



Wysiłek fizyczny w warunkach normoksji i hipoksji normobarycznej u pacjentów z cukrzycą typu 1

Artykuł jest tłumaczeniem z: Paula Nowocień i wsp. *Training under normoxia and normobaric hypoxia in patients with type 1 diabetes*. Endokrynol. Pol. 2023; 74(4). doi: 10.5603/ep.99346. Należy cytować wersję pierwotną

Paula Nowocień¹, Dominika Rokicka¹, Marta Wróbel¹, Artur Gołaś², Sonia Rokicka³, Dorota Stołtyn¹, Dariusz Kajdaniuk⁴, Bogdan Marek⁴, Krzysztof Strojek¹

¹Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometaabolicznych, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze

²Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze

³Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

⁴Katedra Teorii i Praktyki Sportu, Akademia Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach, Katowice

Streszczenie

Wysiłek fizyczny jest — obok insuliny — niezwykle istotnym elementem terapii pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1DM). Korzyści płynące z aktywności fizycznej u chorych z T1DM to m.in. wzrost wrażliwości na insulinę, obniżenie stężenia glukozy we krwi, redukcja tkanki tłuszczowej, poprawa czynności układu krążenia oraz wydolności fizycznej. Istotnym problemem w okresie okołowysiłkowym u pacjenta leczonego insuliną jest hipoglikemia. Kluczowe znaczenie w redukcji ryzyka hipoglikemii ma odpowiednie przygotowanie do wysiłku fizycznego. Ważny aspekt stanowi dobór rodzaju treningu i wiedza pacjenta na temat jego wpływu na glikemię.

Coraz bardziej popularny staje się wysiłek fizyczny prowadzony w warunkach hipoksji normobarycznej w specjalnie do tego przygotowanych pomieszczeniach, dostępnych również komercyjnie. Powietrze składa się wówczas z mieszanki tlenu w stężeniu 15,4% oraz azotu w stężeniu 84,5%, co odpowiada warunkom panującym na wysokości około 2500 m n.p.m. Hipoksja indukuje wytwarzanie czynnika transkrypcyjnego indukowanego hipoksją (HIF-1) który jest regulatorem ekspresji ponad 100 genów. Moduluje on kluczowe szlaki metaboliczne, aby zoptymalizować wykorzystanie glukozy przez wzrost wrażliwości komórek na insulinę, sprawniejszy wychwyt glukozy z krwi oraz aktywujący wpływ na enzymy glikolityczne. Czynniki HIF-1 działa korzystnie również na m.in. parametry lipidowe, śródbłonek naczyniowy oraz wydolność organizmu mierzoną za pomocą oceny maksymalnego poboru tlenu (VO_{2max}).

Celem niniejszej pracy jest przegląd i podsumowanie najnowszych publikacji dotyczących wpływu wysiłku fizycznego prowadzonego w warunkach normoksji i hipoksji normobarycznej na wyrównanie metaboliczne i wydolność fizyczną u pacjentów z T1DM.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1; wysiłek fizyczny; hipoksja; trening oporowy; wysiłek tlenowy

Wstęp

Cukrzyca typu 1 (T1DM, *type 1 diabetes mellitus*) to przewlekła choroba autoimmunologiczna będąca wynikiem nieodwracalnego zniszczenia komórek beta trzustki wytwarzających insulinę, co skutkuje jej bezwzględnym niedoborem i koniecznością dożywotniego stosowania egzogennej insuliny [1].

Możliwość zapobiegania oraz zahamowania utraty komórek beta, jak również identyfikacja czynników genetycznych i środowiskowych wywołujących T1DM, pozostają celem intensywnej badań naukowych. Częstość występowania T1DM na świecie w 2021 r. oszacowano na 8,42 mln, a z każdym rokiem obserwuje się tendencję wzrostową zachorowań. Przewidywana częstość występowania T1DM w 2040 r. wynosi

13,5–17,4 mln osób, co stanowi dwukrotność obecnej liczby chorych [2]

Kontrola glikemii u pacjentów z cukrzycą jest konieczna, aby zapobiec rozwojowi późnych powikłań zarówno mikroangiopatycznych pod postacią nefropatii, retinopatii i neuropatii, jak i makroangiopatycznych, będących klinicznymi manifestacjami miażdżycy, takimi jak zawał serca czy udar mózgu [3]. Oprócz intensywnej insulinoterapii szczególne znaczenie w prawidłowej terapii chorych na T1DM ma postępowanie behawioralne, na które składa się właściwy sposób odżywiania oraz aktywność fizyczna. Regularne podejmowanie odpowiednio dobranego wysiłku fizycznego poprawia wrażliwość na insulinę i wyrównanie glikemii oraz zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań, w tym dotyczących układu sercowo-naczyniowego [4].



Paula Nowocień, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometaabolicznych, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Poniatowskiego 15, 40-055 Katowice; e-mail: paula.nowocien@protonmail.com

Istnieją dane na temat korzyści zdrowotnych dla pacjentów z T1DM płynących z treningu prowadzonego w warunkach hipoksji normobarycznej [5]. Hipoksja prowadzi do wytwarzania czynnika transkrypcyjnego indukowanego hipoksją (HIF-1, *hypoxia inducible factor 1*), który jest regulatorem ekspresji ponad 100 genów. HIF-1 poprawia funkcję tkanek przy niskiej dostępności tlenu m.in. poprzez zwiększoną ekspresję transporterów glukozy i enzymów glikolitycznych oraz wykazuje korzystny wpływ na adaptację mięśni szkieletowych do treningu wytrzymałościowego.

Celem niniejszej pracy jest przegląd i podsumowanie najnowszych publikacji dotyczących wpływu wysiłku fizycznego prowadzonego w warunkach normoksji i hipoksji normobarycznej na kontrolę glikemii u pacjentów z T1DM.

Rola wysiłku fizycznego w cukrzycy typu 1

Wysiłek fizyczny to jeden z podstawowych elementów postępowania terapeutycznego u chorych na T1DM i cukrzycę typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*), niezależnie od wieku. Przez wiele lat rekomendowany dla chorych na cukrzycę był jedynie wysiłek tlenowy. Prace naukowe opublikowane w ostatnich latach przyczyniły się do poszerzenia wiedzy na temat wysiłku fizycznego, w tym oporowego, u chorych na T1DM. Najnowsze zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego rekomendują dla większości osób dorosłych z cukrzycą zarówno wysiłek tlenowy, jak i oporowy. Zalecają one co najmniej 150 minut aktywności aerobowej o umiarkowanej lub dużej intensywności tygodniowo, przez co najmniej 3 dni w tygodniu, z zachowaniem maksymalnie 2 dni przerwy pomiędzy treningami, aby nie utracić wypracowanej wysiłkiem większej wrażliwości na insulinę. Ponadto chorzy powinni wykonywać 2–3 sesje ćwiczeń oporowych tygodniowo z co najmniej 1-dniową przerwą [6].

Korzyści płynące z aktywności fizycznej u chorych z T1DM to m.in. wzrost wrażliwości na insulinę, obniżenie stężenia glukozy we krwi, redukcja tkanki tłuszczowej, poprawa czynności układu krążenia oraz wydolności fizycznej. Wysiłek fizyczny nawet o niskiej intensywności oraz krótkim czasie trwania ma właściwości przeciwzapalne i wywiera protekcyjny wpływ na proces niszczenia komórek beta [7]. Może on w ten sposób przedłużyć remisję T1DM, czyli początkowy okres choroby charakteryzujący się zmniejszonym zapotrzebowaniem na egzogenną insulinę [8, 9].

Podczas wysiłku proporcjonalnie do wzrostu obciążenia wzrasta zużycie tlenu aż do momentu osiągnięcia stabilnego poziomu, którego nie można zwiększyć poprzez wzrost obciążenia. Wartość ta okre-

ślana jest jako maksymalna zdolność do poboru tlenu (VO_{2max} , *maximum oxygen consumption*) i uznawana za najlepszy miernik wydolności fizycznej pacjenta. Podczas 2–3-miesięcznych sesji treningowych wartość VO_{2max} może zwiększyć się nawet o 15%. Przyrost ten jest większy u nieuprawiających regularnie sportu, a maksymalną wartość osiągają osoby w wieku 20–29 lat. W tej grupie wiekowej przeciętne wartości VO_{2max} wynoszą 34–42 ml/kg mc./min u mężczyzn i 31–37 ml/kg mc./min u kobiet. Wartość VO_{2max} zmniejsza się wraz z wiekiem, np. wśród osób w przedziale wiekowym 30–39 lat wynosi odpowiednio 31–38 ml/kg mc./min dla mężczyzn i 28–33 ml/kg mc./min dla kobiet [10].

