

Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie

Wydział Rehabilitacji Ruchowej



mgr Olga Czerwińska-Ledwig

**Wpływ treningu nordic walking na sprawność funkcjonalną oraz
poziom wskaźników stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego we krwi
chorych na szpiczaka plazmocytozowego**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor:

dr hab. Artur Jurczyszyn, prof. UJ

Promotor pomocniczy:

dr Joanna Gradek

Kraków 2021

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania:

*Promotorowi **dr hab. n.med. Arturowi Jurczyszynowi, prof UJ**
za nieocenioną pomoc, wsparcie i rady na każdym etapie powstawania niniejszej pracy*

*Promotor pomocniczej **dr Joannie Gradek**
za okazane ciepło, opiekę, rady i nieocenioną pomoc przy realizacji badań*

***lic. Jakubowi Delągowi**
za zaangażowanie i profesjonalne podejście do prowadzenia treningów*

***mgr Karinie Maciejskiej**
za zaangażowanie i pomoc przy prowadzeniu treningów*

***Mężowi i Mamie**
za motywację do działania i konstruktywnie krytyczne spojrzenie*

*Niezastąpionym **Współpracownikom z Zakładu Chemii i Biochemii,**
dr hab. Wandzie Pilch, prof. AWF, dr n. farm. Annie Piotrowskiej, dr Roxanie Zuziak
za wszelkie okazane mi wsparcie i pomoc podczas powstawania tej pracy*

oraz

*Wszystkim **Pacjentom chorym na szpiczaka plazmocytowego,**
którzy wzięli udział w opisywanych badaniach, będącym bohaterami tej pracy
za ich ogromny entuzjazm i chęci do udziału w projekcie.*

Mam nadzieję, że wyniki uzyskane w tej pracy przyczynią się do poprawy sytuacji Chorych.

Spis treści

1. WSTĘP	5
1.1. Szpiczak plazmocytowy	5
1.1.1. Diagnostyka szpiczaka plazmocytoowego	6
1.1.2. Choroba kostna	6
1.1.3. Polineuropatia obwodowa	7
1.2. Stres oksydacyjny	8
1.2.1. Stres oksydacyjny jako zaburzenie równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej	8
1.2.2. Obrona antyoksydacyjna	9
1.2.3. Stres oksydacyjny w chorobach nowotworowych.....	10
1.3. Stan zapalny.....	12
1.3.1. Stan zapalny – znaczenie w fizjologii i patofizjologii.....	12
1.3.2. Stan zapalny w chorobach nowotworowych	12
1.4. Sarkopenia i zespół słabości	14
1.4.1. Sarkopenia	14
1.4.2. Zespół słabości.....	15
1.4.3. Ubytek masy mięśniowej i zespół słabości u chorych na nowotwory.....	16
1.5. Wysiłek fizyczny a stanzapalny i stres oksydacyjny	17
1.5.1. Równowaga antyoksydacyjno-prooksydacyjna organizmu	17
1.5.2. Stan zapalny.....	19
1.6. Trening zdrowotny i jego zasady	20
1.6.1. Nordic walking jako jedna z form treningu zdrowotnego.....	21
1.7. Aktywność fizyczna u chorych na nowotwory	22
1.7.1. Choroba kostna w szpiczaku plazmocytoowym a aktywność fizyczna	23
1.7.2. Ograniczenia w podejmowaniu aktywności fizycznej przez pacjentów onkologicznych.....	23
1.7.3. Zalecane aktywności fizyczne u chorych na nowotwory hematologiczne.....	25
1.7.4. Obecna sytuacja pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytoowego	26
1.7.5. Kompleksowość terapii	26
2. CEL PRACY.....	28
2.1. Pytania badawcze.....	28
3. METODYKA	29
3.1. Badani	29
3.1.1. Kryteria włączenia	29
3.1.2. Kryteria wykluczenia.....	30
3.2. Protokół badań	31
3.2.1. Pomiar sprawności fizycznej i aktywności fizycznej, wyliczenie maksymalnych obciążeń treningowych	31
3.2.2. Analiza żywienia	32

3.2.3.	Analiza składu ciała i pomiary antropometryczne.....	33
3.2.4.	Ocena nasilenia sarkopenii	35
3.2.5.	Badania krwi.....	35
3.3.	Treningi nordic walking.....	40
3.3.1.	Struktura jednostki treningowej.....	40
3.3.2.	Założenia i cele prowadzonego treningu zdrowotnego	41
3.4.	Analiza statystyczna	41
4.	WYNIKI.....	43
4.1.	Charakterystyka grupy badanej.....	43
4.2.	Sprawność motoryczna	49
4.2.1.	Senior fitness test (Test Fullertona).....	49
4.2.2.	Subiektywna ocena sprawności	52
4.2.3.	Porównanie subiektywnej i obiektywnej oceny sprawności funkcjonalnej	53
4.3.	Wskaźniki biochemiczne związane z chorobą.....	54
4.3.1.	Morfologia krwi obwodowej	54
4.3.2.	Markery aktywności choroby	57
4.3.3.	Wskaźniki związane z funkcjonowaniem nerek.....	58
4.3.4.	Pozostałe wskaźniki biochemiczne.....	59
4.4.	Wskaźniki stresu oksydacyjnego	61
4.4.1.	Potencjał antyoksydacyjny i prooksydacyjny surowicy	61
4.4.2.	Enzymy antyoksydacyjne w krwince czerwonej i antyoksydanty nieenzymatyczne w surowicy.....	63
4.5.	Wskaźniki stanu zapalnego.....	64
4.6.	Nasilenie sarkopenii i zespół słabości.....	66
5.	DYSKUSJA	71
5.1.	Wpływ treningu na wskaźniki antropometryczne i skład ciała	71
5.2.	Wpływ treningu na sprawność funkcjonalną.....	75
5.3.	Wpływ treningu na wskaźniki krwi związane z chorobą	79
5.3.1.	Morfologia krwi obwodowej	80
5.3.2.	Markery związane z chorobą.....	84
5.3.3.	Parametry funkcji nerek.....	90
5.4.	Wpływ treningu na wskaźniki biochemiczne związane ze stresem oksydacyjnym	92
5.5.	Wpływ treningu na wskaźniki biochemiczne związane ze stanem zapalnym	97
5.6.	Trening a sarkopenia i zespół słabości	103
6.	WNIOSKI	108
7.	PIŚMIENNICTWO	110
	WYKAZ SKRÓTÓW	123
	WYKAZ RYCIN.....	126
	WYKAZ TABEL	127
	ANEKS.....	129
	STRESZCZENIE	135
	SUMMARY	137

1. Wstęp

1.1. Szpiczak plazmocytowy

Szpiczak plazmocytowy (MM – ang. *multiple myeloma*) to złośliwy i ciągle nieuleczalny nowotwór hematologiczny wywodzący się z klonalnego rozrostu zmienionych nowotworowo plazmocytów [1]. Komórki te produkują białko monoklonalne będące immunoglobuliną lub jej fragmentem wykrywane w badaniach laboratoryjnych w surowicy lub moczu. Badaniem laboratoryjnym potwierdzającym rozpoznanie jest elektroforeza białek surowicy lub moczu, w której wykrywane jest białko monoklonalne, następnie jego typ określa się wykonując immunofiksację białek pozwalającą na określenie typu łańcuchów lekkich i ciężkich występujących w surowicy. W rzadkich przypadkach szpiczaka niewydzielającego brak jest białka monoklonalnego – ta postać choroby występuje u ok 2% chorych [2].

Zachorowania na szpiczaka plazmocytozowego stanowią 10-15% nowotworów hematologicznych i ok. 1-2% przypadków wszystkich zachorowań na nowotwory [3]. Stanem przednowotworowym jest MGUS, czyli gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) występująca u ok. 3% populacji [2]. U około 8% chorych występuje bezobjawowa postać szpiczaka – szpiczak tłący się (SMM, ang. *smoldering myeloma*), której ryzyko progresji w ciągu 5 lat od rozpoznania wynosi 10% rocznie [1]. Etiopatogeneza szpiczaka plazmocytozowego nie jest do końca poznana [4].

Szpiczak jest chorobą najczęściej występującą u osób starszych. Mediana wieku w momencie diagnozy to 69 lat, a 90% chorych to osoby po 50 roku życia [1, 2]. Obecnie, w dobie coraz nowocześniejszych leków, mediana przeżycia chorych w zależności od stadium choroby wynosi 43 do 83 miesięcy, 5-letnie przeżycie 53,9% [1, 4]. Terapia ma na celu uzyskanie remisji choroby, w zależności od stadium średni czas trwania remisji wynosi od 29 do 66 miesięcy [4]. Zastosowane leczenie indukujące remisję zależne jest od możliwości zakwalifikowania chorego do procedury przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, ang. *auto-hematopoietic stem cell transplantation*), poprzedzonego leczeniem mieloablacyjnym (HDT, ang. *high dose therapy*) [4]. Chorzy, którzy ze względu na wiek nie kwalifikują się do leczenia auto-HSCT, leczeni są z wykorzystaniem różnych protokołów chemioterapii i immunoterapii [1].

1.1.1. Diagnostyka szpiczaka plazmocytozy

Rozrost plazmocytozy i produkcja białka monoklonalnego powodują szereg objawów typowych dla szpiczaka. Następstwa narządowe charakterystyczne dla rozwiniętej postaci choroby określane są skrótem CRAB [1]: C – podniesione stężenie wapnia w surowicy (ang. *calcium*) o 0,25 mmol/l powyżej górnej wartości granicznej, R – niewydolność nerek (ang. *renal insufficiency*), stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 177 mmol/l lub klirens kreatyniny poniżej 40 ml/min, A – anemia, stężenie hemoglobiny o 2 g/dl poniżej dolnej wartości granicznej, B – uszkodzenia kości (ang. *bone lesions*), jedno lub więcej ognisk osteolitycznych w badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej [2].

Najnowszymi kryteriami precyzującymi diagnozę uszkodzeń narządowych są niedawno wprowadzone kryteria SLiM [1]: S (ang. *sixty*, 60) – odsetek plazmocytozy klonalnych w biopsji szpiku lub biopsji tkankowej równy co najmniej 60%, Li – łańcuchy lekkie (ang. *light chains*), stosunek łańcuchów klonalnych do nieklonalnych w surowicy wynoszący co najmniej 100, a stężenie łańcuchów klonalnych wynoszące co najmniej 100 mg/dl, M – badanie rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance*), obecność co najmniej 2 ogniskowych nacieków w szpiku kostnym, o wymiarze co najmniej 5 mm każdy. W przypadku wykrycia białka monoklonalnego w wysokim stężeniu (powyżej 30 g/l w surowicy lub 500 mg/dobę w dobowej zbiórce moczu) oraz obecności klonalnych plazmocytozy w biopsji szpiku kostnego 10-60% diagnozuje się SMM, która nie wymaga leczenia. Gdy odsetek klonalnych plazmocytozy jest niższy niż 10%, a stężenie białka monoklonalnego w surowicy mniejsze niż 30 g/l – wskazuje to MGUS [1, 2].

1.1.2. Choroba kostna

U większości (ponad 70%) chorych na szpiczaka plazmocytozy dochodzi do rozwoju choroby kostnej [5]. U jej podstaw leży przesunięcie równowagi metabolizmu kostnego w kierunku niszczenia tkanki kostnej w wyniku stymulacji osteoklastów (komórek kościogubnych) oraz obniżenia aktywności osteoblastów (komórek kościotwórczych). Związane jest to z aktywnością komórek nowotworowych, które przyczyniają się do niszczenia tkanki kostnej w swoim najbliższym sąsiedztwie w mikrośrodowisku szpiku kostnego (podścielisku) [6]. W przebudowie kostnej zachodzącej w szpiczaku duże znaczenie odgrywa pobudzenie szlaku sygnałowego RANK/RANKL poprzez obniżenie ekspresji osteoprotegeryny wytwarzanej w komórkach podścieliska i osteoblastach, która wiąże ligand

RANKL w normalnych warunkach hamujący osteoblastogenezę [7]. Wzrost aktywności osteoklastów związany jest przede wszystkim z lokalnym oddziaływaniem cytokin je pobudzających wydzielanych przez komórki nowotworowe, jak również komórki mezenchymalne, podobnie jak supresja aktywności osteoblastów. W modelu zwierzęcym wykazano, iż bezpośredni kontakt komórek szpiczakowych z osteoblastami wpływa na blokowanie ich różnicowania [8]. W mikrośrodowisku szpiku kostnego zahamowanie aktywności szlaku Wnt prowadzi do nasilenia zmian osteolitycznych w związku ze zmniejszeniem liczby osteoblastów [9]. Również podwyższone stężenie białka DKK1 w szpiku pacjentów może wpływać na hamowanie różnicowania się tych komórek. Stężenie tego białka w surowicy koreluje natomiast z nasileniem zmian osteolitycznych u pacjenta [10].

