arnaud J., Ruffieux D., Chénal S., Arnault N., Favier A., Roussel A.-M., Hercberg S. (2005) Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr*, 59(10), 1181–1190.
- Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B., Benussi C., De Simone L., Genazzani A.R. (1999) Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric*, 2(1), 37–44.
- Gambelunghe C., Rossi R., Micheletti A., Mariucci G., Rufini S. (2001) Physical exercise intensity can be related to plasma glutathione levels. *J Physiol Biochem*, 57(2), 9–14.
- García-Rubi E., Calles-Escandón J. (1999) Insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: its relationship with the β_3 -adrenergic receptor. *Arch Med Res*, 30(6), 459–464.

- García-Rubi E., Starling R.D., Tchernof A., Matthews D.E., Walston J.D., Shuldiner A.R., Silver K., Poehlman E.T., Calles-Escandón J. (1998) Trp64Arg variant of the β_3 -adrenoceptor and insulin resistance in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(11), 4002–4005.
- Garrow J.S., Summerbell C.D. (1995) Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr*, 49(1), 1–10.
- Gast G.-C.M., Grobbee D.E., Pop V.J.M., Keyzer J.J., Wijnands-van Gent C.J.M., Samsoe G.N., Nilsson P.M., van der Schouw Y.T. (2008) Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension*, 51(6), 1492–1498.
- Gentil P., Lima R.M., Lins T.C.L., Abreu B.S., Pereira R.W., Oliveira R.J. (2007) Physical activity, Cdx-2 genotype, and BMD. *Int J Sports Med*, 28(12), 1065–1069.
- Ghosh S., Langefeld C.D., Ally D., Watanabe R.M., Hauser E.R., Magnuson V.L., Nylund S.J., Valle T., Eriksson J., Bergman R.N., Tuomilehto J., Collins F.S., Boehnke M. (1999) The W64R variant of the beta3-adrenergic receptor is not associated with type II diabetes or obesity in a large Finnish sample. *Diabetologia*, 42(2), 238–244.
- Giacobino J.P. (1995) Beta3-adrenoreceptor: an update. *Eur J Endocrinol*, 132, 377–385.
- Giusti V., Suter M., Verdumo C., Gaillard R.C., Burckhardt P., Pralong F.P. (2004) Molecular determinants of human adipose tissue: differences between visceral and subcutaneous compartments in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(3), 1379–1384.
- Gjesing A.P., Andersen G., Borch-Johnsen K., Jorgensen T., Hansen T., Pedersen O. (2008) Association of the β_3 -adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism with common metabolic traits: studies of 7605 middle-aged white people. *Mol Genet Metab*, 94(1), 90–97.
- Gleim G.W., Glace B.W. (2000) Energy Balance and Weight Control (Male and Female). [W:] P.M. Warren, N.W. Constantini (red.) Sports Endocrinology. Human Press, Totowa, 189–205.
- Gloyn A.L., Mc Carthy M.I. (2001) The genetics of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 15(3), 293–308.
- Goodpaster B.H., Krishnaswami S., Harris T.B., Katsiaras A., Kritchevsky S.B., Simonsick E.M., Nevitt M., Holvoet P., Newman A.B. (2005) Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med*, 165(7), 777–783.
- Goran M.I., Ball G.D.C., Cruz M.L. (2003) Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(4), 1417–1428.
- Goto C., Higashi Y., Kimura M., Noma K., Hara K., Nakagawa K., Kawamura M., Chayama K., Yoshizumi M., Nara I. (2003) Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*, 108(5), 530–535.
- Grattagliano I., Palmieri V.O., Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. (2008) Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *JNB*, 19(8), 491–504.

- Greenfield J.R., Samaras K., Chisholm D.J. (2002) Insulin resistance, intra-abdominal fat, cardiovascular risk factors, and androgens in healthy young women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(3), 1036–1040.
- Grundy S.M. (2000) Metabolic complications of obesity. *Endocrine*, 13(2), 155–165.
- Grundy S.M. (2004a) Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2595–2600.
- Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I., Smith S.C., Lenfant C., (2004b) Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3), 433–438.
- Guthrie J.R., Taffe J.R., Leher P., Burger H.G., Dennerstein L. (2004) Association between hormonal changes at menopause and the risk of coronary event: a longitudinal study. *Menopause*, 11(3), 315–322.
- Haddock B.L., Hopp H.P., Mason J.J., Blix G., Blair S.N. (1998) Cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*, 30(6), 893–898.
- Hainer V., Zamrazilová H., Spálová J., Hajnerová I., Kunešová M., Aldhoon B., Bendlová B. (2008) Role of hereditary factors in weight loss and its maintenance. *Physiol Res*, 57(suppl. 1), S1–S15.
- Halliwell B., Gutteridge J.M. (1995) The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med*, 18(1), 125–126.
- Halliwell B., Gutteridge J.M. (2007) Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, Oxford.
- Halliwell B., Whiteman M. (2004) Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol*, 142(2), 231–255.
- Hallman D.M., Srinivasan S.R., Chen W., Boerwinkle E., Berenson G.S. (2004) The β 2-adrenergic receptor Arg16-gly polymorphism and interactions involving β 2- and β 3-adrenergic receptor polymorphisms are associated with variations in longitudinal serum lipid profiles: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*, 53(9), 1184–1191.
- Hansel B., Giral P., Nobecourt E., Chantepie S., Bruckert E., Chapman M.J., Kontush A. (2004) Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidant activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(10), 4963–4971.
- Hao K., Peng S., Xing H., Yu Y., Huang A., Hong X., Wang Y., Chen C., Wang B., Zhang X., Liu J., Zhu G., Huo Y., Chen D., Zhao X., Ronnenberg A., Wu D., Niu T., Xu X. (2004) β 3 adrenergic receptor polymorphism and obesity-related phenotypes in hypertensive patients. *Obes Res*, 12(1), 125–130.
- Haskell W.L., Lee I.M., Pate R.R., Powell K.E., Blair S.N., Franklin B.A., Macera C.A., Heath G.W., Thompson P.D., Bauman A. (2007) Physical Activity and Public Health. Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116, 1081–1093.
- Haslam D.W., James W.P. (2005) Obesity. *Lancet*, 366, 1197–1209.

- Hawley J.A. (1998) Fat burning during exercise: Can ergogenics change the balance. *Physician Sport Med*, 26(9), 56–68.
- Hayes M., Chustek M., Heshka S., Wang Z., Pietrobelli A., Heymsfield S.B. (2005) Low physical activity levels of modern Homo sapiens among free-ranging mammals. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 29(1), 151–156.
- Healy G.N., Dunstan D.W., Salmon J., Cerin E., Shaw J.E., Zimmet P.Z., Owen N. (2007) Objectively measured light-intensity physical activity is independently associated with 2-h plasma glucose. *Diabetes Care*, 30(6), 1384–1389.
- Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., Flegal K.M. (2004) Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA*, 291(23), 2847–2850.
- Henderson D., Bielefeld E.C., Harris K.C., Hu B.H. (2006) The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear*, 27(1), 1–19.
- Heptulla R., Smitten A., Teague B., Tamborlane W.V., Ma Y.Z., Caprio S. (2001) Temporal patterns of circulating leptin levels in lean and obese adolescents: relationships to insulin, growth hormone, and free fatty acids rhythmicity. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(1), 90–96.
- Hickner R.C., Racette S.B., Binder E.F., Fisher J.S., Kohrt W.M. (1999) Suppression of whole body and regional lipolysis by insulin: effects of obesity and exercise. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(11), 3886–3895.
- Higashi K., Ishikawa T., Ito T., Yonemura A., Shige H., Nakamura H. (1997) Association of a genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor gene with coronary heart disease among Japanese. *Biochem Biophys Res Commun*, 232(3), 728–730.
- Higdon J.V., Frei B. (2003) Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23, 365–367.
- Hinney A., Lentos K.U., Rosenkranz K., Barth N., Roth H., Ziegler A., Hennighausen K., Coners H., Wurmser H., Jacob K., Römer G., Winnikes U., Mayer H., Herzog W., Lehmkuhl G., Poustka F., Schmidt M.H., Blum W.F., Pirke K.M., Schäfer H., Grzeschik K.-H., Remschmidt H., Hebebrand J. (1997) β_3 -adrenergic-receptor allele distributions in children, adolescents and young adults with obesity, underweight or anorexia nervosa. *Int J Obes*, 21(3), 224–230.
- Hintz K.K., Aberle N.S., Ren J. (2003) Insulin resistance induces hyperleptinemia, cardiac contractile dysfunction but not cardiac leptin resistance in ventricular myocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27(10), 1196–1203.
- Hitman G.A. (1998) Molecular Genetics of Obesity. [W:] P.G. Kopelman, M.J. Stock (red.) Clinical Obesity. Blackwell Science, London, 73–86.
- Hoffstedt J., Eriksson P., Mottagui-Tabar S., Arner P. (2002) A polymorphism in the leptin promoter region (-2548G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm Metab Res*, 34(7), 355–359.
- Hoffstedt J., Shimizu M., Sjöstedt S., Lönnqvist F. (1995) Determination of beta 3-adrenoceptor mediated lipolysis in human fat cells. *Obes Res*, 3(5), 447–457.
- Holtzman M.J. (1991) Arachidonic acid metabolism. Implications of biological chemistry for lung function and disease. *Am Rev Respir Dis*, 143(1), 188–203.
- Horowitz J.F., Klein S. (2000) Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr*, 72(suppl.), 558S–563S.

- Howard B.V., Adams-Campbell L., Allen C., Black H., Passaro M., Rodabough R.J., Rodriguez B.L., Safford M., Stevens V.J., Wagenknecht L.E. (2004) Insulin resistance and weight gain in postmenopausal women of diverse ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(8), 1039–1047.
- Hu F.B. (2007) Obesity and mortality: watch your waist, not just your weight. *Arch Intern Med*, 167(9), 875–876.
- Hübner-Woźniak E., Lutosławska G., Panczenko-Kresowska B., Pośnik J. (2000) Spoczynkowe stężenie nadtlenu lipidowych w osoczu, zredukowanego glutationu i aktywność reduktazy glutationu w krwinkach czerwonych u kobiet i mężczyzn trenujących biathlon. *Medicina Sportiva*, 4, 257–264.
- Hunt S.C., Stone S., Xin Y., Scherer C.A., Magness C.L., Iadonato S.P., Hopkins P.N., Adams T.D. (2008) Association of the FTO gene with BMI. *Obesity (Silver Spring)*, 16(4), 902–904.
- Hurley B.F., Nemeth P.M., Martin W.H., Hagberg J.M., Dalsky G.P., Holloszy J.O. (1986) Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training. *J Appl Physiol*, 60(2), 562–567.
- Iacobellis G., Ribaudo M.C., Zappaterreno A., Iannucci C.V., Leonetti F. (2005) Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res*, 13(6), 1116–1122.
- IDF consensus World-wide definition of the metabolic syndrome, Berlin 14th April 2005 <http://www.idf.org/>
- Ingelsson E., Sullivan L.M., Fox C.S., Murabito J.M., Benjamin E.J., Polak J.F., Meigs J.B., Keyes M.J., O'Donnell C.J., Wang T.J., D'Agostino R.B., Wolf P.A., Vasan R.S. (2007) Burden and prognostic importance of subclinical cardiovascular disease in overweight and obese individuals. *Circulation*, 116, 375–384.
- Irving B.A., Davis C.K., Brock D.W., Weltman J.Y., Swift D., Barrett E.J., Gaesser G.A., Weltman A. (2008) Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Med Sci Sports Exerc*, 40(11), 1863–1872.
- Isomaa B. (2003) A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci*, 73(19), 2395–2411.
- Jakicic J.M., Clark K., Coleman E., Donnelly J.E., Foreyt J., Melanson E., Volek J., Volpe S.L. (2001) Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*, 33(12), 2145–2156.
- Jakubowska Z., Kabata J., Kalinowski L., Szczepańska-Konkel M., Angielski S. (1996) Badania laboratoryjne w codziennej praktyce. MAKmed, Gdańsk.
- Janssen I., Fortier A., Hudson R., Ross R. (2002b) Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care*, 25(3), 431–438.
- Janssen I., Katzmarzyk P.T., Ross R. (2002a) Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institute of Health guidelines. *Arch Intern Med*, 162(18), 2074–2079.
- Janssen I., Katzmarzyk P.T., Ross R. (2004) Waist circumference, and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*, 79(3), 379–384.
- Jee S.H., Sull J.W., Park J., Lee S.Y., Ohrr H., Guallar E., Samet J.M. (2006) Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med*, 355(8), 779–787.

- Jeffery R.W., Drewnowski A., Epstein L.H., Stunkard A.J., Wilson G.T., Wing R.R., Hill D.R. (2000) Long-term maintenance of weight loss: current status. *Health Psychol*, 19(1 Suppl.), 5–16.
- Jegier A. (2003) Kwalifikacja lekarska do treningu zdrowotnego osób dorosłych. *Medicina Sportiva*, 7(suppl. 1), S27–S36.
- Jenkins R.R., Friedland R., Howald H. (1984) The relationship of oxygen uptake to superoxide dismutase and catalase activity in human skeletal muscle. *Int J Sports Med*, 5(1), 11–14.
- Jensen M.K., Chiuev S.E., Rimm E.B., Dethlefsen C., Tjønneland A., Joensen A.M., Overvad K. (2008) Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation*, 117(24), 3062–3069.
- Jentzsch A.M., Bachmann H., Fürst P., Biesalski H.K. (1996) Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med*, 20(2), 251–256.
- Jeon C.Y., Lokken R.P., Hu F.B., van Dam R.M. (2007) Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 30(3), 744–752.
- Jessup J.V., Horne C., Yarandi H., Quindry J. (2003) The effects of endurance exercise and vitamin E on oxidative stress in the elderly. *Biol Res Nurs*, 5(1), 47–55.
- Jędrzejuk D., Medras M., Milewicz A., Demissie M. (2003) Dehydroepiandrosterone replacement in healthy men with age-related decline of DHEA-S: effects on fat distribution, insulin sensitivity and lipid metabolism. *Aging Male*, 6(3), 151–156.
- Ji L.L. (1999) Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med*, 222, 283–292.
- Ji L.L. (2001) Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? *Ann N Y Acad Sci*, 928, 236–247.
- Ji L.L. (2006) Healthy aging for functional longevity: molecular and cellular interaction in senescence. *Ann N Y Acad Sci*, 928, 236–247.
- Ji L.L., Dillon D., Wu E. (1990) Alteration of antioxidant enzymes with aging in rat skeletal muscle and liver. *Am J Physiol*, 258, R918–923.
- Ji L.L., Hollander J. (2000) Antioxidant defence: effects of aging and exercise. [W:] Z. Radak (red.) Free radicals in exercise and aging. Human Kinetics, Champaign, 35–732.
- Jia W.P., Xiang K.S., Chen L., Lu J.X., Wu Y.M. (2002) Epidemiological study on obesity and its comorbidities in urban Chinese older than 20 years age in Shanghai, China. *Obes Rev*, 3(3), 157–165.
- Johnson N.A., Stannard S.R., Thompson M.W. (2004) Muscle triglyceride and glycogen in endurance exercise: implications for performance. *Sports Med*, 34(3), 151–164.
- Jones D.P. (2006) Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*, 8, 1865–1879.
- Jones P.P., Davy K.P., Alexander S., Seals D.R. (1997) Age-related increase in muscle sympathetic nerve activity is associated with abdominal adiposity. *Am J Physiol*, 272, E976–980.
- Judge S., Leeuwenburgh C. (2007) Cardiac mitochondrial bioenergetics, oxidative stress, and aging. *Am J Physiol Cell Physiol*, 292, 1983–1992.
- Jung B.H., Jeon M.J., Bai S.W. (2008) Hormone-dependent aging problems in women. *Yonsei Med J*, 49(3), 345–351.