Dobierając rodzaj i intensywność ćwiczeń należy oszacować ryzyko wystąpienia hiper- oraz hipoglikemii. Wyrzut katecholamin, który następuje podczas intensywnych ćwiczeń $> 85\% VO_{2max}$, może zwiększać produkcję glukozy w wątrobie i przez to powodować hiperglikemię powysiłkową. Z kolei wysiłek o umiarkowanej intensywności, ok. 40–60% VO_{2max} wiąże się z większym ryzykiem hipoglikemii, szczególnie jeśli pacjent nie podejmie właściwych działań profilaktycznych, aby jej zapobiec.

Regularny trening niesie ze sobą wiele korzyści nie tylko dla gospodarki węglowodanowej. Może przyczynić się m.in. do redukcji masy ciała, stężenia triglicerydów (TG, *triglycerides*), cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) [4]. Wykazano, że zwiększenie wydolności fizycznej w wyniku treningu wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju dyslipidemii, choroby wieńcowej i udaru mózgu [11]. U aktywnych fizycznie pacjentów z T1DM rzadziej rozwija się retinopatia i mikroalbuminuria w porównaniu z osobami nieaktywnymi fizycznie [12].

Jaki typ wysiłku jest najbardziej korzystny dla pacjentów z T1DM?

Trening aerobowy (tlenowy)

Trening aerobowy (AT, *aerobic training*) obejmuje powtarzające się i ciągłe ruchy dużych grup mięśni o co najmniej umiarkowanej intensywności (RPE, *rating perceived exertion*) w przedziale 4–6 [13]. Zaliczają się do niego takie aktywności, jak: spacer, jazda na rowerze, jogging i pływanie prowadzone w formie umiarkowanej intensywności. Wśród osób z T1DM ten rodzaj treningu wiąże się ze wzrostem siły mięśniowej, poprawą mobilności, równowagi i wytrzymałości oraz zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę [14].

Długotrwały wysiłek fizyczny o umiarkowanej intensywności (RPE w przedziale 4–6) prowadzi do aktywacji lipolizy, glikogenolizy i glukoneogenezy, co powoduje wzrost podaży substratów do fosforylacji oksy-

dacyjnej w kurczących się mięśniach, a w efekcie ich zużycia i nasilonego ryzyka hipoglikemii powysiłkowej [15]. W dniu następującym po tego rodzaju aktywności fizycznej dochodzi do osłabienia działania hormonów kontrregulacyjnych, takich jak adrenalina i glukagon, co stanowi dodatkowy czynnik ryzyka wystąpienia hipoglikemii [16]. Ćwiczenia aerobowe zwiększają liczbę i poprawiają funkcję receptorów insulinowych w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej oraz zwiększają ogólną liczbę komórkowych transporterów glukozy (GLUT, *glucose transporter*), co prowadzi do poprawy wychwytu glukozy i odpowiednio szybszego spadku jej stężenia we krwi podczas wysiłku [17]. AT fizycznie poprawia funkcję śródbłonna naczyniowego u pacjentów z długotrwałą T1DM, a zatem narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia angiopatii cukrzycowej. AT może również skutkować redukcją stężenia TG, LDL-C oraz zmniejszeniem obwodu talii i masy ciała [18].

AT prowadzi do zwiększenia gęstości mitochondriów w mięśniach szkieletowych, poprawy podatności i reaktywności naczyń krwionośnych, pojemności minutowej serca oraz czynności płuc [19, 20]. W populacji osób zdrowych podczas treningu aerobowego dochodzi do zmniejszenia uwalniania insuliny, natomiast wydzielanie glukagonu wzrasta, co powoduje względnie stabilną glikemię [21]. U chorych na T1DM podczas aktywności fizycznej stężenie egzogennej insuliny we krwi nie podlega fizjologicznej regulacji, jaka występuje u osób zdrowych, co naraża pacjentów na wystąpienie hipoglikemii. Dodatkowo stężenie glukozy we krwi chorego w dużej mierze zależy od czasu, jaki upłynął od iniekcji, ilości oraz rodzaju podanej insuliny oraz wielkości posiłku [22]. Co więcej, wątroba wytwarza mniej glukozy u osób z T1DM w trakcie wysiłku fizycznego, ze względu na wyższe stężenie insuliny krążącej we krwi, która blokuje glukoneogenezę wątrobową [23]. Z tego powodu podczas przeprowadzania treningów wśród osób z T1DM niezwykle istotna jest ich edukacja na temat liczby spożywanych węglowodanów przed i okółotreningowo oraz odpowiednia modyfikacja dawek insuliny (patrz niżej). Przy AT, szczególnie jeśli nie był on zaplanowany (pacjent m.in. nie zmniejszył dawki insuliny) spadek glukozy występuje częściej i łatwiej niż przy RT i wymusza na pacjencie spożycie dodatkowych węglowodanów co tym samym może nie przełożyć się na poprawę wyrównania i ewentualną redukcję masy ciała.

Trening oporowy (beztlenowy)

Trening oporowy (RT) składa się z ćwiczeń, podczas których aktywowane są określone mięśnie szkieletowe wskutek działania dużej siły generowanej przez opór zewnętrzny np. podczas podnoszenia ciężarów,

używania elastycznych taśm oporowych oraz maszyn do ćwiczeń [24].

Regularnie wykonywany RT prowadzi do zwiększenia siły mięśniowej oraz wzrostu masy mięśniowej, dzięki czemu możliwy jest wychwyty większej ilości glukozy z krążenia i tym samym poprawa wyrównania glikemii [25].

RT wiąże się również ze zwiększeniem stężenia adiponektyny, co przekłada się na poprawę insulinowrażliwości. Ćwiczenia oporowe zapewniają większą stabilność glikemii niż wykonywane w sposób ciągły ćwiczenia aerobowe o umiarkowanej intensywności. Wysiłek oporowy powoduje mniejszy początkowy spadek stężenia glukozy we krwi podczas treningu, ale wiąże się z bardziej długotrwałym obniżeniem glikemii powysiłkowej niż ćwiczenia aerobowe. Z tego powodu nie dziwi poprawa wyrównania glikemii i mniejsze zapotrzebowanie na insulinę również przy tej formie treningu. W niektórych badaniach zaobserwowano poprawę kontroli glikemii u osób z T1DM właśnie przy wysiłku oporowym w przeciwieństwie do AT [26, 27]. Mogło to wynikać z faktu, że spora część badań dotyczyła RT prowadzonego w połączeniu z AT oraz z czasu trwania RT. Wykazano, że dłuższy okres treningowy (np. 32 tygodnie) przekłada się na zwiększenie masy mięśni, co tym samym prowadzi do redukcji stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c} , *glycosylated hemoglobin*) [28]. Wyniki ostatnio przeprowadzonej metaanalizy 5 badań oceniających wpływ wysiłku oporowego u pacjentów z T1DM potwierdziły jego korzystny obniżający wpływ na glikemię pod postacią redukcji stężenia HbA_{1c} [29]. Odpowiednio prowadzony RT poprawia wydolność organizmu ocenianą przyrostem VO_{2max} bez zwiększenia wartości tętna maksymalnego (HR_{max} , *maximum heart rate*), co sugeruje jego korzystny wpływ na układu sercowo-oddechowy [30].

Połączenie treningu oporowego z tlenowym

Połączenie RT z AT w jednej sesji treningowej pozwala uzyskać najkorzystniejsze efekty. Istotna jest kolejność wykonywanych ćwiczeń u pacjentów z cukrzycą — RT przed ćwiczeniami aerobowymi zapewnia bardziej stabilny profil glikemii, a w konsekwencji mniejszą tendencją do hipoglikemii podczas wysiłku tlenowego i tym samym mniejszą konieczność spożywania węglowodanów. W celu uzyskania stabilnej glikemii zaleca się rozpoczynanie treningu od ćwiczeń oporowych, a następnie przejście do AT [31].

Taka sekwencja ćwiczeń skutkuje nie tylko stabilnym przebiegiem glikemii, ale również skróceniem czasu trwania oraz nasilenia hipoglikemii w okresie 12-godzin po treningu [32].