Uszkodzenia widoczne są w badaniach obrazowych jako ogniska osteolityczne (najczęściej w kościach płaskich czaszki, żeber, kręgach). Wystąpienie tego typu zmian powoduje pojawienie się powikłań kostnych takich jak: złamania kompresyjne kręgosłupa, złamania patologiczne oraz bóle kostne. Złamania patologiczne występują u ok 43 % chorych na szpiczaka plazmocytozy [11]. Wśród pacjentów, u których występują złamania patologiczne śmiertelność jest wyższa o 20% niż u pacjentów bez tego powikłania [11].

Leczenie choroby kostnej towarzyszącej szpiczakowi plazmocytozy oparte jest o leki z grupy bisfosfonianów oraz suplementację wapnia i witaminy D [1, 4]. Złamania w obrębie kręgosłupa mogą być leczone chirurgicznie – z wykorzystaniem takich technik jak werrebroplastyka i kifoplastyka [12].

1.1.3. Polineuropatia obwodowa

Stosunkowo częstym skutkiem ubocznym leczenia przeciwnowotworowego szpiczaka plazmocytozy z wykorzystaniem talidomidu i bortezomibu jest wystąpienie u chorego polineuropatii obwodowej indukowanej przez chemioterapię (CIPN, ang. *chemotherapy induced polyneuropathy*) [13]. Objawia się ona parestezjami, bólem, zaburzeniami czucia, które (w przypadku kończyn dolnych) mogą prowadzić do zaburzeń równowagi, co może niekorzystnie wpływać na aktywność chorych.

Mechanizm uszkodzeń neuronów w szpiczaku nie jest jeszcze jednoznacznie wyjaśniony. Polineuropatia pojawia się również u chorych na inne dyskracje plazmocytozy i może być również powodowana przez immunoglobulinę monoklonalną, najczęściej IgM. Rozróżnienie przyczyn polineuropatii jest trudne, a objawy kliniczne są podobne niezależnie od powodów tego zaburzenia [14]. W badaniach neurofizjologicznych wykazuje się zmiany

charakterystyczne dla przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej [15]. Wykazano, iż zaburzenia w metabolizmie glukozy oraz zespół metaboliczny mogą się przyczyniać do wystąpienia tego powikłania [16]. Badania wskazują też, że duże nasilenie objawów polineuropatii może być związane z niskim stężeniem witaminy D w surowicy [17]. W profilaktyce i leczeniu objawów polineuropatii ma również znaczenie odpowiednia suplementacja [4].

1.2. Stres oksydacyjny

1.2.1. Stres oksydacyjny jako zaburzenie równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej

Stres oksydacyjny definiuje się jako zaburzenie równowagi między procesami utleniania i redukcji w organizmie [18]. Wynika ono z zakłócenia homeostazy między tworzeniem wolnych rodników tlenowych (RFT – reaktywne formy tlenu, ROS, ang. *reactive oxygen species*) a wydolnością mechanizmów antyoksydacyjnych organizmu. RFT ze względu na swoją dużą reaktywność w wysokich stężeniach zaburzają równowagę prooksydacyjno-antyoksydacyjną organizmu, przesuwając ją w kierunku reakcji utleniania [18]. W organizmie RFT powstają w efekcie procesów biochemicznych zachodzących w ustroju (np. reakcje układu immunologicznego, oddychanie komórkowe) oraz w wyniku działania czynników zewnętrznych takich jak promieniowanie (jonizujące, UV), czy niektórych grup związków chemicznych (np. zawartych w dymie tytoniowym, zanieczyszczeniu powietrza, rozpuszczalniki organiczne, jak również metabolity niektórych leków jak paracetamol, czy antybiotyki z grupy antracyklin). RFT posiadające niesparowany elektron na ostatniej powłoce nazywane są wolnymi rodnikami. Ze względu na dużą reaktywność RFT występujące w nadmiarze lub przy słabej ochronie antyoksydacyjnej działają destrukcyjnie na struktury organizmu [19].

Do najważniejszych RFT produkowanych w ustroju zalicza się przede wszystkim: rodnik hydroksylowy, anionorodnik ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru, czy tlen singletowy [20]. Związki te produkowane w stanie homeostazy fizjologicznej mają duże znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. RFT biorą udział w sygnalizacji wewnątrz- i międzykomórkowej. Nadtlenek wodoru i anionorodnik ponadtlenkowy mają aktywność mitogenną – przyspieszają tempo replikacji DNA i szybkość proliferacji komórek [19].

Głównym źródłem RFT w komórce jest mitochondrialny łańcuch oddechowy, gdzie powstają w procesie fosforylacji oksydacyjnej [21]. Podczas procesu oddychania

komórkowego dochodzić może do tak zwanego wycieku elektronów. Elektrony uwolnione z łańcucha transportu reagują z tlenem cząsteczkowym tworząc anionorodnik ponadtlenkowy. W wyniku tego procesu powstaje 80% RFT generowanych w łańcuchu oddechowym. Kolejne istotne ich źródło to proces wybuchu tlenowego fagocytycznych komórek odpornościowych polegającego na uwolnieniu RFT do fagolizosomu w celu zniszczenia zawartych w nim mikroorganizmów [22].

Stresowi oksydacyjnemu przypisuje się znaczenie w patogenezie wielu chorób przewlekłych, degeneracyjnych oraz cywilizacyjnych, w tym nowotworów [18, 19]. Jest związany z fizjologią procesu starzenia się organizmu - coraz więcej badań wskazuje na to, iż uszkodzenia powodowane przez RFT są jednym z głównych wyznaczników tego procesu [23]. Wolnorodnikowa teoria starzenia opiera się na założeniu, że uszkodzenia oksydacyjne kumulują się wraz z wiekiem [18]. Wtedy również następuje obniżenie wydajności mechanizmów naprawczych [24]. Istotnym jest fakt, iż tempo i liczba uszkodzeń oksydacyjnych wzrasta również w przypadku chorób przewlekłych. W związku z powyższym zwiększony poziom stresu oksydacyjnego wiązać się może ze skróceniem długości życia [25].

1.2.2. Obrona antyoksydacyjna

Obrona antyoksydacyjna organizmu opiera się na układzie ochronnym ADS (ang. *antioxidant defense system*) działającym w dwóch mechanizmach: enzymatycznym i nieenzymatycznym. Współdziałanie obu tych składników stanowi skuteczny system obronny organizmu przed wolnymi rodnikami, zarówno powstającymi endogennie, jak i tymi egzogennymi [26]. Ze względu na sposób działania, ADS można podzielić na 3 linie:

1 linia: enzymy antyoksydacyjne – ich zadaniem jest zapobieganie inicjacji reakcji łańcuchowej reakcji tworzenia RFT. Za najważniejsze uznaje się takie enzymy, jak [19, 23, 25, 26]:

- Dysmutazy ponadtlenkowe (SOD, ang. *superoxide dismutase*, EC 1.15.1.1.) – katalizują reakcję dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego do nadtlenu wodoru i tlenu cząsteczkowego,
- Katalaza (CAT, ang. *catalase*, EC 1.11.1.6.) – rozkłada nadtlenek wodoru, uważana jest za najistotniejszy enzym chroniący krwinki czerwone przed stresem oksydacyjnym,

- Peroksydazy glutationowe (GPx, ang. *glutathione peroxidase*, EC 1.11.1.9.) – to enzymy klasy oksyreduktaz, przekształcające zredukowany glutation (GSH) w utlenioną formę (GSSG),
- Reduktaza glutationowa (GR, ang. *glutathione reductase*, EC 1.6.4.2) – katalizuje reakcję odwrotną niż GPx, czyli odtworzenie się zredukowanej formy glutationu (GSH) z wykorzystaniem NADPH jako substratu.

2 linia: antyoksydanty nieenzymatyczne – zatrzymują procesy oksydacyjne na poziomie propagacji, działają nieswoiście. Są to związki niskocząsteczkowe, znajdujące się w błonie komórkowej lub cytopazmie [26]. Należą do nich takie jak: witamina C, witaminy z grupy B, glutation, kwas moczowy – antyoksydanty hydrofilne, witamina E i koenzym Q10 – antyoksydanty lipofilne, czy pierwiastki śladowe (selen, cynk, mangan) [19]. Do antyoksydantów nieenzymatycznych o istotnej roli w organizmie człowieka zalicza się także białka takie jak: albuminy, laktoferyna, transferyna, ceruloplazmina, czy bilirubina [26].

3 linia: enzymy naprawcze – takie jak polimerazy, glikozydazy, nukleazy, które naprawiają uszkodzenia nici DNA. Do tej grupy należą również enzymy o aktywności litycznej. Usuwają one produkty uszkodzeń oksydacyjnych takich jak uszkodzone białka, DNA czy lipidy, zapobiegają ich gromadzeniu się w tkankach. Enzymy te znajdują się w cytozolu i mitochondriach [19].

1.2.3. Stres oksydacyjny w chorobach nowotworowych

Działaniu RFT przypisuje się znaczenie w procesie nowotworzenia [22, 25, 27, 28], jak również prawdopodobnie w progresji choroby nowotworowej, neoangiogenezie, czy przerzutowaniu [22, 27].

Poziom stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych rośnie początkowo ze względu na oddziaływanie czynników środowiskowych będących często przyczyną transformacji nowotworowej. Inicjacja procesu karcynogenezy związana jest z bezpośrednim uszkodzeniem DNA podczas transformacji nowotworowej [22, 29]. W kolejnym etapie wzrost RFT wynika z ich zwiększonej produkcji w komórce będącej efektem przyspieszonego metabolizmu, szybkiego wzrostu, proliferacji, jak również i zaburzeń w obrębie układów antyoksydacyjnych [20]. W przypadku guzów litych wzrost RFT związany jest również z hipoksją występującą w sytuacji bardzo szybkiego wzrostu guza przy niewystarczającej neoangiogenezie [20]. Badania wskazują, iż RFT obecne w komórce nowotworowej odgrywają rolę w odporności na anoikis, czyli śmierci komórki związanej z utratą połączenia

z substancją międzykomórkową, co wpływa na zwiększenie zdolności do tworzenia przerzutów [30]. W procesie przerzutowania dużą rolę odgrywa również aktywność enzymów z grupy metaloproteinaz (MMP, ang. *matrix metalloproteinases*), regulowana przez RFT [22].

Jednocześnie, wykazano, iż komórki nowotworowe charakteryzować może wyższa aktywność ochrony antyoksydacyjnej, pomagająca w utrzymaniu homeostazy oraz zwiększeniu ich przeżywalności [22]. Okazuje się również, iż terapia antyoksydantami może prowadzić do progresji nowotworu w związku z obniżeniem poziomu stresu oksydacyjnego również w komórkach guza [20].

RFT odgrywają też ważną rolę w niszczeniu komórek nowotworowych przez organizm [20] oraz zapobieganiu inicjacji karcynogenezy [30]. Istotnym jest, iż wraz z wiekiem poziom stresu oksydacyjnego wzrasta, słabną mechanizmy obronne organizmu, a kumulacja uszkodzeń oksydacyjnych zarówno DNA, jak i innych składników komórki może prowadzić do karcynogenezy [25].

Stres oksydacyjny a leczenie nowotworów

Większość chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu nowotworów, w tym szpiczaka plazmocytowego, powoduje wzrost poziomu stresu oksydacyjnego. Skuteczność leków wykazujących takie działanie może być związana z przekroczeniem progu stężenia wolnych rodników nieszkodliwego dla komórek nowotworowych, co prowadzi do indukcji ich apoptozy [20] oraz zmniejszenia zdolności do przerzutowania [27]. Wzrost ilości RFT związany jest zarówno z wzrostem generowania tych cząsteczek w mitochondriach, jak również z obniżaniem aktywności wewnątrzkomórkowych systemów antyoksydacyjnych.

W trakcie leczenia szpiczaka plazmocytowego poziom stresu oksydacyjnego dodatkowo podwyższa się, a następnie obniża po zakończeniu terapii [31]. Wykazano również, że całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza (TAC, ang. *total antioxidative capacity*) u pacjentów ze szpiczakiem jest znacznie obniżona w porównaniu do zdrowej populacji [31]. U chorych po auto-HSCT wykazano obniżenie aktywności GPx wraz z czasem od procedury przeszczepienia. Dzień po przeszczepie obniżała się również w leukocytach liczba uszkodzeń DNA, jednak wracała do bazowej liczby po 20 dniach od przeszczepu [32].

1.3. Stan zapalny

1.3.1. Stan zapalny – znaczenie w fizjologii i patofizjologii

Stan zapalny to reakcja tkanek na czynniki uszkodzające o różnym pochodzeniu (biologiczne, chemiczne i fizyczne). Czynniki te zaburzają lokalnie występującą homeostazę, co wiąże się z wystąpieniem reakcji obronnej, mającej na celu usunięcie uszkodzeń oraz czynnika je powodującego. Do cech charakterystycznych stanu zapalnego zaliczamy: ocieplenie (łac. *calor*), zaczerwienienie (łac. *rubor*), ból (łac. *dolor*), obrzęk (łac. *tumor*), utrata funkcji (łac. *functio laesa*). Stan zapalny może mieć charakter ostry lub przewlekły. Ostra reakcja zapalna rozwija się do 12 godzin od uszkodzenia, prowadzi do przywrócenia prawidłowej funkcji z udziałem czynników biochemicznych, immunologicznych i hemostatycznych. Nieefektywna reakcja ostra przechodzi w przewlekłą, często o niskim nasileniu [33, 34].