- Kaaja R.J. (2008) Metabolic syndrome and the menopause. *Menopause Int*, 14, 21–25.
- Kadowaki H., Yasuda K., Iwamoto K., Otabe S., Shimokawa K., Silver K., Walston J., Yoshinaga H., Kosaka K., Yamada N., Saito Y., Hagura R., Akamuna Y., Shuldiner A., Yazaki Y., Kadowaki T. (1995) A mutation in the β_3 -adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects. *Biochem Biophys Res Comm*, 215(2), 555–560.
- Kahn H.S., Tatham L.M., Rodriguez C., Calle E.E., Thun M.J., Heath C.W. (1997) Stable behaviors associated with adults' 10-years change in body mass index and likelihood of gain at the waist. *Am J Public Health*, 87(5), 747–754.
- Kain J., Uauy R., Albala C., Vio F., Cerda R., Leyton B. (2004) School-based obesity prevention in Chilean primary school children: methodology and evaluation of a controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(4), 483–493.
- Kaleta D., Ruszkowska-Majzel J., Kwaśniewska M., Drygas W. (2007) Nadwaga i otyłość jako czynnik ryzyka wybranych chorób przewlekłych – charakterystyka zjawiska oraz elementy zaleceń profilaktycznych. *Kardiadiabetologia*, 2(1), 19–23.
- Kanaley J.A., Sames C., Swisher L., Swick A.G., Ploutz-Snyder L.L., Steppan C.M., Saggendorf K.S., Feiglin D., Jaynes E.B., Meyer R.A., Weinstock R.S. (2001) Abdominal fat distribution in pre- and postmenopausal women: the impact of physical activity, age and menopausal status. *Metabolism*, 50(8), 976–982.
- Karelis A.D. (2008c) Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*, 372, 1281–1283.
- Karelis A.D., Brochu M., Rabasa-Lhoret R. (2004b) Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*, 30, 569–572.
- Karelis A.D., Brochu M., Rabasa-Lhoret R., Garrel D., Poehlman E.T. (2004c) Clinical markers for the identification of metabolically healthy but obese individuals. *Diabetes Obes Metab*, 6(6), 456–457.
- Karelis A.D., Faraj M., Bastard J.-P., St-Pierre D.H., Brochu M., Prud'homme D., Rabasa-Lhoret R. (2005) The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(7), 4145–4150.
- Karelis A.D., Messier V., Brochu M., Rabasa-Lhoret R. (2008a) Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*, 51(9), 1752–1754.
- Karelis A.D., Pasternyk S.M., Messier L., St-Pierre D.H., Lavoie J.M., Garrel D., Rabasa-Lhoret R. (2007) Relationship between insulin sensitivity and the triglyceride-HDL-C ratio in overweight and obese postmenopausal women: a MONET study. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32(6), 1089–1096.
- Karelis A.D., Rabasa-Lhoret R. (2008b) Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals. *Diabetes Metab*, 34(2), 183–184.
- Karelis A.D., St-Pierre D.H., Conus F., Rabasa-Lhoret R., Poehlman E.T. (2004a) Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2569–2575.
- Karolewska-Kuszej M., Brodowski L. (2005) Kompleksowa rehabilitacja u pacjentów z chorobami układu krążenia. *Forum Kardiologów*, 10(4), 111–121.
- Karolkiewicz J., Szczęśniak Ł., Kasprzak Z., Nowak A. (2002) Kompleksowe oddziaływanie systematycznej aktywności fizycznej i diety redukcyjnej na wybrane para-

- metry równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej otyłych dziewcząt. *Medicina Sportiva*, 6, 209–216.
- Kasapoglu M., Ozben T. (2001) Alterations of antioxidant enzymes and oxidative stress markers in aging. *Exp Gerontol*, 36(2), 209–220.
- Kasznicki J., Blasiak J., Majsterek I., Przybyłowska K., Drzewoski J. (2005) The Trp64Arg beta3-adrenergic receptor amino-acid variant is not associated with overweight and type 2 diabetes mellitus in Polish population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 113(10), 593–597.
- Katsuki A., Sumida Y., Urakawa H., Gabazza E.C., Murashima S., Maruyama N., Morioka K., Natakani K., Yano Y., Adachi Y. (2003) Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care*, 26(8), 2341–2344.
- Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G., Quon M.J. (2000) Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(7), 2402–2410.
- Katzmarzyk P.T., Pérusse L., Bouchard C. (1999) Genetics of abdominal visceral fat levels. *Am J Hum Biol*, 11(2), 225–235.
- Kawaguchi H., Masuo K., Katsuya T., Sugimoto K., Rakugi H., Ogiwara T., Tuck M.L. (2006) β_2 - and β_3 -adrenoceptor polymorphisms relate to subsequent weight gain and blood pressure elevation in obese normotensive individuals. *Hypertens Res*, 29(12), 951–959.
- Kawamura T., Egusa G., Fujikawa R., Okubo M. (2001) β_3 -adrenergic receptor gene variant is associated with upper body obesity only in obese Japanese-American men but not in women. *Diabetes Res Clin Pract*, 54(1), 49–55.
- Kayman S., Bruvold W., Stern J.S. (1990) Maintenance and relapse after weight loss in women: behavioral aspects. *Am J Clin Nutr*, 52(5), 800–807.
- Kayoung Lee, Sangyeoup Lee, Young-Joo Kim, Yun-Jin Kim (2008) Waist circumference, dual-energy X-ray absorptiometrically measured abdominal adiposity, and computed tomographically derived intra-abdominal fat area on detecting metabolic risk factors in obese women. *Nutrition*, 24(7–8), 625–631.
- Keaney J.F. JR, Larson M.G., Vasan R.S., Wilson P.W., Lipinska I., Corey D., Massaro J.M., Sutherland P., Vita J.A., Benjamin E.J. (2003) Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23(3), 434–439.
- Keen R.W., Samaras K., Richens K.L., Spector T.D., Campbell L.V., Kelly P.J. (1997) β_3 -adrenergic receptor gene polymorphisms and determination of adiposity and fat distribution in normal female twins. *Diabetologia*, 40(1), 122–123.
- Kennedy A., Gettys T.W., Watson P., Wallace P., Ganaway E., Pan Q., Garvey W.T. (1997) The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(4), 1293–1300.
- Kilpeläinen T.O., Lakka T.A., Laaksonen D.E., Lindström J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamäläinen H., Ilanne-Parikka P., Keinänen-Kiukaanniemi S., Lindi V., Tuomi-

- lehto J., Uusitupa M., Laakso M. (2008a) SNPs in PPARG associate with type 2 diabetes and interact with physical activity. *Med Sci Sports Exerc*, 40(1), 25–33.
- Kilpeläinen T.O., Lakka T.A., Laaksonen D.E., Mager U., Salopuro T., Kubaszek A., Todorova B., Laukkanen O., Lindström J., Eriksson J.G., Hamäläinen H., Aunola S., Ilanne-Parikka P., Keinänen-Kiukaanniemi S., Tuomilehto J., Laakso M., Uusitupa M. (2008b) Interaction of single nucleotide polymorphisms in ADRB2, ADRB3, TNF, IL6, IGF1R, LPC, LEPR, and GHRL with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Metabolism*, 57(3), 428–436.
- Kim O.Y., Lee Y.A., Ryu H.J., Park H.Y., Jang Y., Lee J.H. (2003) Effect of Trp64Arg mutation in the β_3 -adrenoceptor gene on body fat distribution, glycaemic control and lipids in response to hypocaloric diets in men with coronary artery disease. *Nutr Res*, 23, 1013–1025.
- Kim-Motoyama H., Yasuda K., Yamaguchi T., Yamada N., Katakura T., Shuldiner A.R., Akanuma Y., Ohashi Y., Yazaki Y., Kadowaki T. (1997) A mutation of the β_3 -adrenergic receptor is associated with visceral obesity but decreased serum triglyceride. *Diabetologia*, 40(4), 469–472.
- Kissebah A.H., Freedman D.S., Peiris A.N. (1989b) Health risks of obesity. *Med Clin North Am*, 73(1), 111–138.
- Kissebah A.H., Krakower G.R. (1994) Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev*, 74(4), 761–811.
- Kissebah A.H., Peiris A.N. (1989a) Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*, 5(2), 83–109.
- Klein S., Allison D.B., Heymsfield S.B., Kelley D.E., Leibel R.L., Nonas C., Kahn R. (2007) Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; The American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr*, 85(5), 1197–1202.
- Klein S., Sheard N.F., Pi-Sunyer X., Daly A., Wylie-Rosett J., Kulkarni K., Clark N.G. (2004) Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes; rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*, 27(8), 2067–2073.
- Klöting N., Schleinitz D., Ruschke K., Berndt J., Fasshauer M., Tönjes A., Schön M.R., Kovacs P., Stumvoll M., Blüher M. (2008) Inverse relationship between obesity and FTO gene expression in visceral adipose tissue in humans. *Diabetologia*, 51(4), 641–647.
- Knittle J.L., Timmers K., Ginsberg-Fellner F., Brown R.E., Katz D.P. (1979) The growth of adipose tissue in children and adolescents. Cross-sectional and longitudinal studies of adipose cell number and size. *J Clin Invest*, 63, 239–246.
- Kodama S., Saito K., Tanaka S., Maki M., Yachi Y., Asumi M., Sugawara A., Totsuka K., Shimano H., Ohashi Y., Yamada N., Sone H. (2009) Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*, 301(19), 2024–2035.

- Kohrt W.M., Malley M.T., Coggan A.R., Spina R.J., Ogawa T., Ehsani A.A. (1991) Effects of gender, age, and fitness level on response of $\text{VO}_{2\text{max}}$ to training in 60–71 yr olds. *J Appl Physiol*, 71, 2004–2011.
- Kohrt W.M., Malley M.T., Dalsky G.P., Holloszy J.O. (1992b) Body composition of healthy sedentary and trained, young and older men and women. *Med Sci Sports Exerc*, 24(7), 832–837.
- Kohrt W.M., Obert K.A., Holloszy J.O. (1992a) Exercise training improves fat distribution patterns in 60- to 70-year-old men and women. *J Gerontol*, 47(4), M99–M105.
- Kok H.S., van Asselt K.M., van der Schouw Y.T., van der Tweel I., Peeters P.H.M., Wilson P.W.F., Pearson P.L., Grobbee D.E. (2006) Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol*, 47(10), 1976–1983.
- Konukoglu D., Serin O., Turhan M.S. (2005) Plasma total homocysteine concentration in obese and non-obese female patients with type 2 diabetes mellitus; its relations with plasma oxidative stress and nitric oxide levels. *Clin Hemorheol Microcirc*, 33, 41–46.
- Konukoglu D., Turhan M.S., Ercan M., Serin O. (2004) Relationship between plasma leptin and zinc levels and the effect of insulin and oxidative stress on leptin levels in obese diabetic patients. *J Nutr Biochem*, 15, 757–760.
- Koracevic D., Koracevic G., Djordjevic V., Andrejevic S., Cosic V. (2001) Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol*, 54, 356–361.
- Koskova I., Petrask R., Vondra K., Skibova J. (2007) Weight, body composition and fat distribution changes of Czech women in the different reproductive phases: a longitudinal study. *Prague Med Rep*, 108(3), 226–242.
- Kostka T. (2003) Physical activity programming in the elderly. *Medicina Sportiva*, 7(suppl. 1), S37–S44.
- Kotani K., Sakane N., Kurozawa Y., Kaetsu A., Okamoto M., Osaki Y., Kishimoto T. (2008) Polymorphism of Trp64Arg in beta3-adrenergic receptor gene and serum LDL-cholesterol concentrations in healthy Japanese. *Ann Clin Biochem*, 45(Pt 3), 313–315.
- Kotani K., Tokunaga K., Fujioka S., Kobatake T., Keno Y., Yoshida S., Shimomura I., Tarui S., Matsuzawa Y. (1994) Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *Int J Obes*, 18(4), 207–212.
- Krief S., Lönnqvist F., Raimbault S., Baude B., Van Spronsen A., Arner P., Strosberg A.D., Ricquier D., Emorine L.J. (1993) Tissue distribution of $\beta 3$ -adrenergic receptor mRNA in man. *J Clin Invest*, 91(1), 344–349.
- Kristiansen C. (2006) Pears versus apples, health benefits from body shape. *Endocrine News*, 2, 13–14.
- Ku L.C., Shapiro L.R., Crawford P.B., Huenemann R.L. (1981) Body composition and physical activity in 8-year-old children. *Am J Clin Nutr*, 34, 2770–2775.
- Kuller L.H., Simkin-Silverman L.R., Wing R.R., Meilahn E.N., Ives D.G. (2001) Women's Healthy Lifestyle project: a randomized clinical trial. Result at 54 months. *Circulation*, 103, 32–37.
- Kumanyika S.K. (2007) The obesity epidemic: looking in the mirror. *Am J Epidemiol*, 166(3), 243–245.
- Kumanyika S.K., Obarzanek E., Stettler N., Bell R., Field A.E., Fortmann S.P., Frank-

- lin B.A., Gillman M.W., Lewis C.E., Poston W.C., Stevens J., Hong Y. (2008) Population-based prevention of obesity. *Circulation*, 118, 428–464.
- Kuno T., Hozumi M., Morinobu T., Murata T., Mingci Z., Tamai H. (1998) Antioxidant vitamin levels in plasma and low density lipoprotein of obese girls. *Free Radic Res*, 28(1), 81–86.
- Kuński H. (2003) Health-related training in adults in practice. *Medicina Sportiva*, 7 (suppl. 1), S15–S25.
- Kurokawa N., Nakai K., Kameo S., Liu Z.M., Satoh H. (2001) Association of BMI with the beta3-adrenergic receptor gene polymorphism in Japanese: meta-analysis. *Obes Res*, 9(12), 741–745.
- Kurokawa N., Young E.H., Oka Y., Satoh H., Wareham N.J., Sandhu M.S., Loos R.J. (2008) The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. *Int J Obes (Lond)*, 32(8), 1240–1249.
- Kushi L.H., Fee R.M., Folsom A.R., Mink P.J., Anderson K.E., Sellers T.A. (1997) Physical activity and mortality in postmenopausal women. *JAMA*, 277(16), 1287–1292.
- Lahmann P.H., Friedenreich C., Schuit A.J., Salvini S., Allen N.E., Key T.J., Khaw K.T., Bingham S., Peeters P.H., Monninkhof E., Bueno-de-Mesquita H.B., Wirfält E., Manjer J., Gonzales C.A., Ardanaz E., Amiano P., Quirós J.R., Navarro C., Martinez C., Berrino F., Palli D., Tumino R., Panico S., Vineis P., Trichopoulou A., Bamia C., Trichopoulos D., Boeing H., Schulz M., Linseisen J., Chang-Claude J., Chapelon F.C., Fournier A., Boutron-Ruault M.-C., Tjønneland A., Johnson N.F., Overvad K., Kaaks R., Riboli E. (2007) Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(1), 36–42.
- Lakka T.A., Bouchard C. (2005) Physical activity, obesity and cardiovascular diseases. *Handb Exp Pharmacol*, 170, 137–163.
- Lapenna D., Ciofani G., Pierdomenico S.D., Giamberardino M.A., Cuccurullo F. (2001) Reaction conditions affecting the relationship between thiobarbituric acid reactivity and lipid peroxides in human plasma. *Free Radic Biol Med*, 31(3), 331–335.
- Lapidus L., Bengtsson C., Larsson B., Pennert K., Rybo E., Sjöström L. (1984) Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J*, 289, 1257–1261.
- Large V., Hellström L., Reynisdottir S., Lönnqvist F., Eriksson P., Lannfelt L., Arner P. (1997) Human beta 2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta 2 adrenoceptor function. *J Clin Invest*, 100(12), 3005–3013.
- Lavie C.J., Kuruvanka T., Milani R.V., Prasad A., Ventura H.O. (2004) Exercise capacity in adult African-Americans referred for exercise stress testing: is fitness affected by race? *Chest*, 126(6), 1962–1968.
- Leaf D.A., Kleinman M.T., Hamilton M., Barstow T.J. (1997) The effect of exercise intensity on lipid peroxidation. *Med Sci Sports Exerc*, 29(8), 1036–1039.
- Lee I.-M., Manson J.E., Hennekens C.H., Paffenbarger R.S. Jr. (1993) Body weight and mortality: a 27-year follow-up of middle-aged men. *JAMA*, 270(23), 2823–2828.
- Lee I.-M., Rexrode K.M., Cook N.R., Manson J.A.E., Buring J.E. (2001) Physical activity and coronary heart disease in women. *JAMA*, 285(11), 1447–1454.

- Lee J.S., Kawakubo K., Inoue S., Akabayashi A. (2006) Effect of β_3 -adrenergic receptor gene polymorphism on body weight change in middle-aged, overweight women. *Environ Health Prev Med*, 11(1 Pt 2), 69–74.
- Leeuwenburgh C., Hansen P.A., Holloszy J.O., Heinecke J.W. (1999) Oxidized amino acids in the urine of aging rats: potential markers for assessing oxidative stress in vivo. *Am J Physiol*, 276, R128–R135.
- Leeuwenburgh C., Heinecke J.W. (2001) Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem*, 8, 829–838.
- Lehman D.M., Hamlington J., Hunt K.J., Leach R.J., Arya R., Abboud H., Duggirala R., Blangero J., Göring H.H., Stern M.P. (2006) A novel missense mutation in ADRB3 increases risk for type 2 diabetes in a Mexican American family. *Diabetes Metab Res Rev*, 22(4), 331–336.
- Leibel R.L., Rosenbaum M., Hirsch J. (1995) Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*, 332, 621–628.
- Levine R.L. (2002) Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radic Biol Med*, 32(9), 790–796.
- Ley C.J., Lees B., Stevenson J.C. (1992) Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr*, 55, 950–954.
- Li L.S., Lönnqvist F., Luthman H., Arner P. (1996) Phenotypic characterization of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3-adrenergic receptor gene in normal weight and obese subjects. *Diabetologia*, 39(7), 857–860.
- Li S., Chen W., Srinivasan S.R., Boerwinkle E., Berenson G.S. (2006) Influence of lipoprotein lipase gene Ser447Stop and β_1 -adrenergic receptor gene Arg389Gly polymorphisms and their interaction on obesity from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart StudyGene – gene interaction and obesity. *Int J Obes (Lond)*, 30(8), 1183–1188.
- Lima J.J., Feng H., Duckworth L., Wang J., Sylvester J.E., Kisson N., Garg H. (2007) Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism*, 56(6), 757–765.
- Lindi V., Sivenius K., Niskanen L., Laakso M., Uusitupa M. (2001) Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene on long-term weight change in Finnish non-diabetic subjects. *Diabetologia*, 44(7), 925–926.
- Lloyd R.V., Hanna P.M., Mason R.P. (1997) The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. *Free Radic Biol Med*, 22(5), 885–888.
- Lönnqvist F., Thörne A., Nilsell K., Hoffstedt J., Arner P. (1995) A pathogenic role of visceral fat β_3 -adrenoceptors in obesity. *J Clin Invest*, 95(3), 1109–1116.
- Lönnqvist F., Thörne A., Large V., Arner P. (1997) Sex differences in visceral fat lipolysis and metabolic complications of obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17(7), 1472–1480.
- Loos R.J., Bouchard C. (2003) Obesity – is it a genetic disorder? *J Intern Med*, 254(5), 401–425.
- Loos R.J., Bouchard C. (2008) FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*, 9(3), 246–250.
- Lopes H.F., Martin K.L., Nashar K., Morrow J.D., Goodfriend T.L., Egan B.M. (2003) DASH diet lowers blood pressure and lipid-induced oxidative stress in obesity. *Hypertension*, 41(3), 422–430.