Trening ekscentryczny

Trening ekscentryczny przyczynia się do wzrostu siły i wytrzymałości mięśni, a także poprawia tolerancję glukozy w sposób porównywalny z ćwiczeniami koncentrycznymi [33]. Ruchy ekscentryczne zachodzą, kiedy obciążony mięsień się wydłuża, wówczas przyczepy mięśni oddalają się od siebie. Przykładem może być praca mięśni prostowników uda podczas schodzenia w dół w czasie wykonywania przysiadu, bieg z górki oraz praca podczas opuszczania się na drążku. W przeciwieństwie do marszu pod górę, który jest koncentrycznym ćwiczeniem wytrzymałościowym, marsz w dół powoduje mniejsze obciążenie układu sercowo-naczyniowego, ale stosunkowo duże obciążenie jednostek kurczliwych mięśni, dzięki temu marsz w dół może być wartościową metodą treningową dla pacjentów z cukrzycą i małą sprawnością fizyczną [34, 35].

Wykazano, że ćwiczenia, w których przeważa ruch ekscentryczny, powodują mikrouszkodzenia mięśni, które mogą przyczynić się do poprawy tolerancji glukozy u osób bez cukrzycy. Możliwe, że ma to związek z przyspieszeniem odnowy włókien mięśniowych po wysiłku ekscentrycznym. Cykl życia komórek mięśni szkieletowych jest krótki, nieustannie dochodzi do ich obumierania i regeneracji. Włókna mięśniowe na wcześniejszym etapie rozwoju zapewniają lepszą przepuszczalność glukozy przez sarkolemmę, co powoduje jej szybszy wychwyt przez mięśnie [36]. Ten rodzaj wysiłku może prowadzić również do poprawy wrażliwości na insulinę, przyspieszenia metabolizmu TG, zmniejszenia stanu zapalnego niskiego stopnia (*low grade inflammation*) oraz redukcji masy ciała [37].

Niewiele jest publikacji dotyczących wpływu ćwiczeń ekscentrycznych u pacjentów z T1DM. Można przypuszczać, że skoro u osób zdrowych parametry wyrównania glikemii ulegają poprawie, to wpływ treningu ekscentrycznego w grupie chorych na T1DM może być również korzystny.

Hipoglikemia

Hipoglikemia, czyli obniżenie stężenia glukozy we krwi poniżej 70 mg/dl, u trenujących osób z T1DM jest częstym zjawiskiem [38]. Na podstawie badań ankietowych prowadzonych wśród chorych na T1DM wykazano, że hipoglikemia jest najsilniejszym czynnikiem hamującym ich przed podejmowaniem regularnej aktywności fizycznej. Zarówno pacjenci, jak i lekarze muszą być świadomi, że ryzyko hipoglikemii jest zwiększone zarówno podczas wysiłku, bezpośrednio po nim oraz do 24 godzin po jego zakończeniu z powodu nasilonej wrażliwości na insulinę. Przebycie ciężkiej hipoglikemii (stanu wymagającego pomocy osoby drugiej)

w okresie ostatnich 24 godzin stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do wysiłku fizycznego [39]. Wynika to z faktu, że wykorzystane podczas ciężkiej hipoglikemii hormony kontrregulacyjne nie zadziałają z należytą siłą przy epizodzie kolejnej hipoglikemii, który wystąpi w krótkim czasie od poprzedniego.

Edukacja na temat modyfikacji insulinoterapii i diety (w tym odpowiedniego uzupełniania węglowodanów w porze okołotreningowej) w związku z wysiłkiem fizycznym ma podstawowe znaczenie, aby pacjent czuł się bezpiecznie i nie rezygnował z podejmowania aktywności fizycznej z obawy przed hipoglikemią [40]. Jeśli trening miał miejsce w godzinach popołudniowych lub wieczornych, ryzyko nocnej hipoglikemii można zminimalizować, zmniejszając o około 20% dobową dawkę insuliny bazowej oraz zmniejszając posiłkową dawkę insuliny w bolusie [41]. Niskie stężenie insuliny w połączeniu z normoglikemią lub umiarkowaną hiperglikemią wydaje się najkorzystniejsze podczas wysiłku fizycznego w grupie pacjentów z T1DM [42]. Można to osiągnąć, odpowiednio redukując dawkę insuliny przed posiłkiem, po którym ma być podejmowana aktywność fizyczna (im słabiej wytrenowany pacjent, tym większa powinna być redukcja — nawet do 75%). Dodatkowym elementem zmniejszającym ryzyko hipoglikemii jest zaplanowanie wysiłku nie wcześniej niż 1,5–2 godziny po posiłku i podaniu insuliny, tak aby podjęcie aktywności fizycznej nastąpiło po szczycie działania hormonu. Korzystne działanie ma również krótki (10 s) sprint z maksymalną intensywnością (RPE w przedziale 8–10), wykonywany przed sesją ćwiczeń o umiarkowanej intensywności, w jej trakcie lub po niej [43]. Bezpośrednio po sprincie wzrasta stężenie katecholamin oraz hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), które aktywują produkcję glukozy w wątrobie oraz hamują jej wychwyt w mięśniach szkieletowych. Ten mechanizm przyczynia się do zmniejszenia ryzyka hipoglikemii powysiłkowej [44, 45].

Wydaje się, że w aspekcie wyrównania glikemii przy niskim ryzyku hipoglikemii ćwiczenia oporowe lub ćwiczenia aerobowe o wysokiej intensywności są dobrą alternatywą dla pacjentów z T1DM [46].

Dodatkowym elementem zmniejszającym ryzyko hipoglikemii jest zastosowanie systemów ciągłego monitorowania glukozy (CGM, *continuous glucose monitoring*). Pozwalają one na lepszy wgląd w glikemię na bieżąco oraz dzięki ocenie trendu stężenia glukozy poprawiają bezpieczeństwo pacjenta w czasie treningu [47].

Wysiłek fizyczny w hipoksji

Hipoksja jest stanem, w którym tlen jest dostępny dla tkanek, organów lub całego organizmu w ilości niewy-

starczącej w stosunku do zapotrzebowania i utrzymania homeostazy. Taki stan może wystąpić zarówno z przyczyn fizjologicznych, jak i patologicznych. W warunkach wysokogórskich, po przekroczeniu 2000 m n.p.m., dochodzi do zmniejszenia wysycenia hemoglobiny tlenem przez obniżenie ciśnienia barycznego i ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi [48].

Wykorzystanie tej fizjologicznej reakcji początkowo znalazło zastosowanie głównie w treningach przeprowadzanych wśród sportowców, pilotów oraz wspinaczy górskich w celu adaptacji do wysokości oraz poprawy ich wydolności dzięki wzmożeniu procesu erythropoezy [49].

Wówczas wykorzystywano wyłącznie warunki naturalne, a treningi realizowano podczas zgrupowań, najczęściej na poziomie 1500–2500 m n.p.m.

Dostępne są dane, że przebywanie w warunkach umiarkowanej hipoksji, czyli do 2500 m n.p.m., może działać korzystnie na układ sercowo-naczyniowy, zmniejszając ryzyko zawału serca i udaru mózgu. U osób zamieszkujących rejony wysokogórskie stwierdza się niższe wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz LDL-C w porównaniu z mieszkańcami nizin [50, 51]. Korzyści dla układu sercowo-naczyniowego oraz oddechowego uzyskuje się również w warunkach sztucznie wytworzonej hipoksji w połączeniu z wysiłkiem fizycznym nie tylko w u osób zdrowych, ale także u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. Z uwagi na hamujący wpływ na apetyt m.in. na skutek zwiększania stężenia serotoniny i leptyny hipoksja w połączeniu z wysiłkiem fizycznym znajduje zastosowanie w programach leczenia otyłości [52].

W celu szerszego wykorzystania treningu w warunkach hipoksji istnieje możliwość wytworzenia jej sztucznie w normobarycznym pomieszczeniu hipoksyjnym, w którym zmianie nie ulega ciśnienie barometryczne, a zawartość tlenu w powietrzu. Powietrze składa się wówczas z mieszanki tlenu o stężeniu 15,4% oraz azotu o stężeniu 84,5%, co odpowiada warunkom około 2500 m n.p.m., jednak ciśnienie atmosferyczne pozostaje bez zmian [14]. Obecnie tego typu pomieszczenia są również dostępne komercyjnie w obiektach sportowych i siłowniach. Trening w warunkach hipoksji normobarycznej prowadzi do powstawania HIF-1 α , który jest modulatorem odpowiedzi komórkowych i ogólnoustrojowych na niedotlenienie. HIF-1 reguluje zmiany ekspresji ponad 100 różnych genów odpowiedzialnych m.in. za hipertrofię mięśni, czy stabilizację stężenia glukozy we krwi. HIF-1 α jest kluczowym regulatorem metabolizmu, erythropoezy, angiogenezy oraz apoptozy [53]. Istotnym czynnikiem warunkującym uruchomienie mechanizmów adaptacyjnych do hipoksji jest odpowiedni dobór zarówno czasu eks-

pozycji, jak i rodzaju treningu. Obecnie temat hipoksji i jej wykorzystania w medycynie budzi coraz większe zainteresowanie, brakuje jednak ścisłych wytycznych postępowania w poszczególnych jednostkach chorobowych [54].