Podczas reakcji zapalnej początkowo dochodzi do migracji komórek do miejsca uszkodzenia, zachodzą zmiany naczyniowe prowadzące do zwiększenia ich przepuszczalności dla leukocytów, pojawia się odpowiedź odpornościowa typu humoralnego związana z wytwarzaniem cytokin oraz białek ostrej fazy oraz odpowiedź hemostatyczna, związana z aktywacją układu krzepnięcia oraz odpowiedź typu komórkowego [34]. Szlaki sygnałowe związane ze stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym przecinają się i są wzajemnie zależne. Uszkodzenia oksydacyjne makromolekuł mogą inicjować stan zapalny, a wytwarzane w objętej zapaleniem tkance cytokiny aktywować enzymy katalizujące reakcje produkujące RFT [35]. Dodatkowo, aktywowane zapaleniem komórki odpornościowe, jak już wspomniano, wytwarzają wolne rodniki w mechanicznie wybuchu tlenowego [21].

Przewlekły stan zapalny charakteryzuje się niewielkim wzrostem stężeń białek ostrej fazy oraz cytokin prozapalnych, przy braku infekcji czy uszkodzenia tkanek [34]. Brak jest wciąż jednak markerów, które jednoznacznie pozwoliłyby na szczegółowe wychwycenie tego typu zmian zapalnych, jednak wiadomo, że podwyższone stężenia cytokin takich jak IL-6, IL-1, TNF-alfa, czy białka CRP związane jest z wyższym ryzykiem śmiertelności i zachorowalności [33].

1.3.2. Stan zapalny w chorobach nowotworowych

W rozwoju choroby nowotworowej duże znaczenie przypisuje się występowaniu przewlekłego stanu zapalnego. Na powstawanie nowotworu wpływ ma przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu, komórki patologiczne rozwijają się w mikrośrodowisku,

w którym występuje duża ilość cytokin i czynników wzrostu uwalnianych przez zmienione zapalnie komórki [36]. Dodatkowo, uwalniane przez komórki odpornościowe w procesie wybuchu tlenowego RFT mogą powodować inicjację procesu nowotworzenia [29]. W kolejnych etapach choroby nowotworowej stan zapalny powodowany jest przez wzrost ilości RFT generowanych w komórkach zmienionych nowotworowo [36]. Nadprodukcja cytokin prozapalnych występuje w nowotworach hematologicznych pochodzenia mieloidalnego [37], jak również limfoidalnego [38], w tym w szpiczaku plazmocytowym, gdzie proces zapalny mający miejsce w mikrośrodowisku szpiku ma duże znaczenie [6].

Chroniczny stan zapalny o niskim nasileniu (ang. *low-grade inflammation*) towarzyszy procesowi starzenia się organizmu (ang. *inflamm-aging*) i związany jest z podwyższonymi stężeniami m.in. cytokin prozapalnych. U przyczyn tego zjawiska leżą zmiany związane ze starzeniem się układu immunologicznego (immunosenescencja), przede wszystkim z funkcjonowaniem limfocytów T oraz zmianami w proporcjach ich poszczególnych subpopulacji (wzrost Th2 w stosunku do Th1), co wpływa na profil wytwarzanych cytokin. W efekcie następuje zwiększenie podatności na infekcje, na rozwój chorób nowotworowych i autoimmunologicznych [18, 33]. Dodatkowym elementem pobudzającym rozwój tego typu stanu zapalnego jest obecność otyłości, zwłaszcza związanej z występowaniem wisceralnej tkanki tłuszczowej, która produkuje cytokiny prozapalne (IL-6, TNF-alfa) oraz adipokiny [33].

Stan zapalny i stres oksydacyjny nasilają działanie szlaków biochemicznych powodujących aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa B*) należącego do rodziny białek Rel będących onkogenami. NF- κ B odpowiada za kontrolę ekspresji genów związanych z proliferacją i wzrostem komórek [29]. Aktywacja NF- κ B powoduje nasilenie syntezy cytokin, chemokin, czy czynników wzrostu, białek ostrej fazy, molekuł adhezyjnych oraz białek o działaniu antyapoptotycznym, zwiększa również ekspresję genów, które wpływają na zahamowanie akumulacji RFT [39]. Białko to występuje w cytoplazmie komórek w postaci nieaktywnej, związanej z inhibitorem (NF- κ B-I κ B). Pod wpływem cytokin prozapalnych (głównie IL-1, TNF-alfa, droga klasyczna) i RFT (droga atypowa) rozpada się on do aktywnej formy, która ulega translokacji do jądra komórkowego, gdzie powoduje zmiany w ekspresji genów [29]. Szlakowi temu przypisuje się duże znaczenie w nowotworach hematologicznych, w których bardzo często spotykane są rearanżacje chromosomowe w obrębie genów kodujących 2 warianty NF- κ B. W przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej aktywność tego białka jest wyższa niż w zdrowych limfocytach typu B, a pod wpływem jej hamowania, komórki białaczkowe obumierają [39].

1.4. Sarkopenia i zespół słabości

1.4.1. Sarkopenia

Sarkopenia to zjawisko utraty masy mięśniowej ze współistniejącym obniżeniem sprawności fizycznej i osłabieniem mięśniowym [40]. Do jej objawów zalicza się męczliwość, niską wytrzymałość na wysiłek, niezamierzoną utratę masy ciała, zaburzenia koordynacji i równowagi. Dodatkowo u osób z sarkopenią, pojawiać się może otyłość sarkopeniczna związana z ubytkiem beztłuszczowej masy ciała i nadmiernym rozrostem tkanki tłuszczowej. Powikłaniem sarkopenii może być osteoporoza, zwiększona częstość upadków oraz urazów [40]. W ciężkiej postaci pojawiają się dodatkowo zaburzenia psychiatryczne takie jak depresja, apatia czy lęki, a osoba nią dotknięta ma problemy z codziennym funkcjonowaniem i staje się stopniowo coraz bardziej zależna od innych. Problem ten pogłębia się wraz z postępującym obniżaniem się poziomu aktywności fizycznej, co w dalszej perspektywie prowadzi do zaniku mięśni wynikającego z ich nieużywania [25].

Zjawisko sarkopenii występuje fizjologicznie wraz z procesem starzenia się organizmu. Sarkopenia pojawiająca się wraz z wiekiem wynika z nakładających się czynników takich, jak spadek aktywności fizycznej, przesunięcie równowagi białkowej w stronę niszczenia białek, zmniejszenie rezerw energetycznych, zwyrodnienie połączeń nerwowo-mięśniowych, obniżanie się stężeń hormonów anabolicznych, wzrost stężeń cytokin prozapalnych, nasilony stres oksydacyjny [41]. W przypadku chorób przebiegających z wyniszczeniem dochodzi do znacznego podwyższenia stężenia w surowicy TNF-alfa [40]. Wśród cytokin prozapalnych wpływających na nasilenie sarkopenii u zdrowych osób można wymienić: IL-1, IL-6, czy TNF-alfa, jak również nasilony stres oksydacyjny [41].

Stres oksydacyjny przyczynia się do pojawienia się sarkopenii u osób starszych w związku ze zwiększoną generacją RFT następującą wraz z wiekiem. RFT uszkodzają osłonki mielinowe alfa-motoneuronów powodując ich zanik [24]. Związek spadku masy mięśniowej u osób starszych i stresu oksydacyjnego wynika również z dysfunkcji pojawiających się w obrębie łańcucha oddechowego w mitochondriach [40]. Generowane w większej ilości RFT powodują uszkodzenia kanałów wapniowych, co upośledza uwalnianie się jonów wapnia w czasie skurczu mięśnia, co obniża ich siłę i wydolność [24]. Istotna rola stresu oksydacyjnego w patogenezie sarkopenii przemawia za tym, iż aktywność fizyczna o umiarkowanej intensywności może mieć znaczenie jako czynnik jej zapobiegający –

zarówno ze względu na obniżanie ilości wolnych rodników, jak również podwyższanie sprawności obrony antyoksydacyjnej komórek [25].

Harada i wsp. wprowadzili indeks sarkopeniczny składający się ze stężeń w surowicy wskaźników biochemicznych (adiponektyna i kwas sjalowy) BMI, wieku i płci [42]. Badania prowadzone były na grupie pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi. Nasilenie sarkopenii mierzone może być również z wykorzystaniem aparatury. Do najczęściej używanych metod pomiaru masy mięśniowej należą: rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa, absorpcjometria dwóch wiązek promieni rentgenowskich (DEXA, ang. *dual x-ray absorbimerty*) czy metoda bioimpedancyjna [43]. Pomiar bioimpedancji elektrycznej jest szybki, bezpieczny dla pacjenta i nie wiąże się z ekspozycją na promieniowanie rentgenowskie. Korzystając z tej metody, do oceny sarkopenii wyznacza się wskaźnik FFMI (ang. *fat free mass index*), w którym wykorzystuje się wynik pomiaru beztłuszczowej masy ciała oraz wysokość ciała podniesiona do kwadratu [44].

Zmodyfikowany w 2018 roku algorytm diagnostyczny sarkopenii Europejskiej Grupy Roboczej ds. Sarkopenii (EWGSOP) zakłada 3 kryteria diagnostyczne tej jednostki chorobowej opierają się na obniżonej sile mięśni, niskiej ilości lub jakości mięśni oraz niskiej sprawności fizycznej [45]. Osoby podejrzane o wystąpienie sarkopenii wyłania się na podstawie kwestionariuszy przesiewowych, jak SARC-F. Spełnienie kryterium obniżonej siły mięśni świadczy o prawdopodobnej sarkopenii, spełnienie kolejnego kryterium – niskiej jakości/ilości mięśni potwierdza diagnozę, a obniżona sprawność fizyczna wskazuje na ciężką postać sarkopenii [46].

1.4.2. Zespół słabości

Wystąpienie sarkopenii związane jest z zespołem słabości (zespół kruchości, ang. *frailty syndrome*) występującym często u pacjentów geriatrycznych, wynikającym z obniżonej wydolności fizjologicznej [34]. Definiowany jest on jako stan związany ze znaczą niedyspozycyjnością psychofizyczną ze współwystępującymi zaburzeniami równowagi, problemami z poruszaniem się, obniżeniem odporności, wytrzymałości, siły mięśniowej, sprawności intelektualnej [40]. Objawia się przede wszystkim niezamierzoną utratą masy ciała, spowolnieniem, osłabieniem, wyczerpaniem i obniżeniem poziomu aktywności fizycznej [34], a więc związany jest również z sarkopenią.

Wystąpienie zespołu słabości u starszych osób jest silnie związane ze stężeniem białka CRP, cytokin prozapalnych oraz stresem oksydacyjnym [47]. Obecny w organizmie przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu może dodatkowo wpływać na pojawienie

się anemii związanej z nieprawidłowościami w metabolizmie żelaza, zaburzonej erythropoezie, czy skróconym czasem życia erytrocytów [34]. Anemia przyczynia się do objawów *frailty* poprzez redukcję ilości tlenu dostarczanego do mięśni, co powoduje ich osłabienie i zaburzenie funkcji.

Zespół ten występować może również u chorych na nowotwory oraz niewydolność nerek, niezależnie od wieku [42, 48]. W przypadku niewydolności nerek, zespół słabości wynika z przeznerkowej utraty białka (ang. *protein-energy waste*), utraty masy mięśniowej, wyniszczenia organizmu (kacheksji), utraty składników odżywczych podczas dializ, jak również obecności przewlekłego stanu zapalnego. Występowanie zespołu słabości u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek związane jest ze wzrostem śmiertelności [49]. Co istotne, niewydolność nerek występuje u ok. 50% pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy [1].

Diagnozę *frailty* można postawić na podstawie kwestionariusza PRISMA, którego wyniki są zbieżne z tradycyjnie stosowanymi kryteriami CSHA (ang. *Canadian Study of Health and Aging*) [50]. Wskazuje się również, iż wielochorobowość oraz niepełnosprawność są czynnikami ryzyka *frailty*. Zespół ten występuje u ok. 7% populacji starszych osób, jego częstość wzrasta wraz z wiekiem, pojawia się częściej u mężczyzn niż u kobiet [51]. Wskazuje się również, iż wprowadzenie różnego rodzaju interwencji treningowych u starszych osób z *frailty* powoduje poprawę w zakresie nasilenia jej objawów [52].

1.4.3. Ubytek masy mięśniowej i zespół słabości u chorych na nowotwory

Jak już wspomniano, w zespole *frailty* dochodzi do podwyższenia stężeń cytokin prozapalnych, rozwoju insulinooporności i innych zaburzeń metabolicznych [40], co dodatkowo może wpływać obciążająco na pacjentów leczonych onkologicznie. Wielochorobowość, czyli współistnienie choroby nowotworowej, innych schorzeń, podeszłego wieku oraz leczenia przeciwnowotworowego składa się na pogorszenie mobilności chorych onkologicznych [53].