- Lorenzo C., Serrano-Ríos M., Martínez-Larrad M.T., Gabriel R., Williams K., Gómez-Gerique J.A., Stern M.P., Haffner S.M. (2003) Central adiposity determines prevalence differences of metabolic syndrome. *Obes Res*, 11(12), 1480–1487.
- Loucks A.B. (2000) Exercise Training in the Normal Female. [W:] P.M. Warren, N.W. Constantini (red.) Sports Endocrinology. Human Press, Totowa, 165–180.
- Lowell B.B., Bachman E.S. (2003) β -adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity. *J Biol Chem*, 278(32), 29385–29388.
- Lwow F., Dunajska K., Tworowska U., Jędrzejuk D., Łaczmański Ł., Milewicz A., Szmi-giero L. (2007) Post-exercise oxidative stress and obesity in postmenopausal women, the role of beta3-adrenergic receptor polymorphism. *Gynecol Endocrinol*, 23(10), 597–603.
- Łopatyński J., Tokarski S., Mardarowicz G., Niewiedziół M. (1999) Morbidity in adult rural population in Lublin region. *Annales UMCS. Sectio D Medicina*, 53, suppl. 5, 156–160.
- Macdonald H.M., New S.A., Campbell M.K., Reid D.M. (2003) Longitudinal changes in weight in perimenopausal and early postmenopausal women: effects of dietary energy intake, energy expenditure, dietary calcium intake and hormone replacement therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27, 669–676.
- MacEwen E.G., Kurzman I.D. (1991) Obesity in the dog: role of the adrenal steroid dehydroepiandrosterone (DHEA). *J Nutr*, 121(11 suppl.), 51–55.
- Maffei C., Schutz Y., Grezzani A., Provera S., Piacentini G., Tato L. (2001) Meal-induced thermogenesis and obesity: Is a fat meal a risk factor for fat gain in children. *J Clin Endocrinol Metabol*, 86(1), 214–219.
- Malecki M.T. (2005) Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract*, 68(suppl. 1), S10–S27.
- Manios Y., Moschonis G., Grammatikaki E., Katsaroli I., Kanelou P., Tanagra S. (2006) Nutrition education in postmenopausal woman: Changes in dietary and cardiovascular indices. *Maturitas*, 55(4), 338–347.
- Manson J.E., Greenland P., LaCroix A.Z., Stefanick M.L., Mouton C.P., Oberman A., Perri M.G., Sheps D.S., Pettinger M.B., Siscovick D.S. (2002) Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Eng J Med*, 347(10), 716–725.
- Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C., Rosner B.R., Hennekens C.H., Speizer F.E., Rimm E.B., Krolewski A.S. (1991) Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet*, 338, 774–778.
- Manson J.E., Skerrett P.J., Greenland P., Vanitallie T.B. (2004) The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle: a call to action for clinicians. *Arch Intern Med*, 164(3), 249–258.
- Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., Colditz G.A., Hunter D.J., Hankinson S.E., Hennekens C.H., Speizer F.E. (1995) Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*, 333(11), 677–685.
- Marchesini G., Melchionda N., Apolone G., Cuzzolaro M., Mannucci E., Corica F., Grossi E., QUOVA-DIS Study Group (2004) The metabolic syndrome in treatment-seeking obese persons. *Metabolism*, 53(4), 435–440.
- Marin E., Kretzschmar M., Arokoski J., Hänninen O., Klingner W. (1993) Enzymes of

- glutathione synthesis in dog skeletal muscles and their response to training. *Acta Physiol Scand*, 147(4), 369–373.
- Maritim A.C., Sanders R.A., Watkins J.B. (2003) Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*, 17(1), 24–38.
- Marzatico F., Pansarasa O., Bertorelli L., Somenzini L., Della Valle G. (1997) Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in highly trained aerobic and sprint athletes. *J Sports Med Phys Fitness*, 37(4), 235–239.
- Masuda K., Tanabe K., Kuno S. (2006) Exercise and reactive oxygen species in elderly – exercise as prevention of oxidative stress. *Intern J Sport Health Sci*, 4, 348–359.
- Masuo K., Katsuya T., Fu Y., Rakugi H., Ogihara T., Tuck M.L. (2005) β_2 and β_3 -adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation*, 111(25), 3429–3434.
- Matsushita Y., Yokoyama T., Yoshiike N., Matsumura Y., Date C., Kawahara K., Tanaka H. (2003) The Trp⁶⁴Arg polymorphisms of the β_3 -adrenergic receptor gene is not associated with body weight or body mass index in Japanese: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(12), 5914–5920.
- Matsuzawa Y. (1997) Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. *Diabetes Metab Rev*, 13(1), 3–13.
- Mattevi V.S., Zembrzuski V.M., Hutz M.H. (2004) A resistin gene polymorphism is associated with body mass index in women. *Hum Genet*, 115(3), 208–212.
- Mattevi V.S., Zembrzuski V.M., Hutz M.H. (2006) Impact of variation in *ADRB2*, *ADRB3*, and *GNB3* genes on body mass index and waist circumference in a Brazilian population. *Am J Hum Biol*, 18(2), 182–186.
- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419.
- Matthews K.A., Abrams B., Crawford S., Miles T., Neer R., Powell L.H., Wesley D. (2001) Body mass index in mid-life women: relative influence of menopause, hormone use, and ethnicity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(6), 863–873.
- Maughan R.J., Donnelly A.E., Gleeson M., Whiting P.H., Walker K.A., Clough P.J. (1989) Delayed-onset muscle damage and lipid peroxidation in man after a downhill run. *Muscle Nerve*, 12(4), 332–336.
- Mayes J.S., Watson G.H. (2004) Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev*, 5(4), 197–216.
- McCole S.D., Shuldiner A.R., Brown M.D., Moore G.E., Ferrell R.E., Wilund K.R., Huberty A., Douglass L.W., Hagberg J.M. (2004) β_2 - and β_3 -adrenergic receptor polymorphisms and exercise hemodynamics in postmenopausal women. *J Appl Physiol*, 96, 526–530.
- McFarlane S.I., Banerji M., Sowers J.R. (2001) Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(2), 713–718.
- McFarlane-Anderson N., Bennett F., Wilks R., Howell S., Newsome C., Cruickshank K., Forrester T. (1998) The Trp⁶⁴Arg mutation of the β_3 -adrenergic receptor is associated with hyperglycemia and current body mass index in Jamaican women. *Metabolism*, 47(5), 617–621.

- McGarry J.D. (2002) Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(1), 7–18.
- McIntyre E.A., Walker M. (2002) Genetics of type 2 diabetes and insulin resistance: knowledge from human studies. *Clin Endocrinol*, 57(3), 303–311.
- McTiernan A., Wu L.L., Chen C., Chlebowski R., Mossavar-Rahmani Y., Modugno F., Perri M.G., Stanczyk F.Z., Van Horn L., Wang C.Y. (2006) Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*, 14(9), 1662–1677.
- Meigs J.B., Larson M.G., Fox C.S., Keaney J.F., Vasani R.S., Benjamin E.J. (2007) Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes. *Diabetes Care*, 30(10), 2529–2535.
- Meigs J.B., Wilson P.W.F., Fox C.S., Vasani R.S., Nathan D.M., Sullivan L.M., D'Agostino R.B. (2006) Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(8), 2906–2912.
- Meirhaeghe A., Luan J., Selberg-Franks P., Hennings S., Mitchell J., Halsall D., O'Rahilly S., Wareham N.J. (2001) The effect of the Gly16Arg polymorphism of the β_2 -adrenergic receptor gene on plasma free fatty acid levels is modulated by physical activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(12), 5881–5887.
- Mejhert M., Linder-Klingsell E., Edner M., Kahan T., Persson H. (2002) Ventilatory variables are strong prognostic markers in elderly patients with heart failure. *Heart*, 88(3), 239–243.
- Melis M.G., Secchi G., Brizzi P., Severino C., Maioli M., Tonolo G. (2002) The Trp64Arg β_3 -adrenergic receptor amino-acid variant confers increased sensitivity to the pressor effects of noradrenaline in Sardinian subjects. *Clin Sci*, 103, 397–402.
- Menon V., Ram M., Dorn J., Armstrong D., Muti P., Freudenheim J.L., Browne R., Schunemann H., Trevisan M. (2004) Oxidative stress and glucose levels in a population-based sample. *Diabetic Med*, 21(12), 1346–1352.
- Merians D.R., Haskell W.L., Vranizan K.M., Phelps J., Woods P.D., Superko R. (1985) Relationship of exercise, oral contraceptive use, and body fat to concentrations of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in young women. *Am J Med*, 78(6 Pt 1), 913–919.
- Meydani M., Evans W.J., Handelman G., Biddle L., Fielding R.A., Meydani S.N., Burill J., Fiatarone M.A., Blumberg J.B., Cannon J.G. (1993) Protective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. *Am J Physiol*, 264, R992–R998.
- Michos C., Kiortsis D.N., Evangelou A., Karkabounas S. (2006) Antioxidant protection during the menstrual cycle: the effects of estradiol on ascorbic-dehydroascorbic acid plasma levels and total antioxidant plasma status in eumenorrhoeic women during the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 85(8), 960–965.
- Milczarczyk S., Czarkowska-Pączek B. (2008) Porównanie i ocena powtarzalności testu marszu i testu na cykloergometrze dla wyznaczania pułapu tlenowego. *Przegląd Lekarski*, 65(9), 367–370.
- Milewicz A. (2005b) Fenotypy otyłości a skład masy ciała i profil metaboliczny. *Endokrynologia Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 1(1), 15–19.
- Milewicz A., Bidzinska B., Mikulski E., Demissie M., Tworowska U. (2000) Influence

- of obesity and menopausal status on serum leptin, cholecystokinin, galanin and neuropeptide Y levels. *Gynecol Endocrinol*, 14(3), 196–203.
- Milewicz A., Bidzinska B., Sidorowicz A. (1996) Perimenopausal obesity. *Gynecol Endocrinol*, 10, 285–291.
- Milewicz A., Demissie M., Zatonska K., Jędrzejuk D., Tworowska U., Ilow R., Biernat J. (2003a) Influence of dietary and genetic factors on metabolic status in obese and lean postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*, 17(4), 333–338.
- Milewicz A., Horst-Sikorska W., Zatonska K., Jędrzejuk D., Demissie M., Bolanowski M. (2001b) Selected cytokines and growth factors and obesity on postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*, 15 (suppl. 5), 10–11.
- Milewicz A., Jędrzejuk D. (2006) Climacteric obesity: from genesis to clinic. *Gynecol Endocrinol*, 22(1), 18–24.
- Milewicz A., Jędrzejuk D. (2007) Clinical aspects of obesity in the gynecological endocrinology practice. *Maturitas*, 56(2), 113–121.
- Milewicz A., Jędrzejuk D., Dunajska K., Lwow F. (2010) Waist circumference and serum adiponectin levels in obese and non-obese postmenopausal women. *Maturitas*, 65(3), 272–275.
- Milewicz A., Jędrzejuk D., Lwow F. (2005a) Hormony juvenilne a starzenie. *Fam Med Primary Care Rev*, 7(2), 315–319.
- Milewicz A., Jędrzejuk D., Lwow F., Białynicka A.S., Łopatyński J., Mardarowicz G., Zahorska-Markiewicz B. (2005c) Prevalence of obesity in Poland. *Obes Rev*, 6(2), 113–114.
- Milewicz A., Lwow F., Lintowska A., Żurawska K. (2003b) Health behaviours of chosen Lower Silesian's population and obesity problem. *Adv Clin Exp Med*, 12(3), S43–S49.
- Milewicz A., Łaczmanski Ł., Dunajska K., Lwow F., Urban J., Belowska K., Andrzejak R. (2008) Wpływ standaryzowanego wysiłku fizycznego na stężenie zredukowanego glutationu u kobiet po menopauzie – rola polimorfizmu receptora beta 3-adrenergicznego. *Endokrynologia Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 4(2), 58–63.
- Milewicz A., Szymczak J., Jędrzejuk D., Lwow F. (2003c) Metaboliczne następstwa okresu przekwitania u kobiet. *Pol Med Rodzinna*, 5(3), 413–417.
- Milewicz A., Tworowska U., Demissie M. (2001a) Menopausal obesity – myth or fact? *Climacteric*, 4(4), 273–283.
- Milewicz A., Tworowska-Bardzińska U., Dunajska K., Jędrzejuk D., Lwow F. (2009) Relationship of PPARgamma2 polymorphism with obesity and metabolic syndrome in postmenopausal Polish women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117(10), 628–632.
- Milewicz A., Zatońska K., Demissie M., Jędrzejuk D., Dunajska K., Ilow R., Lwow F. (2005d) Serum adiponectin concentration and cardiovascular risk factors in climacteric women. *Gynecol Endocrinol*, 20(2), 68–73.
- Miller W.C. (1999) How effective are traditional dietary and exercise interventions for weight loss? *Med Sci Sports Exerc*, 31(8), 1129–1134.
- Miller W.C. (2001) Effective diet and exercise treatments for overweight and recommendations for intervention. *Sports Med*, 31, 717–724.

- Miller W.C., Koceja D.M., Hamilton E.J. (1997) A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21(10), 941–947.
- Miquel J., Ramirez-Bosca A., Ramirez-Bosca J.V., Alperi J.D. (2006) Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr*, 42(3), 289–306.
- Mitchell B.D., Blangero J., Comuzzie A.G., Almasy L.A., Shuldiner A.R., Silver K., Stern M.P., MacCluer J.W., Hixson J.E. (1998) A paired sibling analysis of the β -3 adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans. *J Clin Invest*, 101(3), 584–587.
- Mitchell B.D., Cole S.A., Comuzzie A.G., Almasy L., Blangero J., MacCluer J.W., Hixson J.E. (1999) A quantitative trait locus influencing BMI maps to the region of the β -3 adrenergic receptor. *Diabetes*, 48(9), 1863–1867.
- Mittal Poonam C., Kant Ruchi (2009) Correlation of increased oxidative stress to body weight in disease-free post menopausal women. *Clin Biochem*, 42(10–11), 1007–1011.
- Mittendorfer B., Klein S. (2003) Physiological factors that regulate the use of endogenous fat and carbohydrate fuels during endurance exercise. *Nutr Res Rev*, 16(1), 97–108.
- Miwa K., Okinaga S., Fujita M. (2004) Low serum alpha-tocopherol concentrations in subjects with various coronary risk factors. *Circ J*, 68(6), 542–546.
- Miyaki K., Sutani S., Kikuchi H., Takei I., Murata M., Watanabe K., Omae K. (2005) Increased risk of obesity resulting from the interaction between high energy intake and the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in healthy Japanese men. *J Epidemiol*, 15(6), 203–210.
- Miyashita M., Okada T., Kuromori Y., Harada K. (2006) LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese children. *Eur J Clin Nutr*, 60(3), 416–420.
- Mizuno K., Kanda Y., Kuroki Y., Watanabe Y. (2000) The stimulation of β_3 -adrenoceptor causes phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 through a G_s - but not G_i dependent pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Eur J Pharmacol*, 404(1–2), 63–68.
- Mo W., Zhang G.G., Yang T.L., Dai X.P., Li H.H., Zeng H., Liu J., Tan Y.M., Zhou H.H., Liu Z.Q. (2007) The genetic polymorphisms of β_3 -adrenergic receptor (AR) Trp64Arg and β_2 -AR Gln27Glu are associated with obesity in Chinese male hypertensive patients. *Clin Chem Lab Med*, 45(4), 493–498.
- Mogilnaya I., Rachoń D., Zdrojewski T., Suchocka-Rachoń K. (2005) Ocena wiedzy na temat hormonalnej terapii zastępczej oraz jej częstość stosowania wśród 50-letnich mieszkank Gdyni i Sopotu. Wyniki badania SOPKARD i GDYNIAKARD. *Przegl Menopauz*, 2, 28–33.
- Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., Dietz W.H., Vinicor F., Bales V.S., Marks J.S. (2003) Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*, 289(1), 76–79.
- Mokdad A.H., Serdula M.K., Dietz W.H., Bowman B.A., Marks J.S., Koplan J.P. (1999) The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998. *JAMA*, 282(16), 1519–1522.
- Mora S., Lee I.-M., Buring J.E., Ridker P.M. (2006) Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA*, 295(12), 1412–1419.

- Morales A.J., Nolan J.J., Nelson J.C., Yen S.S.C. (1994) Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab*, 78(6), 1360–1367.
- Morawska M., Rechciński T. (2007) Ergospirometryczna próba wysiłkowa – problemy w interpretacji i zastosowanie kliniczne. *Cardiovasc Forum*, 12(3–4), 92–95.
- Moreau K.L., Degarmo R., Langley J., McMahon C., Howley E.T., Bassett D.R., Thompson D.L. (2001) Increasing daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*, 33(11), 1825–1831.
- Moreau K.L., DePaulis A.R., Gavin K.M., Seals D.R. (2007) Oxidative stress contributes to chronic leg vasoconstriction in estrogen-deficient postmenopausal women. *J Appl Physiol*, 102(3), 890–895.
- Moriyama C.K., Oneda B., Bernardo F.R., Cardoso C.G., Forjaz C.L.M., Abrahao S.B., Mion D., Fonseca A.M., Tinucci T. (2008) A randomized, placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-related quality of life in postmenopausal women. *Menopause*, 15(4 Pt 1), 613–618.
- Morrison A.C., Brancati F.L., Folsom A.R., Smith L., Boerwinkle E. (1999) β_3 -adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism does not predict incident CHD or carotid intima-media thickness in a community-based sample of whites: the ARIC study. *Hum Genet*, 105(4), 314–319.
- Mosoni L., Breuillé D., Buffiere C., Obled C., Mirand P.P. (2004) Age-related changes in glutathione availability and skeletal muscle carbonyl content in healthy rats. *Exp Gerontol*, 39(2), 203–210.
- Muscelli E., Camastra S., Gastaldelli A., Natali A., Masoni A., Pecori N., Ferrannini E. (1998) Influence of duration of obesity on the insulin resistance of obese non-diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22(3), 262–267.
- Must A., Spadano J., Coakley E.H., Fild A.E., Colditz G., Dietz W. (1999) The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*, 282(16), 1523–1529.
- Nabatchian F., Khaghani Sh., Bagherian R., Miri R., Mahmoodi M., Pasalar P. (2004) The relationship between oxidative stress and the onset of coronary artery disease. *Med J Islamic Republic Iran*, 18(2), 101–105.
- Nadel I., Cypryk K., Pertynski T., Sobczuk A., Stetkiewicz T. (2001) Studies on the incidence and clinical significance of the metabolic syndrome in postmenopausal women in Lodz region. *Pol Arch Med Wewn*, 106(3), 823–828.
- Nagase T., Aoki A., Yamamoto M., Yasuda H., Kado S., Nishikawa M., Kugai N., Akatsu T., Nagata N. (1997) Lack of association between the Trp64Arg mutation in the β_3 -adrenergic receptor gene and obesity in Japanese men: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(4), 1284–1287.
- Nakagawa T., Hu H., Zharikov S., Tuttle K.R., Short R.A., Glushakova O., Ouyang X., Feig D.I., Block E.R., Herrera-Acosta J., Patel J.M., Johnson R.J. (2006) A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*, 290(3), F625–631.
- Nakamura M., Tanaka M., Abe S., Itoh K., Imai K., Masuda T., Nakao H. (2000) Association between β_3 -adrenergic receptor polymorphism and a lower reduction in the ratio of visceral fat to subcutaneous fat area during weight loss in Japanese obese women. *Nutr Res*, 20(1), 25–34.