W warunkach niedotlenienia, poprzez aktywując działanie HIF-1, dochodzi do wzrostu ekspresji czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), który jest silnym czynnikiem angiogenym. Stymuluje on proliferację i różnicowanie komórek śródbłonna, zapobiega apoptozie komórek mięśniowych i śródbłonna oraz reguluje wazodylatację. Rozregulowane mechanizmy pro- i antyangiogenne stanowią podłoże chorób immunologicznych, karcinogenezy oraz zaburzeń na tle neowaskularyzacyjnym, takich jak retinopatia i nefropatia. Dane z piśmiennictwa na temat roli VEGF u chorych na cukrzycę nie są jednak spójne. Wśród pacjentów z T1DM ciężkość powikłań odległych niejednokrotnie jest wiązana ze wzrostem stężenia VEGF (retinopatia cukrzycowa). Jednocześnie niedobór VEGF może wiązać się z upośledzonym tworzeniem krążenia obocznego w przebiegu przewlekłego zespołu wieńcowego [55]. W cukrzycy możliwe jest współwystępowanie nasilonej angiogenezy objawiającej się rozrostem naczyń włosowatych m.in. w siatkówce (retinopatia proliferacyjna) oraz w ścianie naczyniowej, co potencjalnie powoduje destabilizację blaszki miażdżycowej oraz upośledzonej neowaskularyzacji, co przekłada się na utrudnione gojenie owrzodzeń cukrzycowych [56]. Zjawisko to jest definiowane jako „paradoks angiogeny”. Wieloletni przebieg T1DM wiąże się ze zmniejszoną kapilarnością mięśni szkieletowych i deregulacją złożonych szlaków angiogenezy, które w różnych narządach tej samej osoby mogą być zarówno nadmierne, jak i niewystarczające [57].

Podczas obniżenia stężenia tlenu w organizmie dochodzi do wzrostu stężenia tlenku azotu (NO, *nitric oxygene*) oraz nasilenia aktywacji syntazy tlenku azotu, co powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych. Po dodaniu kolejnego bodźca, jakim są ćwiczenia fizyczne, dochodzi to powstania efektu synergistycznego — tzw. „kompensacyjnego rozszerzenia naczyń”. Uzyskane w ten sposób obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, rozszerzenie naczyń oraz zmniejszenie ich sztywności są silniej wyrażone w porównaniu z odnotowanymi podczas treningu w warunkach normoksji [58]. Ćwiczenie w hipoksji może również spowodować obniżenie w surowicy stężenia prozapalnych cytokin, m.in. czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*), co również przyczynia się do zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z T1DM [59, 60].

Korzyści z wysiłku w hipoksji u osób zdrowych i chorych na T1DM

Wpływ hipoksji na glikemię

Odsetek chorych na cukrzycę typu 2 oraz otyłych jest niższy w populacjach wysokogórskich. Długi okres przebywania na znacznej wysokości nad poziomem morza może spowodować obniżenie glikemii wśród mieszkańców nizin, z kolei w populacjach wysokogórskich może ona wzrosnąć po przeniesieniu mieszkańców na tereny nizinne [61]. Wpływ ekspozycji na dużą wysokość nad poziomem morza na glikemię zarówno u osób zdrowych, jak i chorych, na cukrzycę zależy przede wszystkim stopnia hipoksji oraz czasu jej trwania. Ciężka hipoksja związana z dużą wysokością prowadzi do dużej insulinooporności, z kolei umiarkowana poprawia wrażliwość na insulinę. Wśród osób mieszkających powyżej 1500 m n.p.m. (co uznawane jest za umiarkowaną wysokość i tym samym spełnia kryteria umiarkowanej hipoksji) odnotowano niższą glikemię na czczo i lepszą tolerancję glukozy niż u mieszkańców terenów nizinnych. U osób tych stwierdzono również współwystępowanie podwyższonego stężenia glukagonu z niskim stężeniem glukozy we krwi. Może to świadczyć o zmniejszonej wrażliwości wątroby na glukagon, co skutkuje zmniejszeniem glikogenolizy i wpływa na stabilizację stężenia glukozy we krwi [62]. Ponieważ stężenie glukozy we krwi jest ściśle regulowane przez insulinę, prawdopodobne jest, że niższa glikemia wśród mieszkańców wysokich gór może być spowodowana wyższym stężeniem insuliny w osoczu. Dodatkowo wykazano większą wrażliwość na insulinę, co może być częściowo tłumaczone zwiększonym stężeniem adiponektyny warunkach umiarkowanej hipoksji [63].

HIF-1 α , wytwarzany podczas przebywania w środowisku o obniżonej zawartości tlenu, aktywuje translokację GLUT4 do błon komórek mięśniowych niezależnie od pracy mięśni. Dzięki temu możliwy jest sprawniejszy wychwyt glukozy z krwi oraz poprawa jej upośredzonego metabolizmu [64].

HIF-1 α stymuluje również glikolizę poprzez aktywujący wpływ na enzymy glikolityczne (heksokinazę, fosfofruktokinazę oraz kinazę pirogronianową) [65]. W cytoplazmie glukoza w procesie glikolizy jest przekształcana w pirogronian, który następnie w mitochondriach jest katabolizowany w cyklu kwasu trikarboksylowego (TCA, *tricarboxylic acid*) i fosforylacji oksydacyjnej (OXPHOS, *oxygen-dependent mitochondrial oxidative phosphorylation*). W przeciwieństwie do fosforylacji oksydacyjnej komórki pozbawione tlenu wykorzystują mniej wydajny energetycznie metabolizm przekształcania pirogronianu do kwasu mlekowego. W odpowiedzi na niedotlenienie

HIF-1 α indukuje również ekspresję ważnego enzymu mitochondrialnego — kinazy dehydrogenazy pirogronianowej (PDK, *pyruvate dehydrogenase kinase*), która hamując dehydrogenazę pirogronianową — kluczowy regulator fosforylacji oksydacyjnej — blokuje przekształcanie pirogronianu do acetylokoenzymu A (acetylo-CoA) i tym samym zapobiega jego wejściu do cyklu TCA, co w efekcie zmniejsza zużycie tlenu przez mitochondria. HIF-1 α moduluje zatem kluczowe szlaki metaboliczne, aby zoptymalizować wykorzystanie glukozy i tlenu w warunkach niewystarczającej ilości tego osyaynego [66].

Wykazano, że powtarzające się treningi interwałowe o wysokiej intensywności (HIIT, *high-intensity interval training*) prowadzą do zwiększonego poziomu glikolizy, glikogenogenezy i stężenia białek transportujących mleczań w mięśniach szkieletowych [67]. Dzięki temu dochodzi do adaptacji organizmu do warunków beztlenowych, stabilizacji glikemii okołotreningowej oraz szybszego metabolizmu kwasu mlekowego [10]. Dokładna przyczyna zmian metabolicznych zachodzących podczas HIIT nie jest do końca poznana, wiąże się ją jednak z działaniem HIF-1 α aktywowanym wskutek niedotlenienia tkanek podczas wysiłku o bardzo dużej intensywności [66].