U chorych na nowotwory zjawisko *frailty* występuje stosunkowo często. W przypadku pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy szacuje się, że jest to 30% chorych [54]. Wśród przyczyn wymienić można zarówno unieruchomienie, niedożywienie, niewydolność nerek, jak również leczenie przeciwnowotworowe. W przypadku szpiczaka duże znaczenie ma też podeszły wiek chorych w związku naturalnie postępującą wraz z procesem starzenia się sarkopenią. Ocena geriatryczna ma zatem duże znaczenie [4]. Pacjenci w wieku ponad

75 lat, u których stwierdzono *frailty* reagują gorzej na leczenie przeciwszpiczakowe [54]. Autorzy badań skłaniają się ku modyfikowaniu leczenia u pacjentów ze szpiczakiem u których stwierdzono *frailty* – spersonalizowany schemat podawania leków przeciwnowotworowych pozwala na poprawę odpowiedzi na terapię i zmniejszenie nasilenia jej skutków ubocznych [53, 54]. Wystąpienie *frailty* związane jest również ze skróceniem czasu remisji choroby oraz czasu przeżycia pacjentów, co pokazały obserwacje prowadzone na próbie 1 618 pacjentów [55]. Ocena nasilenia *frailty* może pomóc przewidzieć ryzyko związane z wykonaniem procedury auto-HSCT u chorego [56].

U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym niewydolność nerek związana jest z interakcją produkowanych przez komórki szpiczakowe łańcuchów lekkich w różnych mechanizmach ze strukturami nefronu (tak zwana "nerka szpiczakowa", ang. *myeloma kidney*). Jak już wspomniano, wystąpienie niewydolności nerek ma duże znaczenie dla powstawania zespołu słabości. W badaniach udowodniono korzystny wpływ aktywności fizycznej, zwłaszcza indywidualnie dobieranej do potrzeb pacjenta na objawy zespołu słabości związane z przewlekłą niewydolnością nerek [48].

Zaobserwowano również związek między wysokim stężeniem we krwi leptyny, CRP, IL-6, IL-1 i TNF-alfa a występowaniem wyniszczenia organizmu towarzyszącego chorobie nowotworowej [57]. Wyniszczenie związane z chorobą nowotworową (kacheksja) obserwowane jest nawet u 50% pacjentów leczonych z powodu nowotworu. U jego źródeł leży zarówno sama obecność choroby nowotworowej, jak również inne czynniki wpływające na pogorszenie stanu odżywienia chorego [58]. Wystąpienie kacheksji związane jest z gorszą odpowiedzią na chemioterapię i krótszym czasem przeżycia pacjenta [58, 59]. Leczenie tego zaburzenia opiera się zarówno na farmakoterapii, jak i wprowadzaniu odpowiedniej diety oraz aktywności fizycznej [59].

1.5. Wysiłek fizyczny a stan zapalny i stres oksydacyjny

Ogólna protekcyjna funkcja wysiłku fizycznego jest dobrze znana i udokumentowana [60, 61]. Istotnym biochemicznym mechanizmem tego efektu może być wpływ aktywności fizycznej na obniżenie poziomu stresu oksydacyjnego i nasilenia stanu zapalnego [35].

1.5.1. Równowaga antyoksydacyjno-prooksydacyjna organizmu

Regularnie podejmowana aktywność fizyczna może korzystnie wpłynąć na równowagę prooksydacyjno-antyoksydacyjną organizmu. Ćwiczenia fizyczne prowadzą do wzrostu

stężenia wolnych rodników tlenowych. Niemniej jednak przy intensywności wysiłku poniżej 60% VO_{2max} ilość wolnych rodników nie przekracza zdolności antyoksydacyjnej, nie powoduje więc uszkodzeń wolnorodnikowych [62]. Przy wysiłku o dużej intensywności, dochodzi do znacznego podwyższenia stężeń wskaźników związanych ze stresem oksydacyjnym [35]. Długo trwający wysiłek prowadzi zarówno do uszkodzeń oksydacyjnych białek, jak i lipidów [63]. Wysiłek anaerobowy prowadzi zarówno do wzrostu poziomu stresu oksydacyjnego, jak również do powstania reakcji zapalnej, nie jest zatem polecany dla chorych na nowotwory. W badaniach prowadzonych u pacjentów po leczeniu onkologicznym dowiedziono, iż program indywidualnie dobieranych ćwiczeń fizycznych poprawia zdolność antyoksydacyjną osocza, zmniejsza jednocześnie stężenia markerów stresu oksydacyjnego [64].

Zwiększone generowanie RFT w mięśniach podczas ich pracy wiąże się ze zmianami w statusie prooksydacyjno-antyoksydacyjnym w komórkach mięśni, jak również osocza. Podczas pracy fizycznej w komórkach mięśni dochodzi do stresu metabolicznego, termicznego oraz mechanicznego, co jest przyczyną zwiększonego generowania wolnych rodników. Przyczyniają się one do peroksydacji lipidów, których stężenie osiąga najwyższe wartości po ok. 6 godzinach po zakończeniu wysiłku. Wynika ze wzmożonej generacji RFT pojawiającej się w konsekwencji wzrostu zużycia tlenu przez miocyty. Obniża się również stężenie antyoksydantów – głównie GSH i witaminy E, wynikające z ich zużycia. Wraz z obniżeniem ilości GSH w mięśniach i osoczu, rośnie osoczowe stężenie GSSG [23].

W obronie antyoksydacyjnej przed RFT generowanymi podczas wysiłku fizycznego biorą udział zarówno antyoksydanty enzymatyczne, jak i nieenzymatyczne. Regularny wysiłek fizyczny dobrany do wydolności ćwiczącego prowadzi również do kompensacyjnego wzrostu aktywności podstawowych enzymów antyoksydacyjnych w wyniku zjawiska adaptacji [62]. Może ona również ulegać obniżeniu w wyniku przekroczenia wydolności antyoksydacyjnej tych enzymów w przypadku przedłużonego, zbyt intensywnego wysiłku i wysokiego stresu oksydacyjnego [62, 65]. Intensywny wysiłek fizyczny prowadzi do wzrostu stężenia kwasu moczowego w osoczu, skąd ten antyoksydant może dyfundować do mięśni, chroniąc je przed uszkodzeniami oksydacyjnymi [62].

U osób podejmujących regularną aktywność fizyczną dochodzi do wzrostu aktywności enzymów antyoksydacyjnych takich jak SOD, GPx [66]. Aktywność SOD wzrasta również po wysiłku jednorazowym [35]. Umiarkowany wysiłek fizyczny wpływa również na wzrost ekspresji genów dla Mn-SOD oraz endotelialnej syntazy tlenu azotu [63].

U osób starszych, jak już wspomniano, wzrasta ilość wolnych rodników, co związane jest z dysfunkcją mitochondriów i wyciekaniem elektronów z łańcucha oddechowego, a dodatkowo obniżone tempo syntezy białek spowalnia działanie mechanizmów naprawczych i obronnych [24, 35]. Warto więc podkreślić, że regularna aktywność fizyczna wpływa korzystnie na funkcjonowanie mitochondriów oraz stymuluje biogenezę tych organelli i powoduje wzrost ich zdolności antyoksydacyjnej [35]. Regularne podejmowanie aktywności fizycznej wpływa na redukcję uszkodzeń oksydacyjnych narządów związanych ze starzeniem się organizmu. Dochodzi do obniżenia stężeń w surowicy i osoczu takich markerów związanych ze stresem oksydacyjnym, jak mieloperoksydaza, czy TBARS (związki reagujące z kwasem tiobarbiturowym, ang. *thiobarbituric acid reactive substances*) [35]. Pojedyncze badania donoszą jednak, iż w efekcie podejmowania regularnej aktywności fizycznej przez starszych mężczyzn wzrastać może zawartość karbonylowanych białek w erytrocytach, jednak aktywność wpływała korzystnie na ogólny stan zdrowia [67].

1.5.2. Stan zapalny

Duże znaczenie dla obniżenia stężeń cytokin prozapalnych ma codzienna aktywność fizyczna, również ta niezwiązana z ćwiczeniami – im wyższe jej nasilenie, tym niższe stężenia w surowicy cytokin takich jak IL-6, IL-1b, TNF-alfa, co wykazano w badaniach Wu prowadzonych na grupie kobiet w wieku 40-70 lat [68]. Autorzy wspominają również, iż badania prowadzone na innych populacjach wskazują na obniżenie stężenia białka CRP w wyniku podejmowania regularnej aktywności fizycznej. Obniżenie nasilenia przewlekłego stanu zapalnego leży u podstaw działania protekcyjnego wysiłku fizycznego w stosunku do wielu chorób cywilizacyjnych, jak również problemów związanych ze starzeniem się organizmu. W badaniach kohortowych Hamer i wsp. prowadzonych na przestrzeni 10 lat z udziałem 4 289 kobiet i mężczyzn (średnia wieku 49,2 lata) wykazano, iż u osób podejmujących regularną aktywność fizyczną zgodną z rekomendacjami towarzystw kardiologicznych przez tak długi okres czasu stężenia CRP i IL-6 są istotnie statystycznie niższe, niż u osób niećwiczących [69]. Okazuje się również, iż u pacjentów po przebytych nowotworze przetyku prowadzących siedzący tryb życia koreluje z wyższymi stężeniami cytokin prozapalnych w surowicy krwi (IL-6, IL-8 i TNF-alfa) [70].

Komórki mięśniowe podczas skurczu wydzielają miokiny – są to cząsteczki o charakterze auto-, para- i endokrynnym, mające właściwości immunomodulujące, wpływają na przemiany energetyczne organizmu, angiogenezę, regulację metabolizmu glukozy

oraz tkankę tłuszczową [71]. Do grupy tej należą również niektóre cytokiny, takie jak IL-4, IL-6, IL-7, czy IL-15, jak również miostatyna, mionektyna, iryzyna, erytropoetyna, czy insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor*) [35, 65, 71]. W odpowiedzi na aktywność fizyczną, stężenie IL-6 w surowicy produkowanej w mięśniach szybko wzrasta, nawet przy ćwiczeniach o niskiej intensywności, które nie powodują uszkodzeń mięśniowych [72]. W przypadku ćwiczeń w znacznym stopniu uszkadzających mięśnie, wzrost stężeń cytokin prozapalnych (IL-1b, IL-6 i TNF-alfa) związany jest z systemową reakcją zapalną [73]. Wspomniane już badania Guinian i wsp. prowadzone w grupie 22 chorych (średnia wieku: 61,4 lat) po operacji raka przełyku uczestniczących w programie składającym się z ćwiczeń aerobowych wykazały, iż uczestnictwo w 12-tygodniowym programie ćwiczeń fizycznych wykonywanych w domu powoduje u tych chorych obniżenie stężeń w surowicy cytokin prozapalnych (IL-8, IL-6, TNF-alfa), jak również markera oksydacyjnych uszkodzeń DNA (8-oksoguanozyna) [70].

Interleukina 6 produkowana w mięśniach podczas ćwiczeń fizycznych wykazuje miejscowy efekt obniżenia produkcji TNF-alfa i IL-1b, przez co może prowadzić do zmniejszenia słabości mięśniowej związanej z nowotworem i terapią przeciwnowotworową [72]. TNF-alfa i IL-1b pobudzają produkcję IL-6, powodując wzrost stężeń cytokin w surowicy w efekcie ćwiczeń powodujących uszkodzenia mięśniowe [73]. Istnieją również doniesienia, że uwalnianie mięśniowej IL-6 podczas ćwiczeń fizycznych może mieć związek z korzystnym efektem aktywności fizycznej w zmęczeniu związanym z terapią przeciwnowotworową [72]

U osób starszych obserwuje się występowanie przewlekłego stanu zapalnego, co – jak już wspomniano, prowadzi do sarkopenii, wzrostu częstości występowania uszkodzeń tkanki mięśniowej, infiltracji komórek układu odpornościowego do uszkodzonych mięśni [35]. Aktywowane komórki układu odpornościowego uwalniają mediatory stanu zapalnego, jak również wytwarzają RFT prowadząc do nasilenia się stresu oksydacyjnego. Zaobserwowano jednak, iż u starszych osób podejmujących regularną aktywność fizyczną stężenia cytokin przeciwzapalnych takich jak IL-10, czy adiponektyny (adipokiny mającej wpływającej korzystnie na insulinowrażliwość tkanek) są wyższe [35].

1.6. Trening zdrowotny i jego zasady

Trening zdrowotny to aktywność ruchowa zmierzająca do poprawy zdrowia ćwiczących, wykazująca efekty rekreacyjne, rehabilitacyjne lub profilaktyczne. Ta forma treningu,

w odróżnieniu od treningu sportowego, ma na celu głównie uzyskanie efektów fizycznych i psychicznych zapobiegających obniżaniu się wraz z wiekiem zdolności adaptacyjnych organizmu [74]. Trening zdrowotny opiera się na 3 najważniejszych zasadach:

1. Zasada ciągłości – prowadzone treningi powinny odbywać się systematycznie i według poprawnej metodyki
2. Zasada progresji – intensywność, objętość i stopień zaawansowania techniki treningu powinny być progresywnie dostosowywane do rosnących umiejętności osób trenujących
3. Zasada specjalizacji – wykonywane treningi powinny mieć określone cele, a ich parametry powinny być dobierane tak, aby je osiągnąć.