- NCEP (Third Report of the National Cholesterol Education Program) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report (2002) *Circulation*, 106, 3143–3421.
- Nemoto M., Nishimura R., Sasaki T., Hiki Y., Miyashita Y., Nishioka M., Fujimoto K., Sakuma T., Ohashi T., Fukuda K., Eto Y., Tajima N. (2007) Genetic association of glutathione peroxidase-I with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography. *Cardiovasc Diabetol*, 6, 23–30.
- NIH (National Institutes of Health) (1998) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: the evidence report. *Obes Res*, 6(suppl. 2), 51S–209S.
- Nikolaidis M.G., Kyparos A., Hadziioannou M., Panou N., Samaras L., Jamurtas A.Z., Kouretas D. (2007) Acute exercise markedly increases blood oxidative stress in boys and girls. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32(2), 197–205.
- Nindl B.C., Harman E.A., Marx J.O., Gotshalk L.A., Frykman P.N., Lammi E., Palmer C., Kraemer W.J. (2000) Regional body composition changes in women after 6 months of periodized physical training. *J Appl Physiol*, 88(6), 2251–2259.
- Nirmala A., Reddy B.M., Reddy P.P. (2008) Genetics of human obesity: an overview. *Int J Hum Genet*, 8(1–2), 217–226.
- Nonen S., Yamamoto I., Liu J., Maeda M., Motomura T., Igarashi T., Fujio Y., Azuma J. (2008) Adrenergic β_1 receptor polymorphism (Ser94Gly) is associated with obesity in type II diabetic patients. *Biol Pharm Bull*, 31(2), 295–298.
- Nordensjö L.O. (1974) The effect of quantitated training on the capacity for short and prolonged work. *Acta Physiol Scand*, Suppl. 405, 1–54.
- Obermeyer C.M., Reher D., Saliba M. (2007) Symptoms, menopause status, and country differences: a comparative analysis from DAMES. *Menopause*, 14(4), 788–797.
- Ochoa Mdel C., Martí A., Martínez J.A. (2004) Obesity studies in candidate genes. *Med Clin (Barc)*, 122(14), 542–551.
- Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., McDowell M.A., Tabak C.J., Flegal K.M. (2006) Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA*, 295(13), 1549–1555.
- Ogita H., Liao J.K. (2004) Endothelial function and oxidative stress. *Endothelium*, 11(2), 123–132.
- Oizumi T., Daimon M., Saitoh T., Kameda W., Yamaguchi H., Ohnuma H., Igarashi M., Eguchi H., Manaka H., Tominaga M., Kato T., Funagata Diabetes Study (2001) Genotype Arg/Arg, but not Trp/Arg, of the Trp64Arg polymorphism of the beta(3)-adrenergic receptor is associated with type 2 diabetes and obesity in a large Japanese sample. *Diabetes Care*, 24(9), 1579–1583.
- Okauchi Y., Nishizawa H., Funahashi T., Ogawa T., Noguchi M., Ryo M., Kihara S., Iwahashi H., Yamagata K., Nakamura T., Shimomura I., Matsuzawa Y. (2007) Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese Men. *Diabetes Care*, 30(9), 2392–2394.
- Oksanen L., Mustajoki P., Kaprio J., Kainulainen K., Jänne O., Peltonen L., Kontula K. (1996) Polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20(12), 1055–1061.

- Okumura K., Matsui H., Ogawa Y., Takahashi R., Matsubara K., Imai H., Imamura A., Mizuno T., Tsuzuki M., Kitamura Y. (2003) The polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene is associated with reduced low-density lipoprotein particle size. *Metabolism*, 52(3), 356–361.
- Olinescu R., Talaban D., Nitan S., Mihaescu G. (1995) Comparative study of the presence of oxidative stress in sportsmen in competition and aged people, as well as the preventive effect of selenium administration. *Rom J Intern Med*, 33(1–2), 47–54.
- Olinski R., Jurgowiak M. (1999) Rola reaktywnych form tlenu w procesach mutagenozy i kancerogenezy. *Post Bioch*, 45, 50–58.
- Oliveira C.P., Faintuch J., Rascovski A., Furuya C.K. Jr, do Socorro Bastos M., Matsuda M., Della Nina B.I., Yahnosi K., Abdala D.S.P., Vezozzo D.C.P., Alves V.A.F., Zilberstein B., Garrido A.B Jr, Halpern A., Carrilho F.J.C., Gama-Rodrigues J.J. (2005) Lipid peroxidation in bariatric candidates with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) – preliminary findings. *Obes Surg*, 15(4), 502–505.
- Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Kocelak P. (2007) Wpływ redukcji masy ciała na zmianę stężenia mleczanów indukowaną krótkotrwałym wysiłkiem. *Endokrynologia Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 3(4), 68–72.
- Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Kocelak P., Cieślińska-Świder J., Plewa M. (2006) Wydolność fizyczna otyłych kobiet. *Endokrynologia Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 2(1), 1–4.
- Pacanowski M.A., Zineh I., Li H., Johnson B.D., Cooper-DeHoff R.M., Bittner V., McNamara D.M., Sharaf B.L., Merz C.N.B., Pepine C.J., Johnson J.A. (2008) Adrenergic gene polymorphisms and cardiovascular risk in the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Transl Med*, 6, 1–11.
- Palmieri V.O., Grattagliano I., Portincasa P., Palasciano G. (2006) Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis in patients with metabolic syndrome. *J Nutr*, 136, 3022–3026.
- Pan X.-R., Li G.-W., Hu Y.-H., Wang J.-X., Yang W.-Y., An Z.-X., Hu Z.-X., Lin J., Xiao J.-Z., Cao H.-B., Liu P.-A., Jiang X.-G., Jiang Y.-Y., Wang J.-P., Zheng H., Zhang H., Bennett P.-H., Howard B.-V. (1997) Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 20(4), 537–544.
- Pansarasa O., Bertorelli L., Vecchiet J., Felzani G., Marzatico F. (1999) Age-dependent changes of antioxidant activities and markers of free radical damage in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med*, 27(5–6), 617–622.
- Pansini F., Cervellati C., Guariento A., Stacchini M.A., Castaldini C., Bernardi A., Pascuale G., Bonnacorsi G., Patella A., Bagni B., Mollica G., Bergamini C.M. (2008) Oxidative stress, body fat composition, and endocrine status in pre- and postmenopausal women. *Menopause*, 15(1), 112–118.
- Park H.S., Kim Y., Lee C. (2005a) Single nucleotide variants in the beta2-adrenergic and beta3-adrenergic receptor genes explained 18,3% of adolescent obesity variation. *J Hum Genet*, 50(7), 365–369.
- Park J.-Y., Ferrell R.E., Park J.-J., Hagberg J.M., Phares D.A., Jones J.M., Brown M.D. (2005b) NADPH oxidase p22phox gene variants are associated with systemic oxidative stress biomarker responses to exercise training. *J Appl Physiol*, 99(5), 1905–1911.

- Parra D., Bandarra N.M., Kiely M., Thorsdottir I., Martínez J.A. (2007) Impact of fish intake on oxidative stress when included into a moderate energy-restricted program to treat obesity. *Eur J Nutr*, 46(8), 460–467.
- Pasquali R., Casimirri F., Labate A., Tortelli O., Pascal G., Anconetani B., Gatto M.R., Flaminia R., Capelli M., Barbara L. (1994) Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. The VMH Collaborative Group. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 18(9), 614–621.
- Pate R., Pratt M., Blaire S.N., Haskell W.L., Macera C.A., Bouchard C., Buchner D., Ettinger W., Heath G.W., King A.C., Kriska A., Leon A.S., Marcus B.H., Morris J., Paffenbarger R.S., Patrick K., Pollock M.L., Rippe J.M., Sallis J., Wilmore J.H. (1995) Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*, 273(5), 402–407.
- Perry G., Castellani R.J., Smith M.A., Harris P.L., Kubat Z., Ghanbari K., Jones P.K., Cordone G., Tabaton M., Wolozin B., Ghanbari H. (2003) Oxidative damage in the olfactory system in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 106(6), 552–556.
- Perseghin G. (2008) Is a nutritional therapeutic approach unsuitable for metabolically healthy but obese women? *Diabetologia*, 51(9), 1567–1569.
- Perticone F., Ceravolo R., Candigliota M., Ventura G., Iacopino S., Sinopoli F., Mattioli P.L. (2001) Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes*, 50(1), 159–165.
- Pertyński T., Łukaszek M., Nadel I. (2000) Specyfika otyłości w wieku menopauzalnym. *Med po Dyplomie*, suppl. 3–4, 105–109.
- Petersen L., Schnor P., Sørensen T.I. (2004) Longitudinal study of the long-term relation between physical activity and obesity in adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28, 105–112.
- Petridou E., Belehri M., Dessypris M., Koukoulomatis P., Diakomanolis E., Spanos E., Trichopoulos D. (2002) Leptin and body mass index in relation to endometrial cancer risk. *Ann Nutr Metab*, 46(3–4), 147–151.
- Phelan S., Wadden T.A., Berkowitz R.I., Sarwer D.B., Womble L.G., Cato R.K., Rothman R. (2007) Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Int J Obes*, 31, 1442–1448.
- Pierola J., Barcelo A., de la Pena M., Barbe F., Soriano J.B., Sanchez Armengol A., Martinez C., Agusti A. (2007) Beta3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism and increased body mass index in sleep apnoea. *Eur Respir J*, 30(4), 743–747.
- Plewa M., Markiewicz A. (2006) Aktywność fizyczna w profilaktyce i leczeniu otyłości. *Endokrynologia Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 2(1), 30–37.
- Poehlman E.T. (2002) Menopause, energy expenditure and body composition. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81(7), 603–611.
- Poirier P. (2007) Adiposity and cardiovascular disease: are we using the right definition of obesity? *Eur Heart J*, 28(17), 2047–2048.
- Poirier P. (2008) Healthy lifestyle. Even if you are doing everything right, extra weight carries an excess risk of acute coronary events. *Circulation*, 117(24), 3057–3059.
- Poirier P., Després J.P. (2001) Exercise in weight management of obesity. *Cardiol Clin*, 19(3), 459–470.

- Pollock M.L., Gettman L.R., Milesis C.A., Bah M.D., Durstine L., Johnson R.B. (1977) Effects of frequency and duration of training on attrition and incidence of injury. *Med Sci Sports*, 9(1), 31–36.
- Pollock M.L., Graves J.E., Swart D.L., Lowenthal D.T. (1994) Exercise training and prescription for the elderly. *South Med J*, 87(5), S88–S95.
- Pollock M.L., Wilmore J.H., Fox S.M. (1978) Health and fitness through physical activity. Wiley & Sons, New York.
- Pou K.M., Massaro J.M., Hoffmann U., Vasan R.S., Maurovich-Horvat P., Larson M.G., Keaney J.F., Meigs J.B., Lipinska I., Kathiresan S., Murabito J.M., O'Donnell C.J., Benjamin E.J., Fox C.S. (2007) Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 116, 1234–1241.
- Pouliot M.C., Després J.P., Moorjani S., Lupien P.J., Tremblay A., Nadeau A., Bouchard C. (1991) Regional variation in adipose tissue lipoprotein lipase activity: association with plasma high density lipoprotein levels. *Eur J Clin Invest*, 21(4), 398–405.
- Poulsen H.E., Loft S., Vistisen K. (1996) Extreme exercise and oxidative DNA modification. *J Sports Sci*, 14(4), 343–346.
- Powers S.K., Criswell D., Lawler J., Ji L.L., Martin D., Herb R.A., Dudley G. (1994) Influence of exercise and fiber type on antioxidant enzyme activity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol*, 266(2 Pt 2), R375–R380.
- Powers S.K., Criswell D., Lawler J., Martin D., Lieu F.K., Ji L.L., Herb R.A. (1993) Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in the ventricular myocardium. *Am J Physiol*, 265(6 Pt 2), H2094–H2098.
- Powers S.K., Jackson M.J. (2008) Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*, 88(4), 1243–1276.
- Powers S.K., Lennon S.L. (1999) Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc*, 58(4), 1025–1033.
- Praet S.F., van Loon L.J.C. (2007) Optimizing the therapeutic benefits of exercise in type 2 diabetes. *J Appl Physiol*, 103(4), 1113–1120.
- Proenza A.M., Poissonnet C.M., Ozata M., Ozen S., Guran S., Palou A., Strosberg A.D. (2000) Association of sets of alleles of genes encoding beta3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(1), 93–100.
- Quindry J.C., Stone W.L., King J., Broeder C.E. (2003) The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc*, 35(7), 1139–1145.
- Quinn A., Doody C., O'Shea D. (2008) The effect of a physical activity education programme on physical activity, fitness, quality of life and attitudes to exercise in obese females. *J Sci Med Sport*, 11(5), 469–472.
- Racette S.B., Coppack S.W., Landt M., Klein S. (1997) Leptin production during moderate-intensity aerobic exercise. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(7), 2275–2277.
- Rachoń D., Zdrojewski T., Suchocka-Rachoń K., Szpakowski P., Bandosz P., Manikowski A., Wyrzykowski B. (2004) Knowledge and use of hormone replacement therapy among Polish women: estimates from a nationally representative study – HORTPOL 2002. *Maturitas*, 47(1), 31–37.
- Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., Weisnagel S.J., Argyropoulos G., Walts B.,

- Pérusse L., Bouchard C. (2006) The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*, 14(4), 529–644.
- Rawson E.S., Nolan A., Silver K., Shuldiner A.R., Poehlman E.T. (2002) No effect of the Trp64Arg beta(3)-adrenoceptor gene variant on weight loss, body composition, or energy expenditure in obese, Caucasian postmenopausal women. *Metabolism*, 51(6), 801–805.
- Reaven G.M. (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595–1607.
- Reaven G.M. (1993) Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*, 44, 121–131.
- Reckelhoff J.F., Fortepiani L.A. (2004) Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension*, 43(5), 918–923.
- Rector R.S., Warner S.O., Liu Y., Hinton P.S., Sun G.Y., Cox R.H., Stump C.S., Laughlin M.H., Dellsperger K.C., Thomas T.R. (2007) Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(2), E500–506.
- Reubinoff B.E., Wurtman J., Rojanski N., Adler D., Stein P., Schenker J.G., Brzeziński A. (1995) Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women; a prospective study. *Fertil Steril*, 64(5), 963–968.
- Revelli J.P., Preitner F., Samec S., Muniesa P., Kuehne F., Boss O., Vassalli J.D., Dulloo A., Seydoux J., Giacobino J.P., Huarte J., Ody C. (1997) Targeted gene disruption reveals a leptin-independent role for the mouse beta3-adrenoceptor in the regulation of body composition. *J Clin Invest*, 100(5), 1098–1106.
- Rguibi M., Belahsen R. (2004) Overweight and obesity among urban Sahraoui women of South Morocco. *Ethn Dis*, 14(4), 542–547.
- Rice-Evans C.A., Diplock A.T., Symons M.C.R. (1991) Techniques in Free Radical Research. Elsevier, Amsterdam–London–New York–Tokyo.
- Roberts C.K., Won D., Pruthi S., Kurtovic S., Sindhu R.K., Vaziri N.D., Barnard R.J. (2006) Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol*, 100(5), 1657–1665.
- Robertson J.D., Maughan R.J., Duthie G.G., Morrice P.C. (1991) Increased blood antioxidant systems of runners in response to training load. *Clin Sci*, 80(6), 611–618.
- Rolland-Cachera M.F. (1999) Obesity among adolescents: evidence for the importance of early nutrition. [W:] F.E. Johnston, B. Zemel, P.B. Eveleth (red.) *Human growth in context*. Smith-Gordon, London, 245–258.
- Rolland-Cachera M.F., Deheeger M., Bellisle F., Sempé M., Guillaud-Bataille M., Patois E. (1984) Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*, 39(1), 129–135.
- Romijn J.A., Coyle E.F., Sidossis L.S., Gastaldelli A., Horowitz J.F., Endert E., Wolfe R.R. (1993a) Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 265(3 Pt 1), E380–E391.

- Romijn J.A., Coyle E.F., Sidossis L.S., Rosenblatt J., Wolfe R.R. (2000) Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women. *J Appl Physiol*, 88(5), 1707–1714.
- Romijn J.A., Coyle E.F., Sidossis L.S., Zhang X.J., Wolfe R.R. (1995) Relationship between fatty acid delivery and fatty acid oxidation during strenuous exercise. *J Appl Physiol*, 79(6), 1939–1945.
- Romijn J.A., Klein S., Coyle E.F., Sidossis L.S., Wolfe R.R. (1993b) Strenuous endurance training increases lipolysis and triglyceride-fatty acid cycling at rest. *J Appl Physiol*, 75(1), 108–113.
- Rooyen J.M., Pretorius P.J., Britz M., Huisman H.W., Schutte A.E., Towers G.W., Olckers A., Schwarz P.E., Malan N.T., Malan L., Schutte R. (2008) Genetic polymorphism of beta2- and beta3-adrenergic receptor genes associated with characteristics of the metabolic syndrome in black South African women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 116(4), 236–240.
- Rosenbaum M., Nicolson M., Hirsch J., Heymsfield S.B., Gallagher D., Chu F., Leibel R.L. (1996) Effects of gender, body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(2), 3424–3427.
- Rosito G.A., Massaro J.M., Hoffmann U., Ruberg F.L., Mahabadi A.A., Vasan R.S., O'Donnell C.J., Fox C.S. (2008) Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117(5), 605–613.
- Ross R., Freeman J.A., Janssen I. (2000) Exercise alone is an effective strategy for reducing obesity and related comorbidities. *Exerc Sport Sci Rev*, 28(4), 165–179.
- Ross R., Janssen I. (2001) Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc*, 33(6 Suppl.), S521–S527.
- Rozec B., Gauthier C. (2006) Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther*, 11(3), 652–673.
- Ruderman N., Christolm D., Pi-Sunyer X., Schneider S. (1998) The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*, 47(5), 699–713.
- Ruderman N.B., Berchtold P., Schneider S.H. (1982) Obesity-associated disorders in normal-weight individuals: some speculations. *Int J Obes*, 6(suppl. 1), 151–157.
- Ruderman N.B., Schneider S.H., Berchtold P. (1981) The “metabolically-obese”, normal-weight individual. *Am J Clin Nutr*, 34(8), 1617–1621.
- Ryan A.S., Nicklas B.J. (2004) Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Care*, 27(7), 1699–1705.
- Ryo M., Maeda K., Onda T., Katashima M., Okumiya A., Nishida M., Yamaguchi T., Funahashi T., Matsuzawa Y., Nakamura T., Shimomura I. (2005) A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care*, 28(2), 451–453.
- Sabuncu T., Vural H., Harma M., Harma M. (2001) Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem*, 34(5), 407–413.
- Sacheck J.M., Milbury P.E., Cannon J.G., Roubenoff R., Blumberg J.B. (2003) Effect of vitamin E and eccentric exercise on selected biomarkers of oxidative stress in young and elderly men. *Free Radic Biol Med*, 34(12), 1575–1588.