Wpływ wysiłku w hipoksji na glikemię

Niewiele jest prac dotyczących treningu prowadzonego w warunkach hipoksji u chorych na T1DM. W jednym z badań przeprowadzonych w tej grupie chorych jednorazowy, 40-minutowy wysiłek o umiarkowanej intensywności — RPE w granicach 4–7 — prowadzony w warunkach hipoksji wiązał się z bezpiecznym obniżeniem glikemii bezpośrednio po treningu oraz w okresie 24 godzin w porównaniu z tym samym wysiłkiem w normoksji [68]. Korzystny wpływ na glikemię w warunkach hipoksji jest wynikiem aktywującego działania HIF-1 na glikolizę i GLUT (patrz wyżej). Ponadto znaczenie może mieć zwiększona produkcja NO podczas wysiłku w hipoksji, co może nasilać wchłanianie insuliny z miejsca iniekcji przez bardziej rozszerzone naczynia krwionośne oraz powodować zwiększenie przepływu krwi przez kurczące się mięśnie wskutek kompensacji zmniejszonej zawartości tlenu w krwi [15]. W innej pracy analizowano wpływ dwóch rodzajów wysiłku u pacjentów z T1DM wykonywanych jednorazowo, zarówno w hipoksji, jak i normoksji: 40 minut umiarkowanego AT (RPE w przedziale 4–7) oraz HIIT (RPE w przedziale 8–10). Wysiłek umiarkowany doprowadził do powysiłkowego, bezpiecznego obniżenia glikemii niezależnie od zawartości tlenu w pomieszczeniu. Przy czym w grupie intensywnego wysiłku istotne obniżenie stężenia glukozy po

treningu uzyskano jedynie w warunkach hipoksji, co sugeruje korzystny wpływ hipoksji na glikemię przy RT, który z natury wiąże się z tendencją do hiperglikemii [59]. Obniżający wpływ na glikemię wykazano również w 6-tygodniowym badaniu, w którym mało aktywni fizycznie pacjenci z T1DM 2 razy w tygodniu uczestniczyli w 60-minutowych sesjach treningu mieszanego (AT-RT) w warunkach hipoksji lub normoksji. Zaobserwowano, że przeprowadzenie treningu w warunkach hipoksji (2500 m n.p.m.) skutkowało bardziej stabilną glikemią w trakcie treningu i po nim, mniejszą koniecznością redukcji dawki insuliny przed treningiem i mniejszą tendencją do hipoglikemii niż przy tym samym treningu w normoksji. Dodatkowo, na podstawie badania echokardiograficznego wykazano, że trening prowadzony w takich warunkach jest bezpieczny i nie prowadzi do dysfunkcji prawej komory [14].

Wykorzystanie zjawiska hipoksji w połączeniu z treningiem fizycznym wydaje się dobrym i bezpiecznym rozwiązaniem dla pacjentów z T1DM szczególnie z uwagi na bardziej stabilny przebieg glikemii w trakcie wysiłku i po nim.

Wpływ wysiłku w hipoksji na hipertrofię, siłę mięśni i VO_{2max}

U chorych na T1DM z uwagi na wieloletnie narażenie na hiperglikemię istnieje zwiększone ryzyko rozwoju powikłań. Oprócz klasycznych lokalizacji, takich jak nerki, siatkówka, nerwy obwodowe oraz serce i duże naczynia, powikłania dotyczyć mogą również tkanki mięśniowej, prowadząc do atrofii mięśni oraz redukcji siły mięśniowej. Mięśnie stanowią największy rezerwuar białka w organizmie, który może być wykorzystany jako źródło energii w stanach katabolicznych. Utrzymanie właściwej funkcji mięśni oraz ich regeneracja są kluczowe w zapobieganiu zaburzeniom metabolicznym i dostarczaniu energii do ważnych organów w warunkach stresu [69].

Wiele czynników odgrywa rolę w rozwoju miopatii cukrzycowej. Są to m.in. hiperglikemia, wynikająca z niej większa aktywacja polioli, glikacja białek, zmniejszona ekspresja insuliny, upośledzona oś GH-insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor*), zwiększone stężenie glikokortykoidów oraz interleukiny 6 (IL-6) [70]. IGF-1 stanowi główny czynnik kontrolujący wzrost mięśni i sprawne funkcjonowanie układu nerwowo-mięśniowego. U chorych na T1DM, a także wraz z wiekiem, występuje zmniejszona ekspresja IGF-1, oraz zaburzony stosunek IGF-1 do białek wiążących IGF (IGFBP, *IGF-binding proteins*), co przekłada się na zmniejszenie stężenia wolnego, biodostępnego (*bioavailable*) IGF-1 oraz utratę masy i siły mięśniowej [71].

IGF-1 aktywowany przez HIF-1a odpowiada za kontrolę wzrostu mięśni i odgrywa istotną rolę w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania układu nerwowo-mięśniowego [72]. U chorych na T1DM zmniejszona ekspresja i stężenie IGF-1, który jest ważnym czynnikiem autokrynnym i parakrynnym, wiąże się z postępującą neuropatią i zanikiem mięśni [73].

Trening w warunkach hipoksji przyczynia się do wzrostu ekspresji IGF-1 znacznie bardziej niż w normoksji, prowadząc do efektywniejszego procesu wzrostu miocytów [74].

Ćwiczenia w umiarkowanej hipoksji dodatkowo indukują mechanizmy adaptacyjne i regeneracyjne zachodzące w mięśniach. Wzrasta aktywność enzymów oksydacyjnych (np. syntazy cytrynianowej), gęstość mitochondriów, stosunek naczyń włosowatych do włókien mięśniowych oraz pole przekroju poprzecznego włókien [75]. Tym samym trening prowadzony w warunkach hipoksji zwiększa docelowo poziom wydolności (VO_{2max}). Dodatkowo, pod wpływem hipoksji zwiększa się liczba i ulega poprawie funkcja receptorów insulinowych w mięśniach szkieletowych oraz wzrasta liczba komórkowych GLUT, co przyczynia się do przyspieszenia jej wychwytu z krwi [76].

Wpływ wysiłku w hipoksji na gospodarkę lipidową i hormonalną i obrót kostny

Trening w warunkach hipoksji wykonywany przez osoby otyłe pozwala na efektywną redukcję tkanki tłuszczowej i znacząco poprawia profil lipidowy [77]. U uczestników wypraw wysokogórskich zaobserwowano poprawę profilu lipidowego, co wskazuje, że nawet krótkie pobyty na dużych wysokościach — powyżej 4000 m n.p.m. mogą prowadzić do korzystnych efektów zdrowotnych [78]. Stężenie cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), LDL-C i TG we krwi zmniejszają się po długotrwałej ekspozycji na dużą wysokość, podczas gdy stężenie lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein*) wzrasta [79].

Wśród mieszkańców terenów nizinnych, po ekspozycji na znaczne wysokości, dochodzi do zmniejszenia apetytu i ograniczenia spożycia pokarmu oraz wzrasta podstawowa przemiana materii. Zjawisko to nazwane „anoreksją wysokościową” wynika z wpływu hipoksemii na stężenia hormonów regulujących uczucie głodu i sytości. Zmniejszona ilość tlenu skutkuje m.in. wzrostem stężenia leptyny, glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), peptydu YY, polipeptydu trzustkowego (PP, *pancreatic polypeptide*) oraz spadkiem stężenia greliny [80].

Wysiłek fizyczny w warunkach hipoksji powoduje poprawę zdolności krwi do transportu tlenu przez zwiększenie objętości osocza oraz produkcję krwinek czerwonych wywołaną wzrostem stężenia erytropo-

etyny (EPO, *erythropoietin*). Stężenie EPO po ekspozycji na hipoksję zaczyna wzrastać po około 1,5–2 godz., osiągając maksymalne wartości w ciągu 48 godz., a następnie maleje mimo utrzymującego się bodźca hipoksyicznego. Mimo szybkiego spadku stężenia EPO, proces erytropoezy nie ulega zahamowaniu, co świadczy o tym, że w warunkach przewlekłego niedotlenienia do sprawnej erytropoezy wystarcza niewielki wzrost EPO [81].

Wśród osób chorych na T1DM osteoporoza i osteopenia występują istotnie częściej niż w populacji osób zdrowych. Przebudowa kości zachodzi głównie przy udziale osteoblastów i osteoklastów. Kiedy resorpcja kości indukowana przez osteoklasty jest większa niż jej tworzenie przez osteoblasty, dochodzi do rozwoju osteoporozy. U pacjentów z T1DM istnieje korelacja między występowaniem obniżonego stężenia IGF-1 i obniżoną gęstością kości stwierdzaną w badaniu densytometrycznym. Najważniejsze czynniki wpływające na występowanie osteoporozy to: niedobór insuliny oraz IGF-1, hiperglikemia, częste epizody kwasicy metabolicznej oraz dyslipidemia [82]. Wytwarzany w wątrobie pod wpływem GH IGF-1 wraz z insuliną wykazują działanie anaboliczne w obrębie kości. Przyczyniają się do proliferacji prekursorów osteoblastów, chondrocytów i innych składników macierzy kostnej [83, 84]. Podczas treningu w warunkach hipoksji dochodzi do znacznego wzrostu stężenia IGF-1, co może przyczynić się do poprawy gęstości mineralnej kości i zapobiegać ich resorpcji [85, 86].