Dodatkowo, wskazuje się również na zasady związane z bezpieczeństwem i wykonalnością rekreacyjnego treningu zdrowotnego. Obciążenia powinny być dostosowywane tak, aby nie przekraczały umiarkowanego nasilenia wysiłku przy jednoczesnym stopniowaniu i zróżnicowaniu stosowanego bodźca treningowego [75].

Według wytycznych World Health Organization (WHO) osoby starsze powinny podejmować umiarkowaną aktywność fizyczną przez co najmniej 150 minut w ciągu tygodnia, ok. 3-5 razy w tygodniu, przy czym każda aktywność powinna trwać co najmniej 10 minut, aby przynosić korzystny efekt lub też 75 minut aktywności o wysokiej intensywności wykonywanych 3 razy w tygodniu [76].

1.6.1. Nordic walking jako jedna z form treningu zdrowotnego

Formą wysiłku polecaną dla osób starszych jest nordic walking, czyli treningi marszowe z kijami [77]. Jest to aktywność opracowana przez narciarzy biegowych w Finlandii jako alternatywa dla tej dyscypliny w okresie lata. Nordic walking wykonywany z zachowaniem prawidłowej techniki marszu angażuje praktycznie wszystkie partie mięśni, przez co ta forma treningu ma duży potencjał ogólnorozwojowy. Wpływa korzystnie na wartości tętna spoczynkowego, ciśnienie krwi, wydolność tlenową czy jakość życia osób z różnymi problemami zdrowotnymi [78].

Aktywność ta jest szeroko stosowana i polecana jako bezpieczna forma treningu zdrowotnego dla osób starszych, jak również pacjentów z chorobami nowotworowymi. U kobiet chorych na nowotwór piersi udział w treningach nordic walking wpływa pozytywnie zarówno na sprawność fizyczną, obrzęk limfatyczny, jak również postrzeganie choroby [79].

Wykonywanie treningów nordic walking w tej grupie chorych przez okres 6 tygodni nie wiązało się z wystąpieniem powikłań [80]. Korzystne efekty wykazano również u chorych na nowotwory związane z układem oddechowym poddawanych interwencjom treningowym – w trakcie terapii niedrobnokomórkowego raka płuc [81] oraz po laryngektomii [82].

1.7. Aktywność fizyczna u chorych na nowotwory

Aktywności fizycznej przypisuje się działanie prewencyjne przeciw nowotworom, również hematologicznym. Ze względu na silnie obciążające fizycznie i psychicznie leczenie, częste okresy unieruchomienia, chorzy hematoonkologiczni narażeni są na spadek jakości życia. Włączenie ćwiczeń fizycznych jako elementu terapii może pozytywnie wpłynąć na zmęczenie i depresję [83].

Jak już wspomniano, sama choroba, jak i terapia onkologiczna powodować może szereg komplikacji ograniczających aktywność ruchową pacjenta [84]. Mając na uwadze korzystny wpływ regularnie podejmowanej aktywności fizycznej u chorych na nowotwory, powinna być ona zalecana pacjentom. Zarówno rehabilitacja, jak i aktywność fizyczna w szpiczaku plazmocytowym powinna być dostosowywana do indywidualnych potrzeb chorego [85]. W Polsce pacjenci nie mają dostępu do leczenia uzdrowiskowego [86].

Chorzy na szpiczaka plazmocytowego często unikają podejmowania aktywności fizycznej ze względu na zmęczenie. U 80 chorych w wieku 37-78 lat badanych w ramach programu MASCOT [87] wykazano iż, niezależnie od parametrów takich jak wiek, płeć czy wskaźniki związane z *physical fitness*, wyższy poziom zmęczenia był obecny u osób o wyższym BMI. Niższe poziomy zmęczenia zaobserwowano natomiast u pacjentów, u których siła mięśni lewej nogi była wyższa. Na zmęczenie wpływ miał również poziom nasilenia bólu odczuwanego przez chorego. W opisywanych badaniach potwierdzono istotny wpływ poziomu sprawności fizycznej na jakość życia pacjentów, co powinno przekładać się na tolerancję i skuteczność terapii przeciwnowotworowej. W leczeniu pacjentów ze szpiczakiem istotne jest kompleksowe podejście i współpraca specjalistów z wielu dziedzin – niezbędne jest zarówno prawidłowe leczenie bólu, opieka psychologiczna oraz programy ćwiczeń poprawiających siłę i sprawność fizyczną chorych. W kolejnej części badania MASCOT wykazano również, że podejmowany przez pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym 3-miesięczny cykl treningów odbywających się raz w tygodniu, złożonych z treningu aerobowego o umiarkowanej intensywności (50-75% HRmax), ćwiczeń wytrzymałościowych oraz indywidualnie dobranych oporowych ma korzystny wpływ

na mierzony poziom zmęczenia, zwłaszcza u pacjentów z wysokim bazowym jego nasileniem [88].

Kanadyjskie Stowarzyszenie Fizjoterapeutów wskazuje na korzyści w dobieraniu indywidualnym formy fizjoterapii dla pacjenta. Według opracowanych przez tą organizację wytycznych dobór zabiegów powinien być zależny od wyników parametrów badań laboratoryjnych (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi), ogólnego stanu pacjenta oraz etapu leczenia choroby [89].

1.7.1. Choroba kostna w szpiczaku plazmocytowym a aktywność fizyczna

U chorych, u których rozwinęła się choroba kostna szczególnie ważne jest interdyscyplinarne podejście. Wprowadzenie dobrze dobranego programu ćwiczeń oporowych ma duże znaczenie dla poprawy funkcjonowania chorego, może prowadzić do zwiększenia gęstości kości, wzrostu beztłuszczowej masy ciała, jak również poprawy w zakresie jakości życia, czy sprawności funkcjonalnej [90].

Kwalifikując chorego z chorobą kostną do udziału w programie rehabilitacji należy jednak pamiętać o istotnych przeciwwskazaniach. Wszelkie interwencje poprawiające przepływ krwi (np. masaż, ultradźwięki, zabiegi z wykorzystaniem prądu elektrycznego), jeśli są przeprowadzane, to z pominięciem okolic zajętych przez ogniska osteolityczne [91]. Wysilek fizyczny jest również niebezpieczny u chorych z hiperkalcemią, ponieważ może prowadzić do zaburzeń rytmu serca. Aktywność fizyczna jest również przeciwwskazana u chorych z niewydolnością nerek, czy anemią oraz u chorych z problemami kardiologicznymi [92]. Pacjenci z aktywną chorobą kostną, nieleczonymi złamaniami patologicznymi, kompresją kręgow nie mogą być kwalifikowani do programów ćwiczeń [93].

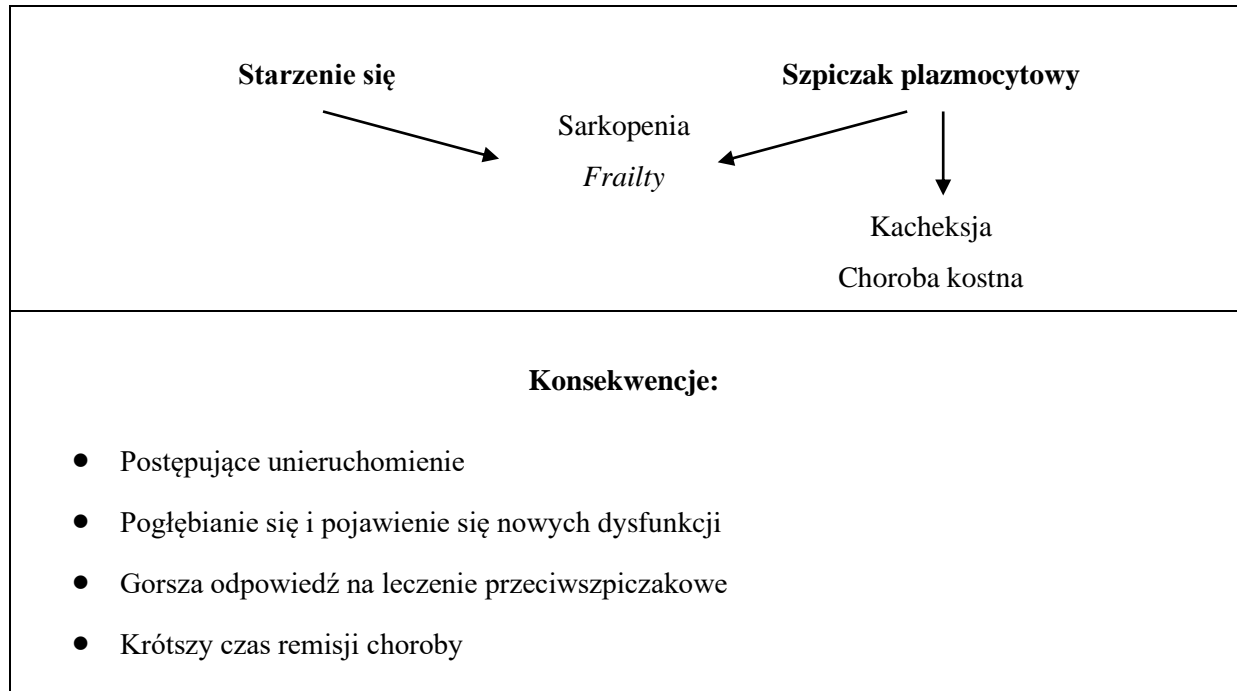
1.7.2. Ograniczenia w podejmowaniu aktywności fizycznej przez pacjentów onkologicznych

Sama choroba, jak i terapia onkologiczna powodować może szereg komplikacji prowadzących do ograniczenia ich aktywności ruchowej [84]. Z tego powodu większość chorych wykazuje znaczny stopień kinezyfobii (badania własne, nieopublikowane). Mając na uwadze korzystny wpływ regularnie podejmowanej aktywności fizycznej na chorych na nowotwory, powinna być ona zalecana pacjentom.

Według danych zebranych w dwóch badaniach przez Craike i wsp. [94, 95] od australijskich pacjentów głównymi barierami w podejmowaniu aktywności fizycznej przez

chorych na szpiczaka plazmocytoowego są zarówno objawy choroby, jak i skutki uboczne terapii przeciwnowotworowej. Najsilniejszymi barierami były: zmęczenie (37,8%), urazy (34,2%), ból (28,1%) [94], jak również strach przed infekcjami [95]. Pacjenci wskazywali jako istotne takie ograniczenia, jak brak wiedzy o bezpiecznych aktywnościach fizycznych, współistniejące choroby, spadek aktywności związany z wiekiem, brak zainteresowania i motywacji do ćwiczenia. 41% osób zadeklarowało chęć udziału w programach ćwiczeń. Mniej aktywne fizycznie były osoby, które nie ćwiczyły przed wykryciem choroby [94]. Dla pacjentów podczas chemioterapii dużym problemem przy podejmowaniu aktywności fizycznej jest ból [95], jak również obawy związane z przebytymi urazami.

W badaniu retrospektywnym Shallwani i wsp. oceniano efektywność rehabilitacji przeprowadzanej w szpitalu podczas leczenia chemoterapeutycznego u 41 pacjentów [96]. 71% chorych uczestniczyło w ćwiczeniach, przyczynami przerwania udziału w rehabilitacji były przede wszystkim przebyte złamania patologiczne i kompresyjne kręgow. Uczestnictwo w programie rehabilitacji spowodowało u badanych znaczne obniżenie się ciężkości zmęczenia (ang. *fatigue severity scores*). U badanych zaobserwowano również utrzymujący się wzrost poziomu aktywności fizycznej, średnio o 6.5 MET-h/week.



Rysunek 1 Nakładanie się wieku i obecności choroby nowotworowej a pogorszenie funkcjonowania w szpiczaku plazmocytoowym

1.7.3. Zalecane aktywności fizyczne u chorych na nowotwory hematologiczne

W literaturze istnieje wiele doniesień dotyczących programów ćwiczeń dla pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, co pokazuje w przeglądzie literatury Bergenthal i wsp. [83]. Obecnie nie ma wytycznych, które by wskazywały jak powinna wyglądać szczegółowo rehabilitacja pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym [97]. Programy aktywności fizycznej aplikowane były z dobrym skutkiem nawet u pacjentów przechodzących przeszczep autologiczny komórek hematopoetycznych [98, 99] oraz u pacjentów poddawanych intensywnej chemioterapii [99]. Prowadzono również programy ćwiczeń u pacjentów w stadium remisji, po leczeniu onkologicznym [100].