- Sack M.N., Rader D.J., Cannon R.O. (1994) Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet*, 343, 269–271.
- Sáez G.T., Tormos C., Giner V., Chaves J., Lozano J.V., Iradi A., Redón J. (2004) Factors related to the impact of antihypertensive treatment in antioxidant activities and oxidative stress by-products in human hypertension. *Am J Hypertens*, 17(9), 809–816.
- Saiki S., Sato T., Kohzuki M., Kamimoto M., Yosida T. (2001) Changes in serum hypoxanthine levels by exercise in obese subjects. *Metab Clin Exp*, 50(6), 627–630.
- Sakane N., Yoshida T., Umekawa T., Kogure A., Takakura Y., Kondo M. (1997a) Effects of Trp64Arg mutation in the beta3-adrenergic receptor gene on weight loss, body fat distribution, glycemic control, and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 20(12), 1887–1890.
- Sakane N., Yoshida T., Umekawa T., Kondo M., Sakai Y., Takahashi T. (1997b) Beta 3-adrenergic-receptor polymorphism: a genetic marker for visceral fat obesity and the insulin resistance syndrome. *Diabetologia*, 40(2), 200–204.
- Salamone L.M., Fuerst T., Visser M., Kern M., Lang T., Dockrell M., Cauley J.A., Nevitt M., Tylavsky F., Lohman T.G. (2000) Measurement of fat mass using DEXA: a validation study in elderly adults. *J Appl Physiol*, 89(1), 345–352.
- Sallis J.F., McKenzie T.L., Conway T.L., Elder J.P., Prochaska J.J., Brown M., Zive M.M., Marshall S.J., Alcaraz J.E. (2003) Environmental interventions for eating and physical activity: a randomized controlled trial in middle schools. *Am J Prev Med*, 24(3), 209–217.
- Santosa S., Hensrud D.D., Votruba S.B., Jensen M.D. (2008) The influence of sex and obesity phenotype on meal fatty acid metabolism before and after weight loss. *Am J Clin Nutr*, 88(4), 1134–1141.
- Saris W.H.M., Blair S.N., van Baak M.A., Eaton S.B., Davies P.S.W., Di Pietro L., Fogelholm M., Rissanen A., Schoeller D., Swinburn B., Tremblay A., Westerterp K.R., Wyatt H. (2003) How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev*, 4(2), 101–114.
- Saris W.H.M., Schrauwen P. (2004) Substrate oxidation differences between high- and low-intensity exercise are compensated over 24 hours in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(6), 759–765.
- Schneider S.H., Gulerina P.S. (2000) Diabetes and Exercise. [W:] P.M. Warren, N.W. Constantini (red.) Sports Endocrinology. Human Press, Totowa, 227–238.
- Seals D.R., DeSouza C.A., Donato A.J., Tanaka H. (2008) Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol*, 105(4), 1323–1332.
- Seidell J.C. (2002) Prevalence and time trends of obesity in Europe. *J Endocrinol Invest*, 25(10), 816–822.
- Seidell J.C., Cigolini M., Deslypere J.-P., Charzewska J., Ellsinger B.-M., Cruz A. (1991) Body fat distribution in relation to physical activity and smoking habits in 38-year-old European men. The European Fat Distribution Study. *Am J Epidemiol*, 133(3), 257–265.
- Sen C.K. (1995) Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol*, 79(3), 675–686.
- Sen C.K., Rankinen T., Vaisanen S., Rauramaa R. (1994) Oxidative stress after human exercise: effect of N-acetylcysteine supplementation. *J Appl Physiol*, 76(6), 2570–2577.

- Sharma M. (2007) Behavioural interventions for preventing and treating obesity in adults. *Obes Rev*, 8(5), 441–449.
- Sharpe P. (1999) Oxidative stress and exercise: need for antioxidant supplementation? *Br J Sports Med*, 33(5), 298–299.
- Shen W., Punyanitya M., Chen J., Gallagher D., Albu J., Pi-Sunyer X., Lewis C.E., Grunfeld C., Heshka S., Heymsfield S.B. (2006) Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity*, 14(4), 727–736.
- Sheng B., Moran T.H. (2002) Actions of CCK in the controls of food intake and body weight: lessons from the CCK-A receptor deficient OLETF rat. *Neuropeptides*, 36(2–3), 171–181.
- Shephard R.J., Balady G.J. (1999) Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation*, 99(7), 963–972.
- Sherman S.E., D'Agostino R.B., Cobb J.L., Kannel W.B. (1994) Physical activity and mortality in women in the Framingham Heart Study. *Am Heart J*, 128(5), 879–884.
- Shima Y., Tsukada T., Nakanishi K., Ohta H. (1998) Association of the Trp64Arg mutation of the beta3-adrenergic receptor with fatty liver and mild glucose intolerance in Japanese subjects. *Clin Chim Acta*, 274(2), 167–176.
- Shimizu H., Mori M. (2004) Trp64Arg mutation of beta 3-adrenergic receptor gene determines weight losing effect of mazindol. *Obes Res*, (Oct Suppl) A37.
- Shimizu H., Tsuchiya T., Oh I.S., Ohtani K., Okada S., Mori M. (2007) Incidence of β_3 -adrenergic receptor polymorphism and prediction of successful weight reduction with mazindol therapy in severely obese Japanese subjects. *Obes Res Clin Pract*, 1, 119–123.
- Shimomura I., Takahashi M., Tokunaga K., Keno Y., Nakamura T., Yamashita S., Takemura K., Yamamoto T., Funahashi T., Matsuzawa Y. (1996) Rapid enhancement of acyl-CoA synthetase, LPL, and GLUT-4 mRNAs in adipose tissue of VMH rats. *Am J Physiol*, 270(6), 995–1002.
- Shin H.D., Kim K.S., Cha M.H., Yoon Y. (2005) The effects of UCP-1 polymorphisms on obesity phenotypes among Korean female subjects. *Biochem Biophys Res Commun*, 335(2), 624–630.
- Shin M.J., Hyun Y.J., Kim O.Y., Kim J.Y., Jang Y., Lee J.H. (2006) Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (Lond)*, 30(10), 1529–1534.
- Shiwaku K., Gao T.Q., Isobe A., Fukushima T., Yamane Y. (1998) A Trp64Arg mutation in the beta3-adrenergic receptor gene is not associated with moderate overweight in Japanese workers. *Metabolism*, 47(12), 1528–1530.
- Shiwaku K., Nogi A., Anuurad E., Kitajima K., Enkhmaa B., Shimono K., Yamane Y. (2003) Difficulty in losing weight by behavioral intervention for women with Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27(9), 1028–1036.
- Short K.R., Vittone J.L., Bigelow M.L., Proctor D.N., Rizza R.A., Coenen-Schimke J.M., Nair K.S. (2003) Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes*, 52(8), 1888–1896.

- Shuldiner A.R., Munir K.M. (2003) Genetics of obesity: more complicated than initially thought. *Lipids*, 38(2), 97–101.
- Shuldiner A.R., Sabra M. (2001) Trp64Arg β_3 -adrenoceptor: When does a candidate gene become a disease-susceptibility gene? *Obes Res*, 9(12), 806–809.
- Sies H. (1991) Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med*, 91(3), suppl. 3, S31–S38.
- Sikaris K.A. (2004) The clinical biochemistry of obesity. *Clin Biochem Rev*, 25(3), 165–181.
- Simoneau J.A., Colberg S.R., Thaete F.L., Kelley D.E. (1995) Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women. *FASEB J*, 9, 273–278.
- Sims E.A. (2001) Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*, 50(12), 1499–1504.
- Sinaiko A.R., Steinberger J., Moran A., Prineas R.J., Vessby B., Basu S., Tracy R., Jacobs D.R. (2005) Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*, 111(15), 1985–1991.
- Sites C.K., Brochu M., Tchernof A., Poehlman E.T. (2001) Relationship between hormone replacement therapy use with body fat distribution and insulin sensitivity in obese postmenopausal women. *Metabolism*, 50(7), 835–840.
- Sites C.K., Calles-Escandón J., Brochu M., Butterfield M., Ashikaga T., Poehlman E.T. (2000) Relation of regional fat distribution to insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril*, 73(1), 61–65.
- Sivenius K., Valve R., Lindi V., Niskanen L., Laakso M., Uusitupa M. (2000) Synergistic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and β_3 -adrenergic receptor genes on long-term body weight change in Finnish type 2 diabetic and non-diabetic control subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(4), 514–519.
- Slattery M.L., McDonald A., Bild D.E., Caan B.J., Hilner J.E., Jacobs D.R. Jr, Liu K. (1992) Associations of body fat and its distribution with dietary intake, physical activity, alcohol, and smoking in blacks and whites. *Am J Clin Nutr*, 55(5), 943–949.
- Slentz C.A., Aiken L.B., Houmard J.A., Bales C.W., Johnson J.L., Tanner C.J., Duscha B.D., Kraus W.E. (2005) Inactivity, exercise, and visceral fat. STRRIDE: a randomized-controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol*, 99(4), 1613–1618.
- Slentz C.A., Duscha B.D., Johnson J.L., Ketchum K., Aiken L.B., Samsa G.P., Houmard J.A., Bales C.W., Kraus W.E. (2004) Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE – a Randomized Controlled Study. *Arch Intern Med*, 164, 31–39.
- Slentz C.A., Torgan C., Houmard J.A., Tanner C.J., Kraus W.E. (2002) Long-term effects of exercise training and detraining on carbohydrate metabolism in overweight subjects. *Clin Exerc Physiol*, 4, 22–28.
- Song Q., Wang S.S., Zafari A.M. (2006) Genetics of the metabolic syndrome. *Hosp Physician*, 42, 51–61.
- Sookoian S., Pirola C.J. (2007) Genetics of the cardiometabolic syndrome: new insights and therapeutic implications. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 1(47), 37–47.

- Sookoian S.C., Gonz  les C., Pirola C.J. (2005) Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes Res*, 13(12), 2122–2231.
- S  rensen T.I., Rissanen A., Korkeila M., Kaprio J. (2005) Intention to lose weight, weight changes, and 18-y mortality in overweight individuals without co-morbidities. *PLoS Med*, 2(6), e171–172.
- Spraul M., Ravussin E., Fontvieille A.M., Rusing R., Larson D.E., Anderson E.A. (1993) Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. *J Clin Invest*, 92(4), 1730–1735.
- Stachowiak G., Zaj  c A., Perty  ski T. (2009) Zesp  ł metaboliczny u kobiet w okresie menopauzy. *Przegl Menopauzal*, 1, 6–10.
- Stampfer M.J., Colditz G.A. (1991) Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*, 20(1), 47–63.
- Stangl K., Cascorbi I., Laule M., Stangl V., Meisel C., Wernecke K.D., Ziemer S., Baumann G., Roots I., Hauner H. (2001) The beta 3-adrenergic receptor Trp64Arg mutation is not associated with coronary artery disease. *Metabolism*, 50(2), 184–188.
- Stanisz A. (red.) (2005) Biostatystyka. Uniwersytet Jagiello  ski, Krak  w.
- Stefan N., Kantartzis K., Machann J., Schick F., Thamer C., Rittig K., Balletshofer B., Machicao F., Fritsche A., H  ring H.U. (2008) Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*, 168(15), 1609–1616.
- Stefanick M.L., Mackey S., Sheehan M., Ellsworth N., Haskell W.L., Wood P.D. (1998) Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med*, 339(1), 12–20.
- Stein J.C., Colditz G.A. (2004) The epidemic of obesity. *J Clin Endocr Metab*, 89(6), 2522–2525.
- Steinbaum S.R. (2004) The metabolic syndrome: an emerging health epidemic in women. *Prog Cardiovasc Dis*, 46(4), 321–336.
- Sternfeld B., Wang H., Quesenberry C.P., Abrams B., Everson-Rose S.A., Greendale G.A., Matthews K.A., Torrens J.I., Sowers M.A. (2004) Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women’s Health across the Nation. *Am J Epidemiol*, 160(9), 912–922.
- Stocker R., Keaney J.F. (2004) Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*, 84, 1381–1478.
- St-Pierre D.H., Cianflone K., Smith J., Coderre L., Karelis A.D., Imbeault P., Lavoie J.-M., Rabasa-Lhoret R. (2009) Change in plasma acylation stimulating protein during euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp in overweight and obese postmenopausal women: a MONET study. *Clin Endocrinol*, 70(4), 539–546.
- Strazzullo P., Iacone R., Siani A., Cappuccio F.P., Russo O., Barba G., Barbato A., D’Elia L., Trevisan M., Farinara E. (2001) Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the β_3 -adrenoceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age. Cross-sectional and longitudinal findings of the Olivetti Prospective Heart Study. *J Hypertens*, 19(3), 399–406.
- Strosberg A.D. (1993) Structure, function, and regulation of adrenergic receptors. *Protein Sci*, 2(8), 1198–1209.

- Strosberg A.D. (1997) Association of beta-3 adrenoceptor polymorphism with obesity and diabetes: current status. *Trends Pharmacol Sci*, 18(12), 449–454.
- Strychar I., Lavoie M.-E., Messier L., Karelis A.D., Doucet E., Prud'homme D., Fontaine J., Rabasa-Lhoret R. (2009) Anthropometric, metabolic, psychosocial, and dietary characteristics of overweight/obese postmenopausal women with a history of weight cycling: A MONET (Montreal Ottawa New Emerging Team) Study. *J Am Diet Assoc*, 109(4), 718–724.
- Sturm R. (2002) The effects of obesity, smoking and drinking on medical problems and costs. *Health Aff (Millwood)*, 21(2), 245–253.
- Sundell J. (2005) Obesity and diabetes as risk factors for coronary artery disease: from the epidemiological aspect to the initial vascular mechanisms. *Diabetes Obes Metab*, 7(1), 9–20.
- Svendsen O.L., Hassager C., Christiansen C. (1993) Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors, and bone in overweight postmenopausal women. *Am J Med*, 95(2), 131–140.
- Syvänen A.C. (1999) From gels to chips: „minisequencing” primer extension for analysis of point mutations and single nucleotide polymorphisms. *Hum Mutat*, 13(1), 1–10.
- Tamaki S., Nakamura Y., Tabara Y., Okamura T., Kita Y., Kadowaki T., Tsujita Y., Horie M., Miki T., Ueshima H. (2006) Relationship between metabolic syndrome and Trp64Arg polymorphism of the β -adrenergic receptor gene in a general sample: the Shigaraki Study. *Hypertens Res*, 29(11), 891–896.
- Tan C.Y., Vidal-Puig A. (2008) Adipose tissue expandability: the metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese. *Biochem Soc Trans*, 36, 935–940.
- Tanabe K., Masuda K., Ajisaka R., Matsuda M., Hirayama A., Nagase S., Kono I., Kuno S. (2006a) Relationship between age, daily physical activity, antioxidant capacity and oxidative stress among middle-aged and elderly people. *Int J Sport Health Sci*, 4, 515–527.
- Tanabe K., Masuda K., Hirayama A., Nagase S., Kono I., Kuno S. (2006b) Effect of spontaneous exercise on antioxidant capacity in rat muscles determined by electron spin resonance. *Acta Physiol Scand*, 186, 119–125.
- Tauler P., Ferrer M.D., Romaguera D., Sureda A., Aguiló A., Tur J., Pons A. (2008) Antioxidant response and oxidative damage induced by a swimming session: influence of gender. *J Sports Sci*, 26(12), 1303–1311.
- Tchernof A., Desmeules A., Richard C., Laberge P., Daris M., Mailloux J., Rhéaume C., Dupont P. (2004) Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(7), 3425–3430.
- Tchernof A., Poehlman E.T. (1998) Effects of the menopause transition on body fatness and body fat distribution. *Obes Res*, 6(3), 246–254.
- Tchernof A., Poehlman E.T., Després J.P. (2000a) Body fat distribution the menopause transition and hormone replacement therapy. *Diabetes Metab (Paris)*, 26(1), 12–20.
- Tchernof A., Starling R.D., Turner A., Shuldiner A.R., Walston J.D., Silver K., Poehlman E.T. (2000b) Impaired capacity to lose visceral adipose tissue during weight

- reduction in obese postmenopausal women with the Trp64Arg beta3-adrenoceptor gene variant. *Diabetes*, 49(10), 1709–1713.
- Tchernof A., Starling R.D., Walston J.D., Shuldiner A.R., Dvorak R.V., Silver K., Matthews D.E., Poehlman E.T. (1999) Obesity-related phenotypes and the beta3-adrenoceptor gene variant in postmenopausal women. *Diabetes*, 48(7), 1425–1428.
- Teoman N., Ozcan A., Acar B. (2004) The effect of exercise on physical fitness and quality of life in postmenopausal woman. *Maturitas*, 47(1), 71–77.
- Terra S.G., McGorray S.P., Wu R., McNamara D.M., Cavallari L.H., Walker J.R., Wallace M.R., Johnson B.D., Bairey Merz C.N., Sopko G., Pepine C.J., Johnson J.A. (2005) Association between beta-adrenergic receptor polymorphisms and their G-protein-coupled receptors with body mass index and obesity in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *Int J Obes (Lond)*, 29(7), 746–754.
- Terry R.B., Stefanick M.L., Haskell W.L., Wood P.D. (1991) Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: possible protective effects of thigh fat. *Metabolism*, 40(7), 733–740.
- Thamer C., Machann J., Bachmann O., Haap M., Dahl D., Wietek B., Tschritter O., Niess A., Brechter K., Fritsche A., Claussen C., Jacob S., Schick F., Haring H.-U., Stumvoll M. (2003) Intramyocellular lipids: antropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(4), 1785–1791.
- Thompson D., Wolf A.M. (2001) The medical-care cost burden of obesity. *Obes Rev*, 2(3), 189–197.
- Tiidus P. (2000) Estrogen and gender effects on muscle damage, inflammation, and oxidative stress. *Can J Appl Physiol*, 25(4), 274–287.
- Tiidus P.M. (1995) Can estrogens diminish exercise induced muscle damage? *Can J Appl Physiol*, 20(1), 26–38.
- Toshinai K., Ohno H., Bae S., Iwashita T., Koseki S., Haga S. (1998) Effect of different intensity and duration of exercise with the same total oxygen total uptake on lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in human plasma. *Adv Exerc Sports Physiol*, 4, 65–70.
- Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K., Poehlman E.T. (2006) Menopause related changes in body fat distribution. *Ann NY Acad Sci*, 904, 502–506.
- Tothill P. (1995) Dual-energy X-ray absorptiometry for the measurement of bone and soft tissue composition. *Clin Nutr*, 14(5), 263–268.
- Tremblay A., Després J.-P., Leblanc C., Craig C.L., Ferris B., Stephens T., Bouchard C. (1990) Effect of intensity of physical activity on body fatness and fat distribution. *Am J Clin Nutr*, 51(2), 153–157.
- Tremblay A., Drapeau V. (1999) Physical activity and preference for selected macronutrients. *Med Sci Sports Exerc*, 31(11 Suppl.), S584–S589.
- Tremblay M.S., Chu S.Y. (2000) Hormonal Response to Exercise. [W:] P.M. Warren, N.W. Constantini (red.) *Sports Endocrinology*. Human Press, Totowa, 1–30.
- Tsai K., Hsu T.-G., Hsu K.-M., Cheng H., Liu T.Y., Hsu C.F., Kong C.-W. (2001) Oxidative DNA damage in human peripheral leukocytes induced by massive aerobic exercise. *Free Radic Biol Med*, 31(11), 1465–1472.