Podsumowanie

Regularna aktywność fizyczna wśród pacjentów z T1DM przynosi korzyści pod postacią lepszej kontroli glikemii, redukcji ryzyka późnych powikłań choroby i schorzeń współistniejących z cukrzycą oraz poprawia sprawność i wydolność fizyczną.

Wydaje się, że w aspekcie wyrównania glikemii przy niskim ryzyku hipoglikemii ćwiczenia oporowe lub ćwiczenia aerobowe o wysokiej intensywności są dobrą alternatywą dla pacjentów z T1DM.

Połączenie warunków kontrolowanej hipoksji z odpowiednio dobranym treningiem fizycznym wydaje się dobrym i bezpiecznym rozwiązaniem dla pacjentów z T1DM szczególnie z uwagi na bardziej stabilny przebieg glikemii w trakcie wysiłku i po nim oraz mniejsze ryzyko hipoglikemii.

Czynnik HIF-1, wytwarzany przez organizm w warunkach hipoksji, działa korzystnie nie tylko na wyrównanie glikemii, ale również na m.in. parametry lipidowe, śródbłonek naczyniowy, strukturę i funkcję mięśni. Poprawia on wydolność organizmu mierzoną VO_{2max} oraz zmniejsza ryzyko rozwoju osteoporozy.

Podczas treningu wykonywanego przez pacjentów z T1DM niezależnie od zawartości tlenu w pomieszczeniu należy pamiętać, że glikemia okołotreningowa i ryzyko hipoglikemii zależą od wielu czynników, m.in. od wartości glikemii przed wysiłkiem, ilości i miejsca iniekcji insuliny, składu i wielkości posiłku przedtreningowego oraz czasu trwania i intensywności wysiłku. Zatem, aby trening był efektywny i bezpieczny, rzetelna edukacja pacjenta ma znaczenie kluczowe.

Ocena wpływu rodzaju treningu, jego intensywności oraz warunków, w jakich ma być prowadzony (hipoksja/normoksja), na zapotrzebowanie na glukozę w trakcie wysiłku i po nim, ryzyko hipoglikemii powysiłkowej oraz rozwój późnych powikłań u pacjentów z T1DM to ważne kierunki przyszłych badań.

Wkład autorów

PN. — przygotowanie manuskryptu; D.R. — krytyczna lektura, przygotowanie manuskryptu; M.W. — krytyczna lektura, przygotowanie manuskryptu, przegląd systematyczny, korekta manuskryptu; A.G. — korekta manuskryptu; S.R. — analiza aktualnej wiedzy na główny temat; D. S. — udział w krytycznej rewizji manuskryptu pod kątem istotnych treści intelektualnych; D.K. — analiza aktualnej wiedzy na główny temat; B.M. — krytyczna rewizja manuskryptu pod kątem istotnych treści intelektualnych; K.S. — przegląd systematyczny, rewizja manuskryptu.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Finansowanie

Brak.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować Arkadiuszowi Badzińskiemu, DHS, uprawnionemu tłumaczowi medycznemu, za przetłumaczenie niniejszego artykułu.

Piśmiennictwo

- Hafidh K, Abdella NA. Glycemic control of adult patients with type 1 diabetes mellitus in Arabian Gulf Countries; PREDICT BMC Endocr Disord. 2022; 22(1): 32, doi: 10.1186/s12902-022-00946-3, indexed in Pubmed: 35101023.
- Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. International Diabetes Federation Diabetes Atlas Type 1 Diabetes in Adults Special Interest Group. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10(10): 741–760, doi: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2, indexed in Pubmed: 36113507.
- Fowler M. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clin Diab. 2011; 29(3): 116–122, doi: 10.2337/diaclin.29.3.116.
- Ostman C, Jewiss D, King N, et al. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 139: 380–391, doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.036, indexed in Pubmed: 29223408.
- Chen CH, Liu YF, Lee SD, et al. Altitude hypoxia increases glucose uptake in human heart. High Alt Med Biol. 2009; 10(1): 83–86, doi: 10.1089/ham.2008.1064, indexed in Pubmed: 19278356.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023; 46(Suppl 1): S68–S96, doi: 10.2337/dc23-S005, indexed in Pubmed: 36507648.
- Codella R, Luzi L, Inverardi L, et al. The anti-inflammatory effects of exercise in the syndromic thread of diabetes and autoimmunity. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19(19): 3709–3722, indexed in Pubmed: 26502862.

8. Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Why should people with type 1 diabetes exercise regularly? *Acta Diabetol.* 2017; 54(7): 615–630, doi: [10.1007/s00592-017-0978-x](https://doi.org/10.1007/s00592-017-0978-x), indexed in Pubmed: 28289908.
9. Coomans de Brachène A, Scoubeau C, Musuaya AE, et al. Exercise as a non-pharmacological intervention to protect pancreatic beta cells in individuals with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023; 66(3): 450–460, doi: [10.1007/s00125-022-05837-9](https://doi.org/10.1007/s00125-022-05837-9), indexed in Pubmed: 36401627.
10. Górski J. Fizjologia wysiłku i treningu fizycznego. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2019: 16–18, 84–102.
11. Pierre-Louis B, Guddati AK, Khyzar Hayat Syed M, et al. Exercise capacity as an independent risk factor for adverse cardiovascular outcomes among nondiabetic and diabetic patients. *Arch Med Sci.* 2014; 10(1): 25–32, doi: [10.5114/aoms.2014.40731](https://doi.org/10.5114/aoms.2014.40731), indexed in Pubmed: 24701210.
12. Kriska AM, LaPorte RE, Patrick SL, et al. The association of physical activity and diabetic complications in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: the Epidemiology of Diabetes Complications Study-VII. *J Clin Epidemiol.* 1991; 44(11): 1207–1214, doi: [10.1016/0895-4356\(91\)90153-z](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90153-z), indexed in Pubmed: 1941015.
13. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016; 39(11): 2065–2079, doi: [10.2337/dc16-1728](https://doi.org/10.2337/dc16-1728), indexed in Pubmed: 27926890.
14. Wróbel M, Rokicka D, Golaś A, et al. Combined Aerobic and Resistance Training Performed under Conditions of Normobaric Hypoxia and Normoxia Has the Same Impact on Metabolic Control in Men with Type 1 Diabetes. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(24), doi: [10.3390/ijerph182413058](https://doi.org/10.3390/ijerph182413058), indexed in Pubmed: 34948667.
15. Żebrowska A, Hall B, Kochańska-Dziurawicz A, et al. The effect of high intensity physical exercise and hypoxia on glycaemia, angiogenic biomarkers and cardiorespiratory function in patients with type 1 diabetes. *Adv Clin Exp Med.* 2018; 27(2): 207–216, doi: [10.17219/acem/66354](https://doi.org/10.17219/acem/66354), indexed in Pubmed: 29521064.
16. Sandoval DA, Guy DL, Richardson MA, et al. Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004; 53(7): 1798–1806, doi: [10.2337/diabetes.53.7.1798](https://doi.org/10.2337/diabetes.53.7.1798), indexed in Pubmed: 15220204.
17. Muñoz VR, Gaspar RC, Kuga GK, et al. Exercise increases Rho-kinase activity and insulin signaling in skeletal muscle. *J Cell Physiol.* 2018; 233(6): 4791–4800, doi: [10.1002/jcp.26278](https://doi.org/10.1002/jcp.26278), indexed in Pubmed: 29219181.
18. Fuchsjäger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25(10): 1795–1801, doi: [10.2337/diacare.25.10.1795](https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1795), indexed in Pubmed: 12351480.
19. Herbst A, Kordonouri O, Schwab KO, et al. DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology Germany. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes: a multicenter study of 23,251 patients. *Diabetes Care.* 2007; 30(8): 2098–2100, doi: [10.2337/dc06-2636](https://doi.org/10.2337/dc06-2636), indexed in Pubmed: 17468347.
20. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, et al. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia.* 2012; 55(3): 542–551, doi: [10.1007/s00125-011-2403-2](https://doi.org/10.1007/s00125-011-2403-2), indexed in Pubmed: 22189486.
21. Jung AhR, Kim H, Kim HS, et al. Exercise Strategies to Prevent Hypoglycemia in Patients with Diabetes. *Korean J Fam Med.* 2021; 42(2): 91–95, doi: [10.4082/kjfm.19.0043](https://doi.org/10.4082/kjfm.19.0043), indexed in Pubmed: 32397690.
22. American Diabetes Association. Diabetes Mellitus and Exercise. *Diab Care.* 2002; 25(suppl_1): s64–s64, doi: [10.2337/diacare.25.2007.s64](https://doi.org/10.2337/diacare.25.2007.s64).
23. Sharabi K, Tavares CDJ, Rines AK, et al. Molecular pathophysiology of hepatic glucose production. *Mol Aspects Med.* 2015; 46: 21–33, doi: [10.1016/j.mam.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.09.003), indexed in Pubmed: 26549348.
24. Wróbel M, Golaś A, Rokicka D, et al. The influence of resistance training on muscle strength, irisin concentration, and metabolic parameters in type 1 diabetic patients. *Endokrynol Pol.* 2022; 73(1): 96–102, doi: [10.5603/EPa2022.0002](https://doi.org/10.5603/EPa2022.0002), indexed in Pubmed: 35119090.
25. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall Bo, et al. American College of Sports Medicine, American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care.* 2010; 33(12): 2692–2696, doi: [10.2337/dc10-1548](https://doi.org/10.2337/dc10-1548), indexed in Pubmed: 21115771.
26. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35(4): 669–675, doi: [10.2337/dc11-1844](https://doi.org/10.2337/dc11-1844), indexed in Pubmed: 22374639.
27. Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Randomized crossover study of effect of resistance training on glycemic control, muscular strength, and cholesterol in type I diabetic men. *Diabetes Care.* 1990; 13(10): 1039–1043, doi: [10.2337/diacare.13.10.1039](https://doi.org/10.2337/diacare.13.10.1039), indexed in Pubmed: 2209300.
28. Petschnig R, Wagner T, Robubi A, et al. Effect of Strength Training on Glycemic Control and Adiponectin in Diabetic Children. *Med Sci Sports Exerc.* 2020; 52(10): 2172–2178, doi: [10.1249/MSS.0000000000002356](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002356), indexed in Pubmed: 32301853.
29. de Abreu de Lima V, de Menezes FJ, da Rocha Celli L, et al. Effects of resistance training on the glycemic control of people with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab.* 2022; 66(4): 533–540, doi: [10.20945/2359-399700000487](https://doi.org/10.20945/2359-399700000487), indexed in Pubmed: 35758833.
30. Wróbel M, Rokicka D, Czuba M, et al. Aerobic as well as resistance exercises are good for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 144: 93–101, doi: [10.1016/j.diabres.2018.08.008](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.08.008), indexed in Pubmed: 30121304.
31. Guelfi KJ, Ratnam N, Smythe GA, et al. Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292(3): E865–E870, doi: [10.1152/ajpendo.00553.2006](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00553.2006), indexed in Pubmed: 17339500.
32. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35(4): 669–675, doi: [10.2337/dc11-1844](https://doi.org/10.2337/dc11-1844), indexed in Pubmed: 22374639.
33. Isner-Horobeti ME, Dufour SP, Vautravers P, et al. Eccentric exercise training: modalities, applications and perspectives. *Sports Med.* 2013; 43(6): 483–512, doi: [10.1007/s40279-013-0052-y](https://doi.org/10.1007/s40279-013-0052-y), indexed in Pubmed: 23657934.
34. Klarod K, Philippe M, Gatterer H, et al. Different training responses to eccentric endurance exercise at low and moderate altitudes in pre-diabetic men: a pilot study. *Sport Sci Health.* 2017; 13(3): 615–623, doi: [10.1007/s11332-017-0392-3](https://doi.org/10.1007/s11332-017-0392-3), indexed in Pubmed: 29276542.
35. Johnson AT, Benjamin MB, Silverman N. Oxygen consumption, heat production, and muscular efficiency during uphill and downhill walking. *Appl Ergon.* 2002; 33(5): 485–491, doi: [10.1016/s0003-6870\(02\)00031-5](https://doi.org/10.1016/s0003-6870(02)00031-5), indexed in Pubmed: 12236658.
36. Ho CT, Otaka M, Kuo CH. Improving glucose tolerance by muscle-damaging exercise. *J Tradit Complement Med.* 2017; 7(2): 141–144, doi: [10.1016/j.jtcme.2016.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.02.004), indexed in Pubmed: 28417082.
37. Drexler H, Mader A, Saely CH, et al. Downhill hiking improves low-grade inflammation, triglycerides, body weight and glucose tolerance. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 14503, doi: [10.1038/s41598-021-93879-1](https://doi.org/10.1038/s41598-021-93879-1), indexed in Pubmed: 34267272.
38. Radziszewski M, Iwaniuk M, Rosłon M, et al. Insulin autoimmune syndrome. *Endokrynol Pol.* 2023; 74(6), doi: [10.5603/ep.95669](https://doi.org/10.5603/ep.95669), indexed in Pubmed: 37994588.
39. Adolffsson P, Taplin CE, Zaharieva DP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022; 23(8): 1341–1372, doi: [10.1111/pedi.13452](https://doi.org/10.1111/pedi.13452), indexed in Pubmed: 36537529.
40. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, et al. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31(11): 2108–2109, doi: [10.2337/dc08-0720](https://doi.org/10.2337/dc08-0720), indexed in Pubmed: 18689694.
41. Taplin CE, Cobry E, Messer L, et al. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2010; 157(5): 784–788.e1, doi: [10.1016/j.jpeds.2010.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.06.004), indexed in Pubmed: 20650471.
42. Romeres D, Olson K, Carter R, et al. Hyperglycemia But Not Hyperinsulinemia Is Favorable for Exercise in Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *Diabetes Care.* 2020; 43(9): 2176–2182, doi: [10.2337/dc20-0611](https://doi.org/10.2337/dc20-0611), indexed in Pubmed: 32661106.
43. Fahey AJ, Paramalingam N, Davey RJ, et al. The effect of a short sprint on postexercise whole-body glucose production and utilization rates in individuals with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(11): 4193–4200, doi: [10.1210/jc.2012-1604](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1604), indexed in Pubmed: 22962428.
44. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, et al. The 10-s maximal sprint: a novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(3): 601–606, doi: [10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1764](https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1764), indexed in Pubmed: 16505513.
45. Purdon C, Brousson M, Nyveen SL, et al. The roles of insulin and catecholamines in the glucoregulatory response during intense exercise and early recovery in insulin-dependent diabetic and control subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76(3): 566–573, doi: [10.1210/jcem.76.3.8445012](https://doi.org/10.1210/jcem.76.3.8445012), indexed in Pubmed: 8445012.
46. Farinha JB, Krause M, Rodrigues-Krause J, et al. Exercise for type 1 diabetes mellitus management: General considerations and new directions. *Med Hypotheses.* 2017; 104: 147–153, doi: [10.1016/j.mehy.2017.05.033](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.05.033), indexed in Pubmed: 28673573.
47. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, et al. A low-glycemic index meal and bedtime snack prevents postprandial hyperglycemia and associated rises in inflammatory markers, providing protection from early but not late nocturnal hypoglycemia following evening exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37(7): 1845–1853, doi: [10.2337/dc14-0186](https://doi.org/10.2337/dc14-0186), indexed in Pubmed: 24784832.
48. Czuba M, Langfort J. Hipoksjja — wykorzystanie w treningu i terapii. *Kosmos.* 2021; 69(4): 785–792, doi: [10.36921/kos.2020_2735](https://doi.org/10.36921/kos.2020_2735).