Większość badań opiera się na ćwiczeniach zadawanych pacjentom do domu [99–101], wykonywanych przez większość czasu bez bezpośredniego nadzoru fizjoterapeuty, niewystandaryzowanych. Proponowane w wymienionych pracach protokoły ćwiczeń opierały się głównie na ćwiczeniach aerobowych i oporowych. Aktywność fizyczna oceniana była w przytoczonych badaniach jedynie w kontekście aspektów psychologicznych jak zmęczenie i fizycznych [98–100]. Nie odnaleziono doniesień literaturowych na temat wpływu aktywności fizycznej pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym na parametry biochemiczne krwi związane ze stresem oksydacyjnym, stanem zapalnym oraz wskaźnikami związanymi z chorobą.

W pracach oryginalnych, które podejmują tematykę aktywności fizycznej chorych na szpiczaka plazmocytoowego najczęściej opisywane są programy ćwiczeń zawierających ćwiczenia rozciągające, siłowe oraz aerobowe. Przy ćwiczeniach siłowych istotne jest, aby dobrać wykonywane ćwiczenia tak, aby *sheer force* nie działała na miejsca ognisk osteolitycznych [93]. Taki dobór typu aktywności fizycznej zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań. Ćwiczenia aerobowe wpływają korzystnie na wydolność chorego. Jeżeli pacjent ze względu na towarzyszące dolegliwości nie jest w stanie podjąć się udziału w programie ćwiczeń, ważne jest, aby podejmował jakąkolwiek aktywność fizyczną, na którą pozwala stan zdrowia [92].

Wśród zalecanych aktywności dla chorych na nowotwory hematologiczne wymienić można: nordic walking, pływanie, bieganie, jazda na rowerze, ćwiczenia siłowe i aerobowe, jak również zajęcia typu thai chi, joga [83]. Chorzy na szpiczaka plazmocytoowego ze względu na występowanie choroby kostnej narażeni są często na ryzyko złamań kości, co wyklucza wykonywanie przez nich niektórych z wyżej wymienionych form aktywności fizycznej [86].

Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym powinni być więc traktowani przy doborze ćwiczeń jak pacjenci z osteoporozą [102].

Według badań Craike i wsp. [103] pacjenci po leczeniu szpiczaka plazmocytoowego są zainteresowani udziałem w programach ćwiczeń fizycznych o niskiej lub średniej intensywności, prowadzonych przez pielęgniarkę lub fizjoterapeutę, organizowanych w miejscach nieodległych od adresu zamieszkania. Efekty zleczanych indywidualnie ćwiczeń oraz prawidłowość ich wykonywania powinny być na bieżąco monitorowane [86].

1.7.4. Obecna sytuacja pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Aktualnie chorzy na szpiczaka plazmocytoowego pozbawieni są możliwości korzystania z refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia turnusów rehabilitacyjnych, mimo korzystnych efektów zgłaszanych przez pacjentów uczestniczących w odpłatnych pobytach sanatoryjnych (doświadczenia Krakowskiej Grupy Wsparcia). Podania pacjentów w remisji szpiczaka plazmocytoowego są odrzucane w związku z wytycznymi Ministerstwa Zdrowia wykluczającymi leczenie uzdrowskawe u chorych na nowotwory złośliwe przez 5 lat od ich wyleczenia [104]. Tak samo przedstawia się sytuacja z rehabilitacją stacjonarną [86].

Jak już wspomniano, dzięki nowym lekom obecnie średnie przeżycie uległo znacznemu wydłużeniu i chorzy optymalnie leczeni mogą żyć 10 lat i dłużej, stąd też konieczność znalezienia skutecznych, a zarazem bezpiecznych sposobów usprawniania pacjentów. Wyniki uzyskane w niniejszej pracy mogą przyczynić się do stworzenia programów treningowych lub rekomendacji w zakresie aktywności fizycznej dobrze dopasowanych do potrzeb pacjentów w stadium remisji choroby.

1.7.5. Kompleksowość terapii

Ze względu na specyfikę występujących u pacjentów ze szpiczakiem dysfunkcji niezbędna jest kompleksowa i interdyscyplinarna opieka nad chorymi. Taka koncepcja terapii onkologicznej zmierza do całościowego podejścia do zdrowia pacjenta onkologicznego, zapewniając nie tylko wsparcie medyczne, ale również psychologiczne, dietetyczne czy fizjoterapeutyczne.

Współpraca specjalistów z wyżej wymienionych dziedzin umożliwia poprawę stanu zdrowia, jak również jakości życia chorego. Według stanowiska American College of Sports Medicine (ACSM) ćwiczenia fizyczne są bezpieczne dla chorych na nowotwory zarówno

w trakcie leczenia, jak i po nim oraz przyczyniają się do poprawy codziennego funkcjonowania, jakości życia oraz zmęczenia [102]. Jak wykazano wcześniej, wiele badań wskazuje na poprawę jakości życia chorych na szpiczaka oraz odpowiedzi na leczenie w wyniku udziału w cyklach zajęć fizycznych [90–93, 99, 100, 103]. Dodatkowo, podejmowana aktywność fizyczna przyczyniać się może również do obniżenia ryzyka nawrotu choroby [105] oraz spadku umieralności chorych z powodu nowotworu, jak również innych przyczyn [106].

2. Cel pracy

Celem pracy była ocena wpływu 6-tygodniowego programu treningu marszowego z kijami (nordic walking) na parametry biochemiczne krwi związane ze stresem oksydacyjnym, stanem zapalnym i nasileniem sarkopenii u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Porównane zostały również wyniki badań parametrów związanych z chorobą podstawową oraz funkcją nerek. Ponadto, oceniano zmiany w parametrach antropometrycznych, składzie ciała oraz funkcjach motorycznych chorych włączonych do programu.

2.1. Pytania badawcze

1. Czy i w jakim stopniu pod wpływem przeprowadzonego programu treningów nordic walking u chorych na szpiczaka plazmocytoowego nastąpią istotne zmiany w wynikach pomiarów antropometrycznych i analizie składu ciała?
2. Czy udział w treningach wpłynie korzystnie na funkcje motoryczne pacjentów zarówno oceniane subiektywnie, jak i obiektywnie?
3. Czy/ i w jakim stopniu pod wpływem przeprowadzonego programu treningów nordic walking u chorych na szpiczaka plazmocytoowego nastąpią istotne zmiany w stężeniach w surowicy parametrów biochemicznych krwi związanych ze stresem oksydacyjnym?
4. Czy/ i w jakim stopniu pod wpływem przeprowadzonego programu treningów nordic walking u pacjentów nastąpią istotne zmiany w stężeniach w surowicy parametrów związanych ze stanem zapalnym?
5. Czy/ i w jakim stopniu pod wpływem przeprowadzonego programu treningów nordic walking u chorych na szpiczaka nastąpią istotne zmiany w wartościach parametrów krwi związanych z chorobą?
6. Czy/ i w jakim stopniu w wyniku prowadzonych treningów nastąpią u pacjentów zmiany nasilenia cech związanych z sarkopenią oraz zespołem słabości?

3. Metodyka

3.1. Badani

Pacjenci rekrutowani byli do badań spośród chorych leczących się z powodu szpiczaka plazmocytozy w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Podczas rekrutacji pacjenci byli informowani, iż udział w projekcie jest dobrowolny oraz byli zapoznawani ze szczegółami dotyczącymi projektu. Badani byli również informowani o możliwości rezygnacji z uczestnictwa w dowolnym momencie trwania projektu. Przed przystąpieniem do planowanych badań uzyskana została zgoda komisji bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Krakowie (nr 166/KBL/OIL/2018), a wszystkie przeprowadzane procedury nie naruszały Deklaracji Helsińskiej. 33 osoby chore na szpiczaka wyraziły chęć udziału w ostatnim etapie projektu składającym się z treningów nordic walking. Zakwalifikowani pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup:

- a) **Grupa trenująca nordic walking** (NW, badana), która była poddawana 6-tygodniowemu zdrowotnemu treningowi marszowemu z kijami, udział w badaniach ukończyło 15 z 17 osób.
- b) **Grupa kontrolna** (GK) – chorzy niepoddawani żadnej formie aktywności fizycznej, udział w badaniach ukończyło 13 z 16 osób.

Schemat procesu rekrutacji przedstawia Rysunek 2.

3.1.1. Kryteria włączenia

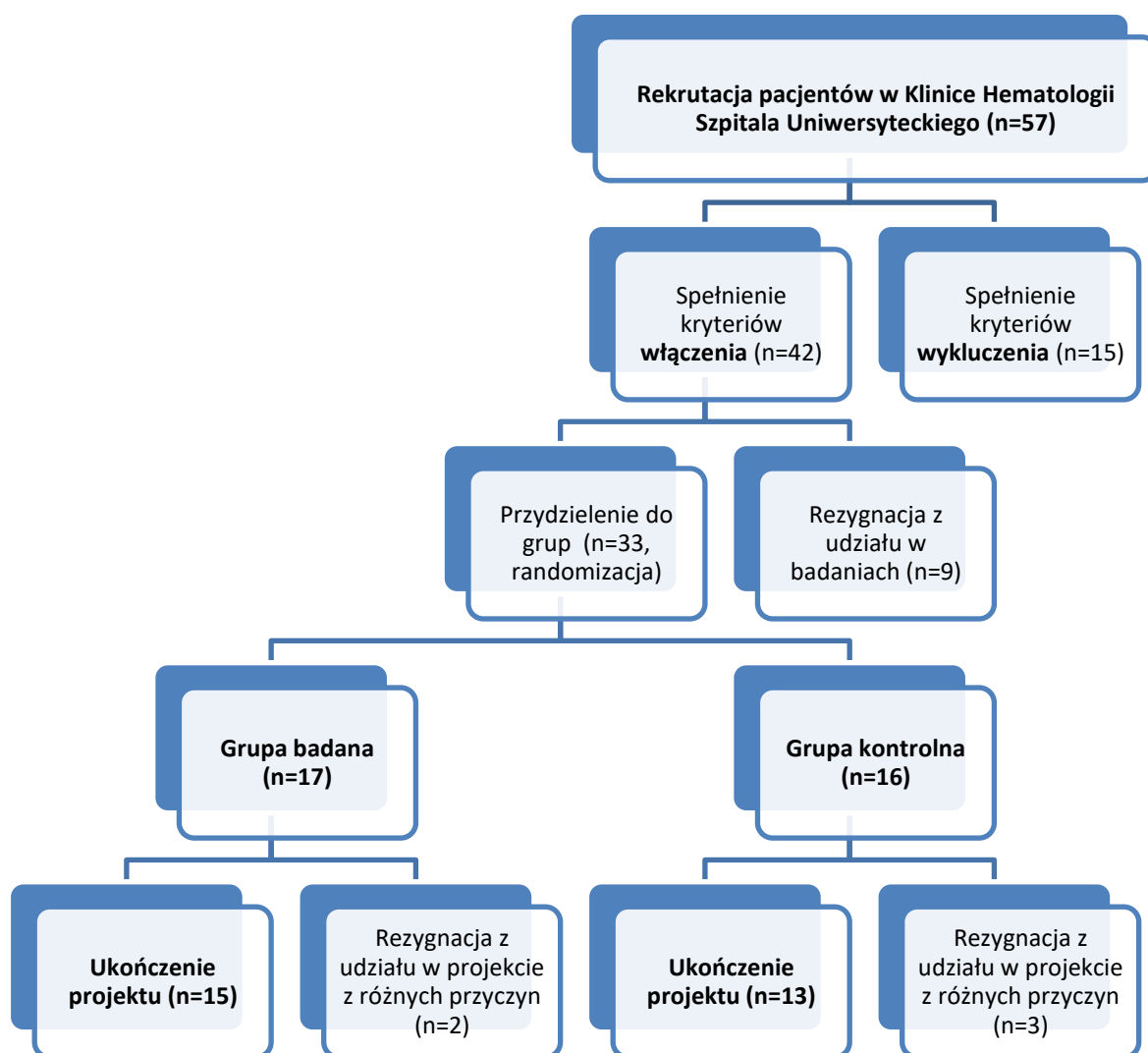
Kryteria przyjęte do kwalifikacji pacjentów do obu grup projektu badawczego:

- Szpiczak plazmocytozy w stadium plateau, bez leczenia cytostatycznego
- Dopuszczalna terapia bisfosfonianami
- Przeprowadzony autoprzeszczep szpiku kostnego lub chorzy bez tej procedury
- Ogólny dobry stan pacjenta (skala ECOG: 0,1,2)
- Brak przeciwwskazań do udziału w treningach zdrowotnych
- Wydolność układu krążenia w skali NYHA 1-2
- Brak przewlekłych chorób układu oddechowego
- Brak innej choroby nowotworowej

3.1.2. Kryteria wykluczenia

Kryteria wykluczenia przyjęte dla obu grup:

- Aktywne leczenie przeciwnowotworowe
- Istotne uszkodzenia wątroby i nerek
- Wysoka hiperkalcemia
- Choroba zakaźna
- Ostre infekcje układu oddechowego
- Przebyty upadek z własnej wysokości powikłany urazem kończyn i tułowia w trakcie badań



Rysunek 2 Diagram przepływu pacjentów

3.2. Protokół badań

Przed rozpoczęciem udziału w badaniach u każdego z uczestników wykonane zostały następujące procedury: wywiad, pobranie krwi żyłnej, test funkcjonalny Fullertona, pomiary antropometryczne, analiza składu ciała, analiza żywienia, ocena aktywności fizycznej za pomocą kwestionariusza, ocena ryzyka sarkopenii i *frailty* za pomocą kwestionariuszy, wyliczenie maksymalnych obciążeń treningowych (dla badanych z grupy trenującej).