- Tsuda K., Yoshikawa A., Kimura K., Nishio I. (2003) Effects of mild aerobic physical exercise on membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 30(5–6), 382–386.
- Tsuzaki K., Kotani K., Fujiwara S., Sano Y., Matsuoka Y., Domichi M., Hamada T., Shimatsu A., Sakane N. (2007) The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene is associated with increased small dense low-density lipoprotein in a rural Japanese population: the Mima study. *Metabolism*, 56(12), 1689–1693.
- Tully G., Sullivan K.M., Nixon P., Stones R.E., Gill P. (1996) Rapid detection of mitochondrial sequence polymorphisms using multiplex solid-phase fluorescent mini-sequencing. *Genomics*, 34(1), 107–113.
- Turcotte L.P., Richter E.A., Kiens B. (1992) Increased plasma FFA uptake and oxidation during prolonged exercise in trained vs. untrained humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 262(6 Pt 1), E791–799.
- Ueno T., Takahashi Y., Matsumoto T., Tsunemi A., Watanabe H., Tahiri K., Fukuda N., Soma M., Matsumoto K. (2007) Postprandial plasma lipid levels are influenced by the interaction of functional polymorphisms in the microsome triglyceride transfer protein and $\beta 3$ adrenergic receptor genes. *Med Sci Monit*, 13(5), BR112–118.
- Urakawa H., Katsuki A., Sumida Y., Gabazza E.C., Murashima S., Morioka K., Maruyama N., Kitagawa N., Tanaka T., Hori Y., Nakatani K., Yano Y., Adachi Y. (2003) Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(10), 4673–4676.
- Urso M.L., Clarkson P.M. (2003) Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 189(1–2), 41–54.
- Valve R., Heikkinen S., Rissanen A., Laakso M., Uusitupa M. (1998) Synergistic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and $\beta 3$ -adrenergic receptor genes on basal metabolic rate in obese Finns. *Diabetologia*, 41(3), 357–361.
- van Baak M.A., Saris W.H.M. (1999) Exercise and obesity. [W:] P.G. Kopelman, M.J. Stock (red.) *Clinical Obesity*. Blackwell Science, Oxford, 429–469.
- van der Bij A.K., Laurant M.G.H., Wensing M. (2002) Effectiveness of physical activity interventions for older adults: a review. *Am J Prev Med*, 22(2), 120–133.
- Van Gaal L.F., Vertommen J., De Leeuw I.H. (1998) The in vitro oxidizability of lipoprotein particles in obese and non-obese subjects. *Atherosclerosis*, 137, suppl. 1, S39–44.
- Van Pelt R.E., Jankowski C.M., Gozansky W.S., Schwartz R.S., Kohrt W.M. (2005) Lower-body adiposity and metabolic protection in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(8), 4573–4578.
- Vasankari T., Kujala U., Heinonen O., Kapanen J., Ahotupa M. (1995) Measurement of serum lipid peroxidation during exercise using three different methods: diene conjugation, thiobarbituric acid reactive material and fluorescent chromolipids. *Clin Chim Acta*, 234(1–2), 63–69.
- Venditti P., Masullo P., Di Meo S. (1999a) Effect of exercise duration on characteristics of mitochondrial population from rat liver. *Arch Biochem Biophys*, 368(1), 112–120.
- Venditti P., Masullo P., Di Meo S. (1999b) Effect of training on H_2O_2 release by mitochondria from rat skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys*, 372(2), 315–320.

- Villareal D.T., Apovian C.M., Kushner R.F., Klein S. (2005) Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Am J Clin Nutr*, 82(5), 923–934.
- Viña J., Gomez-Cabrera M.C., Lloret A., Marquez R., Miñana J.B., Pallardó F.V., Sastre J. (2000) Free radicals in exhaustive physical exercise: mechanism of production, and protection by antioxidants. *IUBMB Life*, 50(4–5), 271–277.
- Vincent H.K., Bourguignon C.M., Vincent K.R., Weltman A.L., Bryant M., Taylor A.G. (2006b) Antioxidant supplementation lowers exercise-induced oxidative stress in young overweight adults. *Obesity*, 14(12), 2224–2235.
- Vincent H.K., Bourguignon C.M., Weltman A.L., Vincent K.R., Barrett E., Innes K.E., Taylor A.G. (2009) Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules, and oxidative stress in normal-weight and overweight young adults. *Metabolism*, 58(2), 254–262.
- Vincent H.K., Innes K.E., Vincent K.R. (2007) Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab*, 9(6), 813–839.
- Vincent H.K., Morgan J.W., Vincent K.R. (2004) Obesity exacerbates oxidative stress levels after acute exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 36(5), 772–779.
- Vincent H.K., Powers S.K., Dirks A.J., Scarpace P.J. (2001) Mechanism for obesity-induced increase in myocardial lipid peroxidation. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(3), 378–388.
- Vincent H.K., Taylor A.G. (2006a) Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes*, 30(3), 400–418.
- Vincent H.K., Vincent K.R., Bourguignon C., Braith R.W. (2005) Obesity and postexercise oxidative stress in older women. *Med Sci Sports Exerc*, 37(2), 213–219.
- Virtanen K.A., Iozzo P., Hällsten K., Huupponen R., Parkkola R., Janatuinen T., Lönnquist F., Viljanen T., Rönnemaa T., Lönnroth P., Knuuti J., Ferrannini E., Nuutila P. (2005) Increased fat mass compensates for insulin resistance in abdominal obesity and type 2 diabetes. A positron-emitting tomography study. *Diabetes*, 54(9), 2720–2726.
- Voight B.F., Kudaravalli S., Wen X., Pritchard J.K. (2006) A map of recent positive selection in the human genome. *PloS Biol*, 4(3), e72.
- Vural P., Akgül C., Canbaz M. (2005) Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women. *Ann Clin Biochem*, 42, 220–223.
- Wadden T.A., Brownell K.D., Foster G.D. (2002) Obesity: responding to the global epidemic. *J Consult Clin Psychol*, 70(3), 510–525.
- Wadden T.A., Foster G.D. (2000b) Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am*, 84(2), 441–461.
- Wadden T.A., Pories W., Blair S., Hubbard S. (2000a) The Practical Guide Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity, Washington.
- Wadden T.A., Vogt R.A., Foster G.D., Anderson D.A. (1998) Exercise and the maintenance of weight loss: 1-year follow-up of a controlled clinical trial. *J Consult Clin Psychol*, 66(2), 429–433.

- Wadden T.A., Womble L.G., Sarwer D.B., Berkowitz R.I., Clark V.L., Foster G.D. (2003) Great expectations: „I'm losing 25% of my weight no matter what you say". *J Consult Clin Psychol*, 71(6), 1084–1089.
- Wade Ch.E. (2000) Hormonal regulation of fluid homeostasis during and following exercise. [W:] P.M. Warren, N.W. Constantini (red.) *Sports Endocrinology*. Human Press, Totowa, 207–225.
- Wajchenberg B.L. (2000) Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*, 21(6), 697–738.
- Walder K., Norman R.A., Hanson R.L., Schrauwen P., Neverova M., Jenkinson C.P., Easlick J., Warden C.H., Pecqueur C., Raimbault S., Ricquier D., Silver M.H., Shuldiner A.R., Solanes G., Lowell B.B., Chung W.K., Leibel R.L., Pratley R., Ravussin E. (1998) Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2-UCP3) and energy metabolism/obesity in Pima Indians. *Hum Mol Genet*, 7(9), 1431–1435.
- Walley A.J., Blakemore A.I.F., Froguel P. (2006) Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet*, 15(review 2), R124–R130.
- Walston J., Andersen R.E., Seibert M., Hilfiker H., Beamer B., Blumenthal J., Poehlman E.T. (2003) Arg64 beta3-adrenoceptor variant and the components of energy expenditure. *Obes Res*, 11(4), 509–511.
- Walston J., Silver K., Bogardus C., Knowler W.C., Celi F.S., Austin S., Manning B., Strosberg A.D., Stern M.P., Raben N., Sorkin J.D., Roth J., Shuldiner A.R. (1995) Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3 -adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med*, 333(6), 343–347.
- Wang C.Y., Nguyen N.D., Morrison N.A., Eisman J.A., Center J.R., Nguyen T.V. (2006) β_3 -adrenergic receptor gene, body mass index, bone mineral density and fracture risk in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *BMC Med Genet*, 7, 57–66.
- Wang J. (2003) Waist circumference: a simple, inexpensive, and reliable tool that should be included as part of physical examinations in the doctor's office. *Am J Clin Nutr*, 78(5), 902–903.
- Wang Q., Hassager C., Ravn P., Wang S., Christiansen C. (1994) Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age-related or menopause-related? *Am J Clin Nutr*, 60(6), 843–848.
- Wang T.-N., Huang M.-C., Chang W.-T., Ko A.M.-S., Tsai E.-M., Liu C.-S., Lee C.-H., Ko Y.-C. (2006) G-2548A polymorphism of the *leptin* gene is correlated with extreme obesity in Taiwanese Aborigines. *Obesity*, 14, 183–187.
- Wareham N.J. (2007) Physical activity and obesity prevention. *Obes Rev*, 8(suppl. 1), 109–114.
- Wareham N.J., van Sluijs E.M.F., Ekelund U. (2005) Physical activity and obesity prevention: a review of the current evidence. *Proc Nutr Soc*, 64(2), 229–247.
- Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y., Stringer W.W., Whipp B.J. (2005) *Exercise Testing and Interpretation*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Wasserman K., Zhang Y.Y., Gitt A., Belardinelli R., Koike A., Lubarsky L., Agostoni P.G. (1997) Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation*, 96(7), 2221–2227.

- Watson S., Arkinstall S. (1994) The G-protein linked receptor. Facts Book. Academic Press, London.
- Watson T.A., Callister R., Taylor R.D., Sibbritt D.W., MacDonald-Wicks L.K., Garg M.L. (2005a) Antioxidant restriction and oxidative stress in short-duration exhaustive exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 37(1), 63–71.
- Watson T.A., MacDonald-Wicks L.K., Garg M.L. (2005b) Oxidative stress and antioxidants in athletes undertaking regular exercise training. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 15(2), 131–146.
- Waxman A., Norum K.R. (2004) Why a global strategy on diet, physical activity and health? The growing burden of non-communicable diseases. *Public Health Nutr*, 7(3), 381–383.
- Weinstein A.R., Sesso H.D., Lee I.-M., Rexrode K.M., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E., Gaziano M. (2008) The joint effects of physical activity and body mass index on coronary heart disease risk in women. *Arch Intern Med*, 168(8), 884–890.
- Weinstock R.S., Dai H., Wadden T.A. (1998) Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance. *Arch Intern Med*, 158(22), 2477–2483.
- Wellen K.E., Hotamisligil G.S. (2005) Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*, 115(5), 1111–1119.
- Wenche D.B., Holmen J., Krüger O., Midthjell K. (2004) Leisure time physical activity and change in body mass index: an 11-year follow-up study of 9357 normal weight healthy women 20–49 years old. *J Womens Health*, 13(1), 55–62.
- WHO (1997) The global epidemic of obesity. Geneva.
- WHO (1998) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva.
- WHO (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series No. 894. World Health Organization, Geneva.
- WHO (2007) Prevalence of excess body weight and obesity in children and adolescents. Fact Sheet No. 2.3, May. www.euro.who.int
- Widén E., Lehto M., Kanninen T., Walston J., Shuldiner A.R., Groop L.C. (1995) Association of a polymorphism in the beta3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med*, 333(6), 348–351.
- Wierusz-Wysocka B. (2007) Zespół metaboliczny i cukrzyca. *Folia Cardiol Excerpta*, 2(8), 352–358.
- Wierusz-Wysocka B., Wysocki H. (2005) Leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób z zespołem metabolicznym. *Kardiologia Pol*, 62(suppl. 2), 41–44.
- Wilcox J.G., Hwang J., Hodis H.N., Sevanian A., Stanczyk F.Z., Lobo R.A. (1997) Cardioprotective effects of individual conjugated equine estrogens through their possible modulation of insulin resistance and oxidation of low-density lipoprotein. *Fertil Steril*, 67(1), 57–62.
- Wildman R.P. (2009) Healthy obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12(4), 438–443.
- Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K., McGinn A.P., Rajpathak S., Wylie-Rosett J., Sowers M.R. (2008) The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and

- correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*, 168(15), 1617–1624.
- Williams M.J., Hunter G.R., Kekes-Szabo T., Snyder S., Treuth M.S. (1997) Regional fat distribution in women and risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 65(3), 855–860.
- Williams I.L., Wheatcroft S.B., Shah A.M., Kearney M.T. (2002) Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(6), 754–764.
- Wilmore J.H. (1995) Variations in physical activity habits and body composition. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 19 (suppl. 4), S107–112.
- Wing R.R. (1995) Use of very-low-calorie diets in the treatment of obese persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc*, 95(5), 569–572.
- Wing R.R. (1999) Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*, 31(11 suppl.), S547–552.
- Wing R.R., Matthews K.A., Kuller L.H., Meilahn E.N., Plantinga P. (1991a) Waist to hip ratio in middle-aged women. Associations with behavioral and psychosocial factors and with changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb*, 11(5), 1250–1257.
- Wing R.R., Matthews K.A., Kuller L.H., Meilahn E.N., Plantinga P. (1991b) Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med*, 151(1), 97–102.
- Winter P.C., Hickey G.I., Fletcher H.L. (2004) Genetyka. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- Wolf A.M., Colditz G.A. (1998) Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res*, 6(2), 97–106.
- Wolf O.T., Kudielka B.M. (2008) Stress, health and ageing: a focus on postmenopausal women. *Menopause Int*, 14(3), 129–133.
- Wolfe R.R. (1998) Fat metabolism in exercise. *Adv Ex Med Biol*, 441, 147–156.
- Woollf K., Reese C.E., Mason M.P., Beaird L.C., Tudor-Locke C., Vaughan L.A. (2008) Physical activity is associated with risk factors for chronic disease across adult women's life cycle. *J Am Diet Assoc*, 108(6), 948–959.
- Wright D.C., Swan P.D. (2001) Optimal exercise intensity for individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Spectrum*, 14(2), 93–97.
- Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Bandosz P. (2005) Zespół metaboliczny w Polsce. *Kardiologia Pol*, 62(suppl. 2), 30–35.
- Xinli W., Xiaomei T., Meihua P., Song L. (2001) Association of a mutation in the beta3-adrenergic receptor gene with obesity and response to dietary intervention in Chinese children. *Acta Paediatr*, 90(11), 1233–1237.
- Yagi K. (1987) Lipid peroxides and human diseases. *Chem Phys Lipids*, 45(2–4), 337–351.
- Yagi K. (1997) Female hormones act as natural antioxidants – a survey of our research. *Acta Biochim Pol*, 44(4), 701–710.
- Yagi K., Komura S. (1986) Inhibitory effect of female hormones on lipid peroxidation. *Biochem Int*, 13(6), 1051–1055.
- Yang W., Kelly T., He J. (2007) Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev*, 29(1), 49–61.

- Yanowski J.A., Yanowski S.Z. (1999) Recent advances in basic obesity research. *JAMA*, 282, 1504–1506.
- Yasui T., Uemura H., Irahara M., Makoto A., Kojimahara N., Okabe R., Ishii Y., Tashiro S., Sato H. (2008) Associations of endogenous sex hormones and sex hormone-binding globulin with lipid profiles in aged Japanese men and women. *Clin Chim Acta*, 398(1–2), 43–47.
- Yen T.T. (1995) Beta-agonist as antiobesity, antidiabetic and nutrient partitioning agents. *Obes Res*, 3(suppl. 4), 531S–536S.
- Yoon Y., Park B.L., Cha M.H., Kim K.S., Cheong H.S., Choi Y.H., Shin H.D. (2007) Effects of genetic polymorphisms of UCP2 and UCP3 on very low calorie diet-induced body fat reduction in Korean female subjects. *Biochem Biophys Res Commun*, 359(3), 451–456.
- Yoshida T., Sakane N., Umekawa T., Sakai M., Takahashi T., Kondo M. (1995) Mutation of beta 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity. *Lancet*, 346, 1433–1434.
- You T., Berman D.M., Ryan A.S., Nicklas B. (2004a) Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(4), 1739–1746.
- You T., Ryan A.S., Nicklas B.J. (2004b) The metabolic syndrome in obese postmenopausal women: relationship to body composition, visceral fat and inflammation. *J Clin Endocr Metab*, 89(11), 5517–5522.
- Young I.S., Woodside J.V. (2001) Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*, 54(3), 176–186.
- Yu B.P. (1994) Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*, 74(1), 139–162.
- Yüksel H., Odabasi H.R., Demircan S., Köseoglu K., Kizilkaya K., Onur E. (2007) Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on body fat composition. *Gynecol Endocrinol*, 23(2), 99–104.
- Yun T.S., Kim Y.D., Kim H.S., Kim M.J., Suh Y.S., Kwon J.H., Choi J.S., Kim J.G., Ha S.W., Kim B.W., Won K.C., Lee H.W., Shon H.S., Lee J.H., Yoon H.D., Kim W.H., Yun Y.G., Lee I.K. (2003) Association of polymorphism in beta3-adrenergic receptor gene with fat distribution. *J Korean Soc Endocrinol*, 18(2), 184–192.
- Zabłocka A. (2006) Choroba Alzheimera jako przykład schorzenia neurodegeneracyjnego. *Postepy Hig Med Dosw*, 60, 209–216.
- Zafarmand M.H., van der Schouw Y.T., Grobbee D.E., de Leeuw P.W., Bots M.L. (2008) T64A polymorphism in beta3-adrenergic receptor gene (ADRB3) and coronary heart disease: a case-cohort study and meta-analysis. *J Intern Med*, 263(1), 79–89.
- Zahorska-Markiewicz B., Janowska J., Olszanecka-Glinianowicz M., Zurawski A. (2000) Serum concentration of TNF- α and soluble TNF- α receptors in obesity. *Int J Obes*, 24(11), 1392–1394.
- Zawodniak-Szałapska M., Stawarska R., Brzezińska E., Pastuszek-Lewandowska D., Lukamowicz J., Cypryk K., Lewiński A. (2008) Association of Trp64Arg polymorphism of beta 3-adrenergic receptor with insulin resistance in Polish children with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 21(2), 147–154.