49. Serebrovskaya TV, Swanson RJ, Kolesnikova EE. Intermittent hypoxia: mechanisms of action and some applications to bronchial asthma treatment. *J Physiol Pharmacol*. 2003; 54 Suppl 1: 35–41, indexed in Pubmed: 15886409.
50. Sullivan JL, Bailey DM, Zacharski LR. Letter by Sullivan et al regarding article, “Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland”. *Circulation*. 2010; 121(14): e376, doi: 10.1161/CIR.0b013e3181dab7d5, indexed in Pubmed: 20385958.
51. Ezzati M, Murray Horwitz ME, Thomas DSK, et al. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, COPD and cancers: national population-based analysis of US counties. *J Epidemiol Community Health*. 2012; 66(7): e17, doi: 10.1136/jech.2010.112938, indexed in Pubmed: 21406589.
52. Urdampilleta A, González-Muniesa P, Portillo MP, et al. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. *J Physiol Biochem*. 2012; 68(2): 289–304, doi: 10.1007/s13105-011-0115-1, indexed in Pubmed: 22045452.
53. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 α . *Cell Death Differ*. 2008; 15(4): 621–627, doi: 10.1038/cdd.2008.12, indexed in Pubmed: 18259201.
54. Martínez-Guardado I, Ramos-Campo DJ, Olcina GJ, et al. Effects of high-intensity resistance circuit-based training in hypoxia on body composition and strength performance. *Eur J Sport Sci*. 2019; 19: 941–951, doi: 10.1080/17461391.2018.1564796.
55. Zhou Y, Zhu X, Cui H, et al. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 738325, doi: 10.3389/fcvm.2021.738325, indexed in Pubmed: 34504884.
56. Martin A, Komada MR, Sane DC. Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus. *Med Res Rev*. 2003; 23(2): 117–145, doi: 10.1002/med.10024, indexed in Pubmed: 12500286.
57. Simons M. Angiogenesis, arteriogenesis, and diabetes: paradigm reassessed? *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(5): 835–837, doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.008, indexed in Pubmed: 16139133.
58. Casey DP, Joyner MJ. Local control of skeletal muscle blood flow during exercise: influence of available oxygen. *J Appl Physiol* (1985). 2011; 111(6): 1527–1538, doi: 10.1152/jappphysiol.00895.2011, indexed in Pubmed: 21885800.
59. Hall B, Zebrowska A, Kaminski T, et al. [Effects of Hypoxia during Continuous and Intermittent Exercise on Glycaemic Control and Selected Markers of Vascular Function in Type 1 Diabetes]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017; 126(04): 229–241, doi: 10.1055/s-0043-110482, indexed in Pubmed: 28926865.
60. Ladage D, Braunroth C, Lenzen E, et al. Influence of intermittent hypoxia interval training on exercise-dependent erythrocyte NOS activation and blood pressure in diabetic patients. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012; 90(12): 1591–1598, doi: 10.1139/y2012-138, indexed in Pubmed: 23210438.
61. Picon-Reategui E, Buskirk ER, Baker PT. Blood glucose in high-altitude natives and during acclimatization to altitude. *J Appl Physiol*. 1970; 29(5): 560–563, doi: 10.1152/jappl.1970.29.5.560, indexed in Pubmed: 5474845.
62. Woolcott OO, Ader M, Bergman RN. Glucose homeostasis during short-term and prolonged exposure to high altitudes. *Endocr Rev*. 2015; 36(2): 149–173, doi: 10.1210/er.2014-1063, indexed in Pubmed: 25675133.
63. Sawhney RC, Malhotra AS, Singh T, et al. Insulin secretion at high altitude in man. *Int J Biometeorol*. 1986; 30(3): 231–238, doi: 10.1007/BF02189466, indexed in Pubmed: 3533792.
64. Kanzaki M. Insulin receptor signals regulating GLUT4 translocation and actin dynamics. *Endocr J*. 2006; 53(3): 267–293, doi: 10.1507/endocrj.kr-65, indexed in Pubmed: 16702775.
65. Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol*. 2021; 599(1): 23–37, doi: 10.1113/JP280572, indexed in Pubmed: 33006160.
66. Sakagami H, Makino Y, Mizumoto K, et al. Loss of HIF-1 α impairs GLUT4 translocation and glucose uptake by the skeletal muscle cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014; 306(9): E1065–E1076, doi: 10.1152/ajpendo.00597.2012, indexed in Pubmed: 24619881.
67. Abe T, Kitaoka Yu, Kikuchi DM, et al. High-intensity interval training-induced metabolic adaptation coupled with an increase in Hif-1 α and glycolytic protein expression. *J Appl Physiol* (1985). 2015; 119(11): 1297–1302, doi: 10.1152/jappphysiol.00499.2015, indexed in Pubmed: 26429867.
68. Zebrowska A, Sikora M, Konarska A, et al. Moderate intensity exercise in hypoxia increases IGF-1 bioavailability and serum irisin in individuals with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020; 11: 2042018820925326, doi: 10.1177/2042018820925326, indexed in Pubmed: 32523674.
69. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech*. 2013; 6(1): 25–39, doi: 10.1242/dmm.010389, indexed in Pubmed: 23268536.
70. Tan S, Gunendi Z, Meray J, et al. The evaluation of muscle strength and architecture in type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2022; 22(1): 153, doi: 10.1186/s12902-022-01062-y, indexed in Pubmed: 35668406.
71. Krause MP, Riddell MC, Hawke TJ. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr Diabetes*. 2011; 12(4 Pt 1): 345–364, doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00699.x, indexed in Pubmed: 20860561.
72. Aghanoori MR, Smith DR, Shariati-Ievari S, et al. Insulin-like growth factor-1 activates AMPK to augment mitochondrial function and correct neuronal metabolism in sensory neurons in type 1 diabetes. *Mol Metab*. 2019; 20: 149–165, doi: 10.1016/j.molmet.2018.11.008, indexed in Pubmed: 30545741.
73. Millet GP, Debevec T, Brocherie F, et al. Therapeutic Use of Exercising in Hypoxia: Promises and Limitations. *Front Physiol*. 2016; 7: 224, doi: 10.3389/fphys.2016.00224, indexed in Pubmed: 27375500.
74. Tan S, Gunendi Z, Meray J, et al. The evaluation of muscle strength and architecture in type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2022; 22(1): 153, doi: 10.1186/s12902-022-01062-y, indexed in Pubmed: 35668406.
75. Hoppeler H, Klossner S, Vogt M. Training in hypoxia and its effects on skeletal muscle tissue. *Scand J Med Sci Sports*. 2008; 18 Suppl 1: 38–49, doi: 10.1111/j.1600-0838.2008.00831.x, indexed in Pubmed: 18665951.
76. Westmacott A, Sanal-Hayes NEM, McLaughlin M, et al. High-Intensity Interval Training (HIIT) in Hypoxia Improves Maximal Aerobic Capacity More Than HIIT in Normoxia: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(21), doi: 10.3390/ijerph192114261, indexed in Pubmed: 36361141.
77. Sharma S. Clinical, biochemical, electrocardiographic and noninvasive hemodynamic assessment of cardiovascular status in natives at high to extreme altitudes (3000m-5500m) of the Himalayan region. *Indian Heart J*. 1990; 42(5): 375–379, indexed in Pubmed: 2086444.
78. Ploszczyca K, Czuba M, Langfort J, et al. Exposure to Normobaric Hypoxia Combined with a Mixed Diet Contributes to Improvement in Lipid Profile in Trained Cyclists. *Nutrients*. 2021; 13(10), doi: 10.3390/nu13103481, indexed in Pubmed: 34684480.
79. O'Brien KA, Atkinson RA, Richardson L, et al. Metabolomic and lipidomic plasma profile changes in human participants ascending to Everest Base Camp. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 2297, doi: 10.1038/s41598-019-38832-z, indexed in Pubmed: 30783167.
80. Park HY, Kim J, Park MY, et al. Exposure and Exercise Training in Hypoxic Conditions as a New Obesity Therapeutic Modality: A Mini Review. *J Obes Metab Syndr*. 2018; 27(2): 93–101, doi: 10.7570/jomes.2018.27.2.93, indexed in Pubmed: 31089548.
81. Vizcardo-Galindo G, León-Velarde F, Villafuerte FC. High-Altitude Hypoxia Decreases Plasma Erythropoietin Soluble Receptor Concentration in Lowlanders. *High Alt Med Biol*. 2020; 21(1): 92–98, doi: 10.1089/ham.2019.0118, indexed in Pubmed: 31977247.
82. Waliiko E, Sawicka-Gałazka E. Cukrzyca typu 1 jako czynnik ryzyka osteoporozy. *Diabetol Klin*. 2012; 1(5): 201–207.
83. Chiarelli F, Giannini C, Mohn A. Growth, growth factors and diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151 Suppl 3: U109–U117, doi: 10.1530/eje.0.151u109, indexed in Pubmed: 15554895.
84. Moyer-Mileur LJ, Slater H, Jordan KC, et al. IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes. *J Bone Miner Res*. 2008; 23(12): 1884–1891, doi: 10.1359/jbmr.080713, indexed in Pubmed: 18665784.
85. Wang J, Zhao B, Che J, et al. Hypoxia Pathway in Osteoporosis: Laboratory Data for Clinical Prospects. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(4), doi: 10.3390/ijerph20043129, indexed in Pubmed: 36833823.
86. Guner I, Uzun DD, Yaman MO, et al. The effect of chronic long-term intermittent hypobaric hypoxia on bone mineral density in rats: role of nitric oxide. *Biol Trace Elem Res*. 2013; 154(2): 262–267, doi: 10.1007/s12011-013-9722-8, indexed in Pubmed: 23771686.