Po okresie 6 tygodni u badanych z obu grup powtórzono pobrania krwi żyłnej testy funkcjonalne, pomiary antropometryczne, analizę składu ciała oraz badania kwestionariuszowe. Dodatkowo poproszono chorych, którzy uczestniczyli w treningach o wypełnienie ankiety satysfakcji. Zawarto w niej pytania związane z subiektywną oceną efektów udziału w programie treningowym. Pobrania krwi w celu oznaczenia wybranych wskaźników powtórzono również u wszystkich uczestników badań w 3-cim (w połowie) i 9-tym tygodniu (3-tygodnie po zakończeniu ćwiczeń – *follow up*) od rozpoczęcia badań. Schemat badań przedstawiono na Rysunku 3.

3.2.1. Pomiar sprawności fizycznej i aktywności fizycznej, wyliczenie maksymalnych obciążeń treningowych

Do oceny sprawności fizycznej wszystkich pacjentów biorących udział w badaniach wykorzystano test Fullertona przeznaczony dla osób starszych (ang. *Senior fitness test*, *Fullerton functional fitness test*) zaproponowany przez Rikli i Jonesa [107]. Złożony jest on z 6 prób (zliczane parametry podano w nawiasach), które przeprowadzano według metodyki przyjętej przez Ratkowskiego [108]:

1. „Wstań i siądź” – wstawanie z krzesła i siadanie (ilość powtórzeń w ciągu 30 s.)
2. „Podnoś ciężarek” – zginanie i prostowanie ręki w stawie łokciowym z ciężarkiem; dla kobiet: 2,27 kg, dla mężczyzn: 0,45 kg (ilość podniesień w ciągu 30 s.)
3. „Test marszu 2 minut” – maszerowanie w miejscu z unoszeniem kolan wysoko (ilość uniesień nogi dominującej w ciągu 2 min)
4. „Sięgnij ręką stopy” – skłon tułowia w przód w siadzie na krześle (odległość palców dłoni od palców stopy)
5. „Złącz dłonie” – połączenie palców dłoni obu rąk na odcinku grzbietowym kręgosłupa (odległość palców obu dłoni od siebie)

6. „Wstań i idź” – wstanie z krzesła, marsz, obejście pachołka znajdującego się 2,44 m od krzesła i powrót do siadu (czas od wstania do powrotu do siadu).

W obu grupach został również oceniony poziom aktywności fizycznej za pomocą Międzynarodowego Kwestionariusza Aktywności Fizycznej (*International Physical Activity Questionnaire* – IPAQ) wersja krótka [109].

Maksymalne obciążenia treningowe u pacjentów z grupy NW wyznaczono z użyciem wzoru na obliczanie HRmax zaproponowanego przez Nesa i wsp. [110]:

$$HRmax = 211 - 0,64 \times \text{wiek [lata]}$$

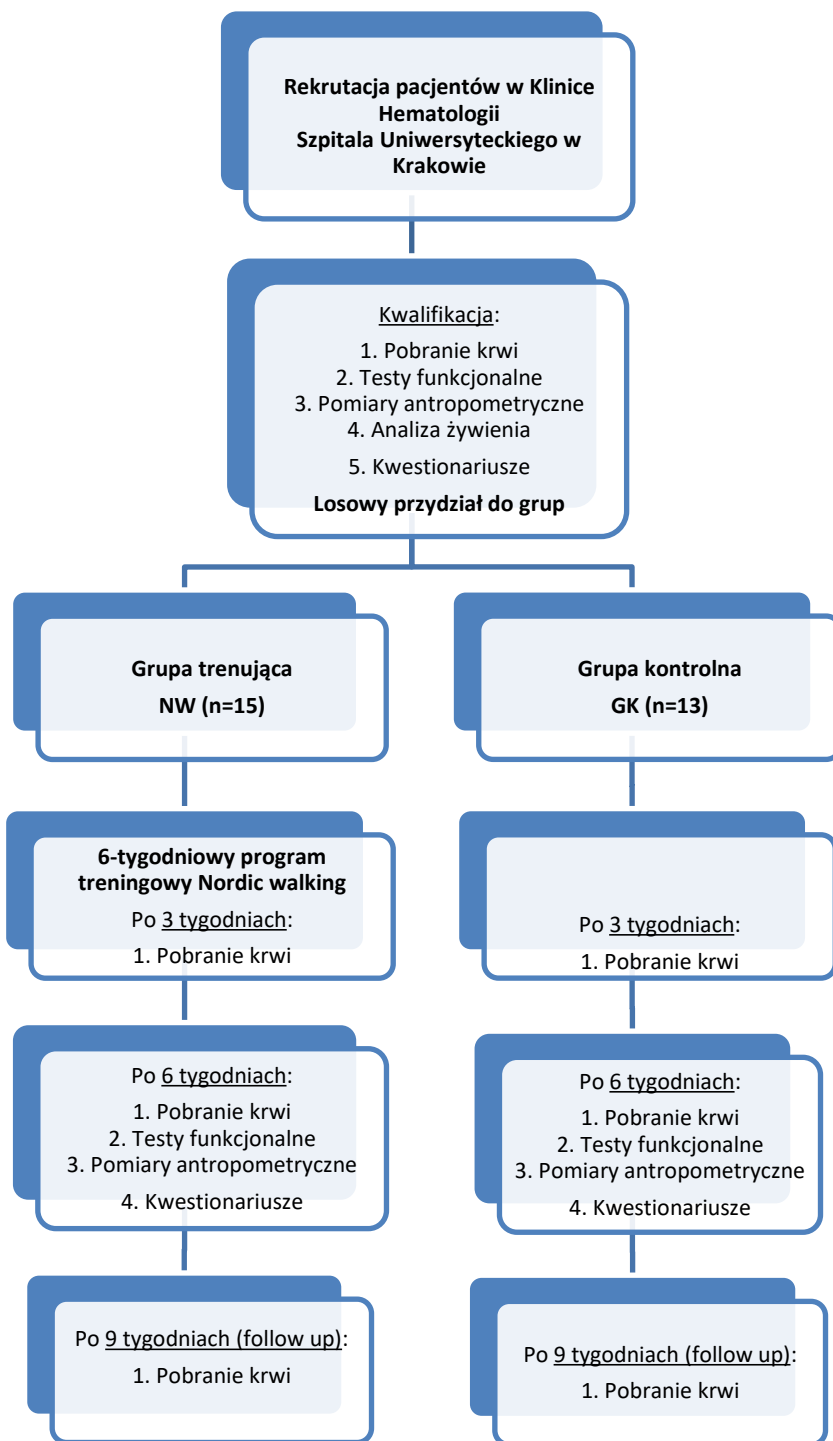
Wzór ten, oszacowany metodą regresji na podstawie przeprowadzonych maksymalnych testów wysiłkowych na bieżni u 3320 osób w wieku 19-89 lat, koreluje lepiej z wartościami wyznaczanymi eksperymentalnie u starszych osób niż inne powszechnie używane wzory i jest często stosowany w literaturze. Dla każdego z badanych wyliczono wartość HRmax, a następnie obliczono wartości 60%-70%HRmax.

3.2.2. Analiza żywienia

Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniach zostali poproszeni o wypełnienie 5-dniowego dzienniczka żywieniowego. Do każdego dzienniczka dołączano szczegółową instrukcję jego wypełnienia, a pacjentów dokładnie instruowano w jaki sposób dokonywać wpisów. Zaznaczano również, aby w okresie wypełniania dzienniczka, jak również podczas całego okresu udziału w projekcie, chory odżywał się według swoich standardowych nawyków żywieniowych. Dane z dzienniczków były analizowane z wykorzystaniem programu Dieta 5D (IŻŻ, Polska). W wyniku analizy otrzymano zawartość energii oraz składników pokarmowych takich jak:

- Tłuszcze
- Białka
- Węglowodany
- Witaminy antyoksydacyjne (A, C, E)
- Foliany

W celu analizy zebranych danych, wyniki uzyskane z każdego 5-dniowego dzienniczka uśredniano, a następnie porównywano z normami dla danej grupy wiekowej w populacji polskiej podanymi przez Instytut Żywności i Żywienia [111].



Rysunek 3 Schemat planu badań

3.2.3. Analiza składu ciała i pomiary antropometryczne

Analiza składu ciała (BIA) wykonana została za pomocą metody bioelektrycznej impedancji za pomocą analizatora składu ciała Tanita BC 418 MA (93/42 EEC, Tanita, Japonia). Każdy wynik zawiera:

- Masę ciała [kg]
- Wskaźnik masy ciała – BMI (ang. *body mass index*) [kg/m²]
- Procent tkanki tłuszczowej [%]
- Masę tkanki tłuszczowej – FM (ang. *fat mass*) [kg]
- Beztłuszczową masę ciała – FFM (ang. *fat-free mass*) [kg]
- Masę tkanki mięśniowej [kg]
- Zawartość wody – TBW (ang. *total body water*) [%]

Dodatkowo, z uzyskanych danych wyliczono wskaźniki pomocne w ocenie zagrożenia sarkopenią: wskaźnik masy beztłuszczowej ciała (FFMI, ang. *fat-free mass index*) i wskaźnik tłuszczowej masy ciała (FMI, ang. *fat mass index*):

$$\mathbf{FFMI} = \mathbf{FM} \text{ [kg]} / \mathbf{h} \text{ [m]}^2$$

$$\mathbf{FMI} = \mathbf{FFM} \text{ [kg]} / \mathbf{h} \text{ [m]}^2$$

$$\mathbf{FFMI} + \mathbf{FMI} = \mathbf{BMI}$$

gdzie h to wysokość ciała

Na pomiary antropometryczne składały się pomiary fałdów skórno-tłuszczowych i obwodów. Pomiary fałdów skórno-tłuszczowych z tyłu ramienia, pod łopatką, na biodrach, na udzie i na brzuchu wykonane zostały za pomocą fałdomierza, według ogólnie przyjętej metodyki [112]. Obwody ramienia, uda, talii i bioder mierzone były z użyciem taśmy antropometrycznej. W wyniku opisanych pomiarów wyznaczone zostały u każdego z badanych: wskaźnik sumy 3 fałdów skórno-tłuszczowych (ramię, łopaska, brzuch), obwód mięśni ramienia (MAMC), powierzchnia przekroju mięśni ramienia (MAMA) i powierzchnia tkanki tłuszczowej ramienia (MAFA) oraz wskaźniki talia-biodra (WHR) i talia-wysokość ciała (WHtR), indeks masy mięśni szkieletowych (SMI%) i indeks mięśni szkieletowych (ASMI):

$$\mathbf{MAMC} \text{ [mm]} = \text{obwód ramienia [mm]} - (\pi \times \text{grubość fałdu skórno-tłuszczowego na ramieniu [mm]})$$

$$\mathbf{MAMA} \text{ [mm}^2\text{]} = [\text{obwód ramienia [mm]} - (\pi \times \text{grubość fałdu skórno-tłuszczowego na ramieniu [mm]})]^2 / 4 \times \pi$$

$$\mathbf{MAFA} \text{ [mm}^2\text{]} = (\pi / 4) \times (\text{obwód ramienia [mm]} / \pi)^2 - [\text{obwód ramienia [mm]} - (\pi \times \text{grubość fałdu skórno-tłuszczowego na ramieniu [mm]})]^2 / 4 \times \pi$$

$$\mathbf{WHR} = \text{obwód talii [cm]} / \text{obwód bioder [cm]}$$

$$\mathbf{WHtR} = \text{obwód talii [cm]} / \text{wysokość ciała}^2 \text{ [cm]}$$

$$\mathbf{SMI\%} = (\text{masa mięśni szkieletowych [kg]} / \text{masa ciała [kg]}) \times 100 \%$$

$ASMI = (\text{masa ciała [kg]} \times \text{masa mięśni szkieletowych kończyn [kg]}) / \text{wysokość ciała}^2 \text{ [m}^2\text{]}$

3.2.4. Ocena nasilenia sarkopenii

Ryzyko występowania sarkopenii oceniane było u poszczególnych chorych z wykorzystaniem kwestionariusza SARC-F. Wykonana została również ocena nasilenia zespołu słabości związanego z sarkopenią za pomocą wspomnianego już kwestionariusza PRISMA, składającego się z 7 pytań. Kolejnymi etapami badania ryzyka sarkopenii była ocena wyników testów funkcjonalnych Fullertona oraz parametrów składu ciała (estymacja) oraz wcześniej opisanych wskaźników (3.2.2). Wyniki te zostały porównane z indeksem sarkopenicznym opartym na wskaźnikach biochemicznych, wieku, płci i wskaźniku BMI. Pozwoliło to na ustalenie stopnia użyteczności indeksu sarkopenicznego u chorych na szpiczaka plazmocytozy. Indeks sarkopeniczny (SI, ang. *sarcopenic index*) obliczany był z następującego wzoru, przedstawionego przez Harada i wsp. [42]:

$$SI = 0,1117 \times \text{adiponektyna} \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \right] + 0,0840 \times \text{kwas sialowy} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] + 1,5751 \times \text{płeć (męska = 1, żeńska = 2)} + 0,0843 \times \text{wiek [lata]} - 0,3430 \times \text{BMI} \left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right] - 7,8072$$

3.2.1. Badania krwi

Pobrania krwi żyłnej od uczestników badań

Od każdego z uczestników pobrana została 4-krotnie krew do oznaczeń parametrów biochemicznych. Pobrania były wykonywane z żyły odłokciowej, z użyciem systemu próżniowego (Monovette, Sarstedt, Niemcy) w pierwszej kolejności do próbki o objętości 9 ml z aktywatorem krzepnięcia w celu otrzymania surowicy, a następnie do próbki o objętości 4 ml z EDTA w celu otrzymania krwi pełnej. Po pobraniu krew z pierwszej z próbek była odwirowywana przez 10 min w temperaturze 4°C, przy 2500 rpm w wirówce laboratoryjnej MPW-250 (MPW, Polska). Po odwirowaniu surowica bez widocznych śladów hemolizy była odpipetowywana porcjami do próbek typu Eppendorf i przechowywana do czasu wykonania oznaczeń biochemicznych w temperaturze -70°C (ULF450, Arktiko, Dania). Zamrażanie próbek wykonywano stopniowo, zaczynając od -20°C, a po 24 godzinach przenosząc do zamrażarki niskotemperaturowej. Z pozostałej (niemrożonej) surowicy wykonywane były badania parametrów nerkowych i parametrów choroby podstawowej w medycznym laboratorium diagnostycznym.