- Zdrojewski T., Babińska Z., Bandosz P., Wyrzykowski B. (2004) Epidemiologia otyłości i otyłości brzusznej w Polsce, Europie Zachodniej i USA. *Kardiolog Praktyczny*, 12(3), 1–7.
- Zeller M., Steg P.G., Ravisy J., Lorgis L., Laurent Y., Sicard P., Janin-Manificat L., Beer J.-C., Makki H., Lagrost A.-C., Rochette L., Cottin Y. (2008) Relation between body mass index, waist circumference, and death after acute myocardial infarction. *Circulation*, 118(5), 482–490.
- Zembroń-Łacny A., Szyszka K. (2000) Wysiłkowa modyfikacja równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej. *Medicina Sportiva*, 4, 247–255.
- Zhan S., Ho S.C. (2005) Meta-analysis of the association of the Trp64Arg polymorphism in the β_3 adrenergic receptor with insulin resistance. *Obes Res*, 13(10), 1709–1719.
- Zhang C., Rexrode K.M., van Dam R.M., Li T.Y., Hu F.B. (2008) Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*, 117(13), 1658–1667.
- Zhang X., Shu X.O., Yang G., Li H., Cai H., Gao Y.-T., Zheng W. (2007) Abdominal adiposity and mortality in Chinese women. *Arch Intern Med*, 167(9), 886–892.
- Zhang Y., Wat N., Stratton I.M., Warren-Perry M.G., Orho M., Groop L., Turner R. (1996) UKPDS 19: Heterogeneity in NIDDM: separate contributions of IRS-1 and β_3 -adrenergic-receptor mutations to insulin resistance and obesity respectively with no evidence for glycogen synthase gene mutations. *Diabetologia*, 39(12), 1505–1511.
- Zimmet P., Alberti G., Shaw J. (2005) A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the result. *Diabetes Voice*, 50(3), 31–33.
- Żołnierczuk-Kieliszek D.U., Kulik T.B., Pacian A.B., Stefanowicz A. (2006) Społeczno-zdrowotne uwarunkowania decyzji kobiet o stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej. *Wiad Lek*, 59(9–10), 664–668.

Wykaz rycin i tabel

RYCINY

1. Powstawanie anionorodnika ponadtlenkowego i jego udział w wytwarzaniu innych reaktywnych form tlenu, **19**
2. Podział grupy kobiet pomenopauzalnych w zależności od wartości BMI, **41**
3. Badanie składu ciała metodą DEXA, **44**
4. Charakterystyka badanej grupy kobiet pomenopauzalnych w zależności od fenotypu otyłości, **53**
5. Zmiany stężenia TBARS pod wpływem standaryzowanego 30-minutowego wysiłku w wydzielonych fenotypach otyłości, **64**
6. Korelacja między Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku a TAS w wydzielonych fenotypach otyłości i w grupie K, **67**
7. Korelacja między Δ TBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku a TAS w wydzielonych fenotypach otyłości i w grupie K, **67**
8. Wpływ BMI oraz stężenia TG w surowicy na wielkość Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla fenotypu otyłości OZZM, **81**
9. Wpływ stężenia frakcji HDL-cholesterolu oraz obwodu talii na Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla fenotypu OBZM, **82**
10. Stężenie TBARS w warunkach podstawowych oraz po standaryzowanym wysiłku w zależności od genotypu receptora β_3 -adrenergicznego, **88**

TABELE

1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy, **41**
2. Charakterystyka antropometryczna badanej grupy, **41**
3. Charakterystyka hormonalna badanej grupy, **41**
4. Podział badanej grupy w zależności od BMI i obwodu talii, **42**
5. Charakterystyka badanej grupy w zależności od fenotypu otyłości, **42**
- 6a. Charakterystyka kliniczna badanej grupy w zależności od fenotypu otyłości, **54**
- 6b. Istotność statystyczna różnic parametrów klinicznych między wydzielonymi fenotypami otyłości, **54**
- 7a. Charakterystyka antropometryczna badanej grupy w zależności od fenotypu otyłości, **56**
- 7b. Istotność statystyczna różnic parametrów antropometrycznych między wydzielonymi fenotypami otyłości, **56**
- 8a. Charakterystyka hormonalna badanej grupy w zależności od fenotypu otyłości, **57**
- 8b. Istotność statystyczna różnic stężenia hormonu folikulotropowego oraz estradiolu między wydzielonymi fenotypami otyłości, **57**

- 9a. Zawartość i dystrybucja tkanki tłuszczowej w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych w zależności od fenotypu otyłości, **58**
- 9b. Istotność statystyczna różnic zawartości i dystrybucji tkanki tłuszczowej między wydzielonymi fenotypami otyłości, **58**
- 10a. Parametry gospodarki lipidowej w zależności od fenotypu otyłości, **59**
- 10b. Istotność statystyczna różnic parametrów gospodarki lipidowej między wydzielonymi fenotypami otyłości, **59**
- 11a. Parametry gospodarki węglowodanowej w zależności od fenotypu otyłości, **60**
- 11b. Istotność statystyczna różnic parametrów gospodarki węglowodanowej między wydzielonymi fenotypami otyłości, **60**
- 12a. Wskaźniki stresu oksydacyjnego w zależności od fenotypu otyłości, **62**
- 12b. Istotność statystyczna różnic wartości wskaźników stresu oksydacyjnego między wydzielonymi fenotypami otyłości, **62**
- 13. Dynamika zmian stężenia TBARS po standaryzowanym wysiłku w zależności od czasu jego zakończenia w badanych fenotypach otyłości, **65**
- 14. Dynamika zmian powysiłkowego Δ TBARS w badanych fenotypach otyłości, **65**
- 15. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a TF (%) w zależności od fenotypu otyłości, **68**
- 16. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a depozytem androidalnym tłuszczu (%) w zależności od fenotypu otyłości, **69**
- 17. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a wskaźnikiem A/G w zależności od fenotypu otyłości, **70**
- 18. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a obwodem talii w zależności od fenotypu otyłości, **71**
- 19. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a wskaźnikiem WHR w zależności od fenotypu otyłości, **71**
- 20. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a BMI w zależności od fenotypu otyłości, **72**
- 21. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem TC w zależności od fenotypu otyłości, **73**
- 22. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem HDL-cholesterolu w zależności od fenotypu otyłości, **73**
- 23. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem LDL-cholesterolu w zależności od fenotypu otyłości, **74**
- 24. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem TG w zależności od fenotypu otyłości, **74**
- 25. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a wskaźnikiem TG/HDL w zależności od fenotypu otyłości, **75**
- 26. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem glukozy na czczo w zależności od fenotypu otyłości, **76**

27. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a stężeniem insuliny na czczo w zależności od fenotypu otyłości, **77**
28. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a wskaźnikiem HOMA w zależności od fenotypu otyłości, **77**
29. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a ciśnieniem skurczowym w zależności od fenotypu otyłości, **78**
30. Współczynniki korelacji Pearsona między wskaźnikami stresu oksydacyjnego a ciśnieniem rozkurczowym w zależności od fenotypu otyłości, **78**
31. Współczynniki korelacji Pearsona między Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym 30-minutowym wysiłku a antropometrycznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w zależności od fenotypu otyłości, **79**
32. Współczynniki korelacji Pearsona między Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku a metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w zależności od fenotypu otyłości, **80**
33. Analiza regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla fenotypu OZZM ($n = 194$), **81**
34. Analiza regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla fenotypu OBZM ($n = 14$), **82**
35. Współczynniki korelacji Pearsona między Δ TBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku a antropometrycznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w zależności od fenotypu otyłości, **83**
36. Współczynniki korelacji Pearsona między Δ TBARS 6 godzin po wysiłku a metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w zależności od fenotypu otyłości, **84**
37. Analiza regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS 6 godzin po standaryzowanym wysiłku dla fenotypu OBZM ($n = 14$), **84**
38. Częstość występowania polimorfizmu genu receptora ADRB3 w badanej grupie kobiet, **85**
39. Częstość występowania polimorfizmu genu *ADRB3* w zależności od fenotypu otyłości, **86**
40. Wpływ standaryzowanego wysiłku na TAS i stężenie TBARS w zależności od genotypu receptora ADRB3 w badanej grupie, **87**
41. Dynamika zmian stężenia TBARS pod wpływem wysiłku fizycznego w poszczególnych genotypach receptora ADRB3, **88**
42. Powysiłkowa dynamika zmian stężenia TBARS w poszczególnych genotypach receptora ADRB3, **89**
43. Powysiłkowa dynamika zmian Δ TBARS w poszczególnych genotypach receptora ADRB3, **89**
44. Charakterystyka antropometryczna w zależności od genotypu receptora ADRB3 w badanej grupie, **90**

45. Charakterystyka metaboliczna w zależności od genotypu receptora ADRB3 w badanej grupie, **90**
46. Wpływ polimorfizmu genu receptora ADRB3 na częstość występowania antropometrycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia w badanej grupie, **91**
47. Wpływ polimorfizmu genu receptora ADRB3 na częstość występowania metabolicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia w badanej grupie, **92**
48. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona między Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku a antropometrycznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w aspekcie genotypu receptora ADRB3, **93**
49. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona między Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku a biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia w aspekcie genotypu receptora ADRB3, **93**
50. Analiza regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla genotypu dominującego W/W (Trp64Trp) receptora ADRB3, **95**
51. Analiza regresji wielokrotnej między czynnikami ryzyka chorób układu krążenia a Δ TBARS bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku dla genotypu W/R (polimorfizmu Trp64Arg) receptora ADRB3, **95**

STRESZCZENIE

Wpływ standaryzowanego wysiłku fizycznego na stres oksydacyjny w aspekcie fenotypu otyłości i polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego u kobiet pomenopauzalnych

Otyłość okresu klimakterium u kobiet stanowi istotny problem społeczno-medyczny. Etiologia otyłości tego okresu życia u kobiet nie jest do końca poznana, choć podkreśla się istotną rolę czynników genetycznych, endokrynologicznych i środowiskowych. Okres ten związany jest z pojawieniem się wielu zaburzeń wynikających z wieku oraz zmian hormonalnych. W okresie klimakterium dochodzi do redystrybucji tkanki tłuszczowej ze wzrostem depozytu tłuszczu androidalnego, kosztem redukcji depozytu tłuszczu gynoidalnego. Prowadzi to do otyłości typu brzuszego, obarczonej zaburzeniami metabolicznymi. Obserwuje się w związku z powyższym znaczny wzrost zachorowalności na cukrzycę typu 2, choroby układu krążenia oraz nowotwory hormonozależne. Otyłość i zaburzenia metaboliczne, a także okres pomenopauzalny związane są ze zmianami równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej organizmu. Opisano także polimorfizm około 130 genów, których produkty są związane z regulacją masy ciała, a mutacje w ich obrębie mogą predysponować do otyłości. Receptory adrenergiczne budzą szczególne zainteresowanie w aspekcie otyłości, ze względu na ich rolę w pobudzaniu termogenezy i aktywację lipidów z depozytów tłuszczowych. Receptor β_3 -adrenergiczny odgrywa znaczącą rolę w kontroli wydatku energetycznego, a jego podwyższoną ekspresję wykazano zwłaszcza w wisceralnej tkance tłuszczowej. Wpływ polimorfizmu genu tego receptora na występowanie otyłości i zwiększone ryzyko zaburzeń metabolicznych wciąż jest kontrowersyjny. Profilaktyka otyłości i związanych z nią zaburzeń oparta jest w dużej mierze na modyfikacji nawyków żywieniowych oraz treningu zdrowotnym, zwiększającym udział regularnego dostosowanego do możliwości organizmu wysiłku fizycznego. U osób starszych, niewytrenowanych, preferujących sedenteryjny styl życia, wysiłek fizyczny może być dodatkowym czynnikiem nasilającym procesy generujące reaktywne formy tlenu. W wielu pracach wykazano, że u otyłych nasilenie tych procesów związane jest z intensywnością wysiłku fizycznego, a także nieregularnością podejmowania aktywności fizycznej. W dostępnej literaturze nie znalazłam informacji o związkach aktywności antyoksydacyjnej oraz stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych ani powysiłkowego stresu oksydacyjnego z polimorfizmem genu receptora β_3 -adrenergicznego. Stwierdzony w niektórych badaniach brak korzystnych efektów podejmowanych terapii behawioralnych u części osób może być związany z fenotypem otyłości, coraz częściej bowiem wykazuje się występowanie feno-

typu otyłości, nie wykazując przy tym zaburzeń metabolicznych, oraz fenotypu otyłości metabolicznej przy prawidłowym wskaźniku masy ciała BMI.

W dostępnej literaturze brakuje danych na temat częstości występowania trzech fenotypów otyłości w losowo dobranej homogennej grupie kobiet w okresie pomenopauzalnym, niestosujących hormonalnej terapii zastępczej. Nie spotkałam także badań oceniających związek polimorfizmu genu *ADRB3* z fenotypem otyłości tego okresu życia u kobiet.

Uwzględniając powyższe fakty, w mojej pracy sformułowałam następujące pytania badawcze.

1. Jaka jest częstość występowania poszczególnych fenotypów otyłości w badanej grupie kobiet pomenopauzalnych?
2. Czy fenotyp otyłości kobiet pomenopauzalnych ma wpływ na czynniki ryzyka chorób układu krążenia?
3. Czy fenotyp otyłości u kobiet pomenopauzalnych ma wpływ na poziom wskaźników stresu oksydacyjnego przed i po standaryzowanym wysiłku fizycznym i jaki jest ich związek z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia?
4. Czy częstość występowania polimorfizmu receptora β_3 -adrenergicznego zależy od fenotypu otyłości?
5. Czy polimorfizm genu receptora β_3 -adrenergicznego ma wpływ na poziom wskaźników peroksydacji lipidów przed i po standaryzowanym wysiłku oraz czynniki ryzyka chorób układu krążenia u kobiet pomenopauzalnych?

W badaniach udział wzięło 306 kobiet w wieku 50–60 lat, wybranych z losowej grupy 4000 mieszkanek aglomeracji wrocławskiej. Dane kobiet udostępnił Urząd Miasta Wrocławia, w drodze losowania. Na zaproszenie listowne odpowiedziało 1731 kobiet (43,3%). Kwalifikacje do badań oparto na kryterium wystąpienia ostatniej miesiączki co najmniej przed 12 miesiącami. Kryteriami wykluczającymi z badań były: palenie tytoniu, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej oraz leków wpływających na gospodarkę tłuszczową i węglowodanową, menopauza chirurgiczna, choroby układu krążenia, choroby nowotworowe oraz brak zgody na pobranie krwi do badań genetycznych. Komplet zaplanowanych badań uwzględniał standaryzowany wysiłek fizyczny, pomiar wskaźników stresu oksydacyjnego, charakterystykę hormonalną, parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz wartość ciśnienia tętniczego. Wykonano także badania antropometryczne oraz badanie densytometryczne metodą absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (DEXA). Badano także genotyp receptora β_3 -adrenergicznego. Do oznaczenia polimorfizmu genu *ADRB3* użyto metody łańcuchowej reakcji polimerazowej PCR (*Polymerase Chain Reaction*) oraz minisekwencjonowania.

Standaryzowany 30-minutowy wysiłek fizyczny przeprowadzano po badaniach EKG na cykloergometrze Corival V2 (Lode BV, NL) z prędkością 50–55 obr./min i oporem pedałowania ustawionym na takim poziomie, aby wysiłkowe pochłanianie tlenu wynosiło 50% przewidywanego indywidualnie $\text{VO}_{2\text{max}}$. Pochłanianie tlenu w czasie wysiłku na cykloergometrze monitorowano metodą kalorymetrii pośredniej przy współczynniku oddechowym ($\text{RER} = \text{VCO}_2/\text{VO}_2$) wynoszącym 0,7–0,75. Do monitorowania wysiłku w trakcie testu używano spirometru CPFS/DTM USB z komputerowym programem analizy danych Breeze Siute 6.2 ATS/ERS z opcją VO 2000 (Medical Graphics Corp., St. Paul, MN, USA).

Przed wykonaniem testu wysiłkowego, bezpośrednio po jego zakończeniu oraz 6 godzin po jego wykonaniu pobierano krew w celu oznaczenia wskaźników stresu oksydacyjnego. Oznaczano całkowitą zdolność antyoksydacyjną TAS oraz stężenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS), które było wskaźnikiem peroksydacji lipidów. Wyliczano również przyrost wskaźnika peroksydacji lipidów bezpośrednio po wysiłku oraz po 6 godzinach po zakończeniu w zależności od fenotypu otyłości.

Uzyskane wyniki badań poddane analizie statystycznej wykazały, że najczęściej występującym fenotypem otyłości w losowo wybranej grupie kobiet pomenopauzalnych aglomeracji wrocławskiej jest otyłość z zaburzeniami metabolicznymi OZZM (63,4%). Kobiety z fenotypem otyłości metabolicznej z prawidłową masą ciała OMPMC stanowiły około 10,1% badanej grupy. Natomiast fenotyp OBZM stanowił najmniej liczną grupę (4,6%) w homogennej losowo dobranej populacji kobiet pomenopauzalnych, a jedynie 21,9% kobiet wykazywało prawidłowy indeks masy ciała BMI oraz obwód talii. Najwyższe wartości wybranych antropometrycznych i biochemicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia związane były ze zwiększonym depozytem tłuszczu brzuszego, a zatem ich kumulacja wystąpiła w fenotypach OZZM oraz OMPMC.

Wyniki moich badań potwierdzają wysoką zgodność oznaczania obwodu talii jako wskaźnika oceny zagrożenia zaburzeniami metabolicznymi u kobiet z należną oraz nadmierną masą ciała, z kosztowną i zaawansowaną technicznie metodą oznaczania składu ciała DEXA. Ma to niezwykle istotne znaczenie praktyczne, pozwala bowiem na prostą identyfikację, zwłaszcza w grupie kobiet zagrożonych zaburzeniami metabolicznymi mimo prawidłowej masy ciała.

Fenotyp otyłości miał wpływ na wartość całkowitej aktywności antyoksydacyjnej surowicy (TAS) oraz poziom stresu oksydacyjnego wyrażony stężeniem TBARS, zarówno w warunkach podstawowych, jak i po standaryzowanym teście wysiłkowym. Najniższe wartości TAS i najwyższe TBARS w warunkach podstawowych oraz najwyższe wartości powysiłkowego stężenia TBARS, statystycznie istotne w porównaniu z grupą kobiet nieotyłych, stwierdziłam w fenotypie otyłości z zaburzeniami metabolicznymi. TAS grupy kontrolnej wyrażona

jako stężenie kwasu moczowego będącego naturalnym antyoksydantem surowicy wynosiła $1,94 \pm 0,13$ mmol/dm³, podczas gdy TAS dla grupy OZZM miała wartość $1,89 \pm 0,21$ mmol/dm³ i była istotnie niższa przy $p < 0,028$. Przyrost peroksydacji lipidów mierzony bezpośrednio po wysiłku zależał także od fenotypu otyłości: najwyższy związany był z otyłością z zaburzeniami metabolicznymi OZZM i wynosił $10,2 \pm 0,8$ %. Przyrost ten dla grupy kontrolnej wyniósł $5,8 \pm 1,3$ % i był znacząco niższy ($p < 0,002$). Natomiast 6 godzin po wysiłku najwyższy przyrost peroksydacji lipidów stwierdziłam u kobiet z fenotypem otyłości metabolicznej przy prawidłowej masie ciała ($5,8 \pm 1,8\%$); różnica była statystycznie istotna w porównaniu z kobietami nieotyłymi ($p < 0,04$). Przyrost wskaźnika peroksydacji lipidów bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku związany był istotnie z wybranymi antropometrycznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia dla fenotypu otyłości z zaburzeniami metabolicznymi (OZZM) oraz w mniejszym stopniu z OBZM.

Wykonane w mojej pracy badania genetyczne wykazały, że częstość występowania polimorfizmu genu receptora ADRB3 nie zależy od fenotypu otyłości badanych kobiet pomenopauzalnych. Polimorfizm receptora β_3 -adrenergicznego nie miał również wpływu na poziom wskaźników peroksydacji lipidów przed i po jednorazowym standaryzowanym wysiłku fizycznym ani na czynniki ryzyka chorób układu krążenia u pomenopauzalnych kobiet.

W podsumowaniu można zatem wysunąć następujące wnioski:

1. Populacja kobiet pomenopauzalnych aglomeracji wrocławskiej charakteryzuje się wysoką częstością występowania nadwagi i otyłości (78%) i nie różni się pod tym względem od populacji krajów wysoko rozwiniętych.

Około 74% badanych kobiet reprezentuje fenotypy otyłości z zaburzeniami metabolicznymi, tj. otyłość z zaburzeniami metabolicznymi (63,4%) oraz otyłość metaboliczną przy prawidłowej masie ciała (10,1%), które charakteryzują się podwyższonym depozytem tłuszczu brzuszego istotnie zwiększającym ryzyko rozwoju chorób układu krążenia.

2. Fenotyp otyłości ma istotny wpływ na występowanie czynników ryzyka chorób układu krążenia.

Najwyższe wartości wybranych antropometrycznych i biochemicznych czynników ryzyka chorób układu krążenia związane były ze zwiększonym depozytem tłuszczu brzuszego. Ich kumulację wykazałam w fenotypie otyłości z zaburzeniami metabolicznymi oraz otyłości metabolicznej przy prawidłowej masie ciała.

3a. Fenotyp otyłości u kobiet pomenopauzalnych determinuje wydajność obrony antyoksydacyjnej oraz wielkość powysiłkowego stresu oksydacyjnego.

Wydajność obrony antyoksydacyjnej otyłych kobiet pomenopauzalnych istotnie zależy od fenotypu otyłości i jest najniższa u kobiet z otyłością z zaburzeniami metabolicznym i otyłością metaboliczną przy prawidłowej masie ciała.

Fenotyp otyłości ma również wpływ na poziom stresu oksydacyjnego w warunkach podstawowych oraz na wielkość przyrostu wskaźnika peroksydacji lipidów, wywołanego jednorazowym standaryzowanym wysiłkiem fizycznym o umiarkowanej intensywności.

3b. Fenotyp otyłości ma wpływ na współzależność powysiłkowego przyrostu poziomu stresu oksydacyjnego z wybranymi antropometrycznymi oraz metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia u kobiet pomenopauzalnych.

Przyrost wskaźnika peroksydacji lipidów bezpośrednio po standaryzowanym wysiłku fizycznym związany jest istotnie z wybranymi antropometrycznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia dla fenotypu otyłości z zaburzeniami metabolicznymi (obwodem talii, całkowitą zawartością tkanki tłuszczowej, depozytem androidalnym tłuszczu, ciśnieniem rozkurczowym, stężeniem frakcji HDL-cholesterolu, triacylogliceroli, glukozy na czczo, insuliny na czczo, wskaźnika insulinooporności HOMA).

Fenotypowi otyłości z zaburzeniami metabolicznymi towarzyszy zatem zwiększony powysiłkowy stres oksydacyjny przy jednocześnie niskiej aktywności antyoksydacyjnej surowicy i nasilonym stresie oksydacyjnym w warunkach podstawowych. Kobiety pomenopauzalne reprezentujące fenotyp otyłości z zaburzeniami metabolicznymi są bardziej narażone na szkodliwe działanie reaktywnych form tlenu, generowanych w trakcie wysiłku fizycznego.

4. Fenotyp otyłości u kobiet pomenopauzalnych nie jest związany z genotypem receptora β_3 -adrenergicznego.

5a. Polimorfizm genu receptora β_3 -adrenergicznego nie ma wpływu na wskaźniki stresu oksydacyjnego po standaryzowanym wysiłku fizycznym u otyłych kobiet pomenopauzalnych.

5b. Polimorfizm genu receptora β_3 -adrenergicznego nie wpływa na antropometryczne i metaboliczne czynniki ryzyka chorób układu krążenia u pomenopauzalnych kobiet.

Z analizy piśmiennictwa wynika, że niniejsza praca jest jedną z nielicznych, w której oceniono częstość występowania wydzielonych fenotypów otyłości w homogennej grupie kobiet pomenopauzalnych. W dostępnej literaturze nie znalazłam doniesień oceniających wpływ jednorazowego standaryzowanego wysiłku fizycznego na wskaźniki stresu oksydacyjnego w zależności od fenotypu otyłości u kobiet pomenopauzalnych.

Brak również prac omawiających związki polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego z powysiłkowym stresem oksydacyjnym oraz zależności między tym polimorfizmem a zdolnością antyoksydacyjną w warunkach podstawowych.

Istotnym wnioskiem praktycznym z mojej pracy jest potwierdzenie przydatności oznaczania obwodu talii do oceny zagrożenia zaburzeniami metabolicznymi u pomenopauzalnych kobiet z należną oraz nadmierną masą ciała. Wynik badania ma niezwykle istotne znaczenie praktyczne, pozwalające na prostą identyfikację pomenopauzalnych kobiet zagrożonych zaburzeniami metabolicznymi mających prawidłową masę ciała.

Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę kontynuacji badań w celu oceny odległych efektów wpływu regularnego wysiłku fizycznego na badane parametry stresu oksydacyjnego i równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej w aspekcie fenotypów otyłości u kobiet pomenopauzalnych. Dałoby to także możliwość potwierdzenia znaczenia klinicznego moich obserwacji dotyczących wpływu jednorazowego 30-minutowego wysiłku fizycznego o umiarkowanej intensywności w aspekcie czynników ryzyka chorób układu krążenia oraz fenotypów otyłości.

SUMMARY

Effect of standardized physical effort on oxidative stress in postmenopausal women in the aspects of obesity phenotype and β_3 -adrenergic receptor gene polymorphism

Obesity in postmenopausal women is a serious socio-medical problem. Its etiology is not fully understood, but it is emphasized that genetic, endocrinological, and environmental factors play important roles in the development of obesity. The postmenopausal period is associated with many disorders characteristic of advanced age and changes in hormonal status. During menopause the body's fat tissue is redistributed, which results in an increase in android deposit and decrease in gynoid deposit. This leads to abdominal obesity accompanied by an increased risk of metabolic disorders. Therefore substantial increases in the incidence of diabetes type 2, cardiovascular diseases, and hormone-dependent neoplasms can be observed. Obesity and metabolic disorders as well as the postmenopausal period are also associated with changes in prooxidant-antioxidant status. It had been found that polymorphisms and mutations in approximately 130 genes the products of which are involved in the regulation of body mass may predispose to obesity. The adrenergic receptors are of interest in the development of obesity as they are involved in the stimulation of thermogenesis and activation of lipolysis in fat tissue. The β_3 -adrenergic receptor plays an important role in the control of energy expenditure, and its overexpression has been found especially in visceral fat tissue. However, the impact of polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene on the prevalence of obesity and the increased risk of metabolic disorders remains controversial.

The prevention of obesity and associated disorders is mostly based on modification of eating habits and physical exercise suited to personal capabilities which increases the regular physical effort in daily activities. Physical effort undertaken by older individuals unaccustomed to it may be an additional factor enhancing the production of reactive oxygen species, responsible for oxidative stress. It has been demonstrated in numerous studies that the enhancement of oxidative stress in obese people is linked with the intensity of physical effort and its irregularity. I have not found in the literature any information on relationships between systemic antioxidant activity or oxidative stress level and polymorphism of β_3 -adrenergic receptor gene. The lack of advantageous effects of behavioral therapies to reduce body weight which has been reported for some obese individuals may be associated with the particular obesity phenotype. It becomes more evident that there is an obesity phenotype without metabolic disorders and

the phenotype called “metabolic obesity” accompanied by a proper body mass index (BMI).

There is a lack of data in the literature concerning the frequencies of prevalence of the three distinct obesity phenotypes among postmenopausal women untreated by hormonal replacement therapy in a random homogeneous group. I found no reports on the connection between *ADRB3* gene and obesity phenotypes in postmenopausal women. The aim of this study is to answer the following questions:

1. What is the prevalence of the different obesity phenotypes in a group of postmenopausal women?
2. Does the obesity phenotype of postmenopausal women affect cardiovascular disease risk factors?
3. Does the obesity phenotype of postmenopausal women affect the level of oxidative stress markers before and after standardized physical effort and are oxidative stress markers related to cardiovascular disease risk factors?
4. Does the frequency of polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene depend on the obesity phenotype?
5. Does polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene affect the level of lipid peroxidation markers before and after standardized effort and cardiovascular disease risk factors?

The study was carried out on 306 postmenopausal women aged 50–60 years chosen at random from a group of 4000 women of the Wroclaw city population. All the subjects gave their informed consent in writing. Personal details of the women were provided by the Municipal Council of Wroclaw. One thousand seven hundred thirty-one women came forward to participate in the study. Individuals were qualified for the study on the basis of the appearance of the last period, which took place 12 months before. After an interview and medical record check, most of them were excluded from this study because of a history of diabetes, cardiovascular or cerebrovascular disease, hepatic or renal disease, smoking, hypertension, hormone replacement therapy, ovariectomy, or hysterectomy.

The complete physical examinations included an endurance test, measurement of oxidative stress markers, hormonal characteristics, lipid and glucose metabolism characteristics, and blood pressure. Furthermore, dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) was used to determine the percentage of body fat and android and gynoid deposits. To assess polymorphism of the *ADRB3* gene, whole genomic DNA was isolated from blood leukocytes and *ADRB3* genotyping was performed by polymerase chain reaction (PCR) and minisequencing. The 30-minute endurance test was performed using a Corival V2 cycloergometer (Lode BV, NL). Each subject cycled at 50–55 rpm with such a workload as to reach an oxygen consumption (VO_2) level of 50% $\text{VO}_{2\text{max}}$ and a respiratory exchange ratio ($\text{RER} = \text{VCO}_2/\text{VO}_2$) of 0.7–0.75. Individual $\text{VO}_{2\text{max}}$ during the endurance test

was monitored using the Breeze Suite 6.2 ATS/ERS Database with the VO 2000 option (MedGraphics Corp., USA). VO_2 during exercise was measured by a CPFS/DTM USB spirometer by means of indirect calorimetry. Blood for analysis was collected before, directly after, and 6 h after the physical effort.

Total antioxidant activity of serum was measured in a fasting condition before the physical effort. The levels of lipid peroxidation in plasma, expressed as the concentration of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), were measured before, directly after, and 6 h after the physical effort. The obtained results were subjected to statistical analysis.

The results showed that the most frequent (63.4%) obesity phenotype found in the randomly selected group of postmenopausal women of Wrocław was obesity accompanied with metabolic disorders (OZZM). Women with the obesity phenotype with proper body mass but with metabolic disorders (OMPMC) constituted 10.1% of the tested population. The obesity phenotype without metabolic disorders was the least frequent (4.6%). Only 21.9% of the women exhibited proper BMI and waist circumference. The highest values of anthropometric and biochemical risk factors of cardiovascular disease were associated with increased visceral fat deposit, so their accumulation was observed in the OZZM and OMPMC phenotypes.

The results of this study demonstrated that waist circumference may be a useful marker for predicting the development of metabolic disorders in women with proper and excessive body mass, as the results of this simple method and the very expensive and advanced DEXA technique coincided. This finding seems to have a significant practical significance as it makes a simple identification possible, especially in the group of women at risk of metabolic disorders despite their proper body mass.

Obesity phenotype influenced the total antioxidant activity of serum and the level of oxidative stress (TBARS) in basal conditions as well as after standardized physical effort. The lowest TAS values and the highest TBARS concentrations in basal conditions were found in the OZZM phenotype. These values were statistically significant when compared with a control group of women with normal weight. TAS of the control group, expressed as the concentration of uric acid, which is the natural serum antioxidant, was 1.94 ± 0.13 mM, whereas TAS of the OZZM group was 1.89 ± 0.21 mM ($p < 0.028$). The increase in lipid peroxidation measured immediately after the endurance test (ΔTBARS) was also dependent on the obesity phenotype. The highest ΔTBARS , $10.2 \pm 0.8\%$, was found in the OZZM phenotype. This increase for the control group was $5.8 \pm 1.3\%$ and was significantly lower ($p < 0.002$). The highest ΔTBARS 6 h after the endurance test was found for the OMPMC phenotype ($5.8 \pm 1.8\%$). This value was higher when compared with the non-obese control group ($p < 0.04$). ΔTBARS measured immediately after the endurance test correlated with some anthropometric and

biochemical cardiovascular disease risk factors in the group with the OZZM phenotype and, to a lesser extent, OBZM phenotype.

The genetic investigations performed in this study showed that the frequency of β_3 -adrenergic receptor polymorphism was not associated with obesity phenotype of the postmenopausal women. Polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene did not influence the level of lipid peroxidation markers before or after the endurance test. The cardiovascular risk factors were also independent of β_3 -adrenergic receptor gene polymorphism in the postmenopausal women.

The following conclusions can be drawn:

1. The population of postmenopausal women of Wroclaw is characterized by a high prevalence of obesity, reaching 78%, which is not different from that of women in other highly development countries. It is alarming that almost 74% of the women had obesity phenotypes associated with metabolic disorders (OZZM and OMPMC). These phenotypes are characterized by increased deposit of visceral fat, which significantly enhances the risk of cardiovascular disease development.
2. Obesity phenotype has a significant impact on the appearance of risk factors of cardiovascular disease development. The highest values for the anthropometric and biochemical cardiovascular disease risk factors were associated with increased visceral fat deposit. The largest accumulation of these risk factors was found in the OZZM and OMPMC phenotypes.
3. The obesity phenotype of postmenopausal women influences the capacity of systemic antioxidant defense, expressed as the antioxidant activity of serum (TAS) and the level of oxidative stress in basal conditions. The increase in lipid peroxidation induced by a single endurance test of moderate intensity is also dependent on obesity phenotype. Postmenopausal women with the OZZM and OMPMC phenotypes possess the weakest antioxidant defense.

The increase in lipid peroxidation marker measured immediately after the standardized physical test significantly correlated with some anthropometric and biochemical cardiovascular disease risk factors for the OZZM phenotype, such as waist circumference, total body fat content, android fat deposit, diastolic blood pressure, HDL-cholesterol and triglyceride concentrations, fasting glucose and insulin concentrations, and the HOMA insulin sensitivity index.

4. The frequency of *ADRB3* gene polymorphism has no impact on the obesity phenotype of the postmenopausal women. There are no differences between genotypes of *ADRB3* gene in the values of the anthropometric and biochemical cardiovascular disease risk factors.
5. Polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene does not affect the level of lipid peroxidation marker in basal condition or after a single standa-

rdized physical test. The appearance of cardiovascular disease risk factors is also independent of polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene.

This is one of the few studies on the frequency of the different obesity phenotypes in a homogeneous group of postmenopausal women. I have not found any articles describing the effect of a single physical effort on oxidative stress markers in relation to obesity phenotype in postmenopausal women in the literature. I also have not found reports on a connection between polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene and oxidative stress induced by physical effort or on the relationship between this polymorphism and antioxidant defense in basal conditions.

An important practical conclusion of this study is the confirmation that measurement of waist circumference is a useful method to estimate the risk of metabolic disease development in postmenopausal women possessing proper and excessive body mass. This finding is important as it allows a simple identification of postmenopausal women with proper body mass who are at risk of metabolic disease development.

These results suggest that this type of study should be continued in order to assess the late effects of the impact of regular physical exercise on oxidative stress parameters in relation to obesity phenotype in postmenopausal women and to explain the clinical significance of these results.