Z próbki zawierającej antykoagulant wykonywano morfologię krwi, a następnie pobierano 2 ml krwi pełnej do uzyskania erytrocytów. Pobraną ilość krwi wirowano w temperaturze 4°C, przy 2500 rpm w wirówce laboratoryjnej MPW-250 (MPW, Polska), odpipetowywano osocze, zastępując je taką samą ilością roztworu soli fizjologicznej (B. Braun Melsungen, Niemcy). Próbkę dokładnie mieszano przez ok. 2 min i wirowano w tych samych, co wcześniej warunkach. Płukanie roztworem soli fizjologicznej wykonywano 3-krotnie. Następnie masę erytrocytarną rozpipetowywano do próbek typu eppendorf i zamrażano według procedury opisanej wcześniej dla próbek surowicy.

Badania krwi, jak już wspomniano w schemacie badań (Rysunek 3) wykonane zostały u każdego uczestnika projektu w następujących punktach czasowych:

- 1) Przed rozpoczęciem badań;
- 2) Po 3 tygodniach;
- 3) Po 6 tygodniach;
- 4) Po 9 tygodniach.

Dokładny schemat pobrań krwi pokazany jest w Tabeli 1. Pobranie krwi w danych punktach czasowych pozwoliło na ocenę parametrów biochemicznych u badanych przed rozpoczęciem treningów, w połowie czasu trwania treningów oraz tuż po zakończeniu treningów. Ostatnie pobranie krwi zostało wykonane po 3 tygodniach od zakończenia okresu treningowego, co pozwoliło na sprawdzenie czy efekt treningu utrzymywał się po jego zakończeniu (*follow up*). Część krwi pobranej przed rozpoczęciem treningów (pobranie 1) oraz tuż po ich zakończeniu (pobranie 3) przekazywana była do medycznego laboratorium diagnostycznego w celu wykonania rutynowych oznaczeń parametrów choroby, witaminy 25(OH)D₃, CRP, morfologii krwi oraz funkcji nerek.

Tabela 1 Schemat pobrań krwi uczestników projektu.

Tydzień:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
NW	*#			*			*#			*
GK	*#			*			*#			*

Okienka w kolorze ciemnoszarym odzwierciedlają tygodnie, w których chorzy poddawani byli interwencji treningowej, * - pobranie krwi na badania biochemiczne, # - pobranie krwi do oznaczeń w medycznym laboratorium diagnostycznym.

Badanie parametrów morfologicznych krwi

We krwi pełnej wykonano oznaczenia parametrów morfologii krwi w analizatorze hematologicznym Sysmex XN 1000 (Roche Diagnostics, USA). Całkowitą liczbę oraz procent krwinek białych (WBC), neutrofilii (NEUT), niedojrzałych granulocytów (IG), limfocytów (LYMPH), monocytów (MONO), eozynofili (EO), bazofili (BASO) wyznaczono metodą fluorescencyjnej cytometrii przepływowej. Metodą impedancyjną z ogniskowaniem hydrodynamicznym wykonano oznaczenia liczby erytrocytów (RBC) oraz płytek krwi (PLT). Pozostałe parametry płytkowe i czerwonekrwinkowe zostały wyliczone. Hematokryt (Hct) oznaczony był metodą kumulacyjnego zliczania impulsów elektrycznych, a hemoglobina (Hb) metodą SLS-hemoglobinową.

Wykonanie analiz biochemicznych

Surowica krwi

W surowicy krwi pobranej w trakcie badań zostały oznaczone stężenia następujących wskaźników:

- Związanych ze stresem oksydacyjnym: całkowita pojemność antyoksydacyjna surowicy (TAS/TAC), kwas moczowy, MDA, SOD, GPx, CAT,
- Ze stanem zapalnym: IL-6, TNF-alfa,
- Indeksami sarkopenicznymi: adiponektyna, kwas sjalowy,
- Kontrolą funkcji nerek jednorazowo we wszystkich grupach (podczas kwalifikacji do udziału w projekcie i po okresie 6 tygodni): kreatynina, eGFR, mocznik, badanie ogólne moczu,
- Kontrolą parametrów związanych z chorobą: B2-mikroglobulina, immunoglobuliny IgA, IgM i IgG, wolne łańcuchy lekkie kappa i lambda, stosunek K/L, białko monoklonalne, białko całkowite, albuminy, witamina 25(OH)D₃.

Stężenia adiponektyny, IL-6, TNF-alfa, MDA (addukty białkowe) w surowicy krwi oznaczone zostały z wykorzystaniem metody immunoenzymatycznej (ELISA), testy były wykonane zgodnie z procedurami dostarczonymi przez producenta (DRG, Niemcy). Oznaczenia wykonywano na płytkach mikrotitracyjnych opłaszczonych przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko oznaczanym białkom. W następnym kroku wykorzystywane były kolejne przeciwciała – poliklonalne (adiponektyna) i monoklonalne (TNF-alfa, IL-6) – skoniugowane z peroksydazą chrzanową (HRP, ang. *horseradish peroxidase*). Po odpłukaniu nadmiaru niezwiązanych przeciwciał, do unieruchomionych na płytce kompleksów

przeciwciała 1 – białko – przeciwciała 2+HRP dodawano roztwór chromogenu (TMB, 3,3',5,5'-tetrametylbenzydyna). Po odpowiednim czasie inkubacji dodawano roztworu zatrzymującego przebieg reakcji (0.1-molowy roztwór kwasu solnego) i w ciągu 5 minut wykonywano odczyt. Pomiar stężenia całkowitego kwasu sjałowego w surowicy krwi również został wykonany metodą immunoenzymatyczną (ELISA) z wykorzystaniem zestawu odczynników firmy Sunred Bio (Chiny), zgodnie z instrukcją dostarczoną przez producenta.

Pomiary równowagi całkowitej pojemności antyoksydacyjnej surowicy (TAS/TAC) zostały wykonane metodą fotometryczną z użyciem zestawów odczynników firmy Immundiagnostik AG (Niemcy). Wykorzystany test polegał na reakcji antyoksydantów zawartych w próbce z dodanym do niej nadtlenkiem wodoru (H_2O_2). Nieprzereagowany nadmiar H_2O_2 oznaczany był fotometrycznie w reakcji z TMB. Po dodaniu TMB i odpowiednim czasie inkubacji do każdej ze studzienek w płytce mikrotitracyjnej dodawano roztwór zatrzymujący reakcję (1-molowy roztwór kwasu solnego) i w ciągu 5 minut wykonywano odczyt.

Odczyt we wszystkich powyższych oznaczeniach wykonany był na czytniku mikroplatek Chromate 4300 Microplate Reader (Awareness Technology, USA), przy długości fali 450 nm. Otrzymano wyniki OD (ang. *optical density*), które przeliczono na wyniki w odniesieniu do krzywej wzorcowej (adiponektyna, IL-6 i TNF-alfa) oraz do kalibratora (TAS/TAC).

Oznaczenia stężeń rutynowych wskaźników biochemicznych w surowicy krwi wykonane zostały w medycznym laboratorium diagnostycznym na aparacie Cobas 6000/8000 (Roche Diagnostics, USA). Stężenia kreatyniny i mocznika oznaczane były metodą kinetyczną, albumin, białka całkowitego – kolorymetryczną, a witaminy 25(OH) D_3 metodą elektrochemiluminescencji (ECLIA). Oznaczenia stężeń immunoglobulin (IgA, IgG i IgM), łańcuchów lekkich kappa i lambda, beta2-mikroglobuliny wykonywane były na aparacie Siemens BN II (Siemens, Niemcy) z wykorzystaniem metody immunonefelometrycznej. Stężenie białka monoklonalnego w surowicy było oznaczany przez elektroforezę na żelu agarozowym na urządzeniu Interlab G26/Elfolab (Interlab, Włochy).

Mocz

Materiałem do badania był mocz pobrany w godzinach porannych ze środkowego strumienia w ilości ok. 50 ml, do pojemnika o pojemności 100 ml. Badanie ogólne moczu przeprowadzone zostało metodą paskową z użyciem aparatu Cobas u601 (Roche Diagnostics, USA), oznaczane były następujące parametry: azotany (reakcja barwna z solą dwuazoniową),

białko pólnościowo (reakcja barwna grup aminowych), bilirubina (sprzężanie z solą dwuazową), ciała ketonowe (reakcja z nitroprusydkiem sodu i glicyną), erytrocyty (utlenianie odczynnika pod wpływem peroksydazy hemoglobiny), glukoza (metoda enzymatyczna z oksydazą/peroksydazą glukozy), leukocyty (metoda enzymatyczna z esterazą granulocytów), pH (mieszanina wskaźników: czerwień metylowa i błękit bromokrezolowy), urobilinogen (reakcja barwna z solą dwuazową). Ocena osadu wykonana została metodą mikroskopową według obowiązujących wytycznych. Badano takie parametry, jak obecność erytrocytów, leukocytów, bakterii, nabłonków, pasm śluzu i kryształów.

Erytrocyty

W zebranych lizatach krwinek czerwonych wykonano oznaczenia aktywności 3 najważniejszych enzymów antyoksydacyjnych: SOD, CAT, GPx i GR. Badania wykonywane były z użyciem spektrofotometru UV-1202 VIS (Shimadzu, Japonia).

Do oznaczenia aktywności SOD (EC 1.15.1.1) użyto gotowego zestawu odczynników Ransod (Randox, Wielka Brytania) wykorzystującego metodę enzymatyczną z oksydazą ksantanową generującą wolne rodniki nadtlenkowe z cząsteczek ksantyny. Rodniki te ulegają następnie reakcji z INT (chlorkiem 2-(4-jodofenylo)-3-(4-nitrofenylo)-5-fenylo-2H-tetrazolowym), a aktywność SOD mierzona jest jako zdolność enzymu do zatrzymywania przebiegu tej reakcji. Detekcja jest kolorymetryczna przy długości fali 505 nm, a pomiar wykonywany jest 2-krotnie: po 30 i 180 sekundach od rozpoczęcia reakcji.

Aktywność CAT (EC 1.11.1.6) oznaczana była zgodnie z metodyką przyjętą przez Aebi [113], gdzie po dodaniu do badanej próbki H_2O_2 dokonuje się kinetycznych pomiarów absorbancji przy długości fali 240 nm co 10 sekund przez 3 minuty. Absorbancja próbki maleje wraz z rozkładem nadtlenku wodoru przez enzym obecny w badanym materiale.

Oznaczenie aktywności GPx (EC 1.11.1.9) wykonano z użyciem gotowego zestawu odczynników Ransel (Randox, Wielka Brytania), wykorzystującego metodę Paglia i Valentine [114]. GPx obecna w badanym materiale katalizuje reakcję utlenienia GSH przy udziale wodoronadtlenku kumenu. Następnie, powstały GSSG jest redukowany w obecności reduktazy glutationowej i NADPH. Kinetyczny pomiar spadku absorbancji wykonywany jest w 1 i 2 minucie od rozpoczęcia reakcji, przy długości fali 340 nm.

Aktywność GR (EC 1.6.4.2) oceniano z wykorzystaniem metody Glatzle [115]. GR obecna w materiale zużywa dodane do próbki NADPH w obecności GSSG, co powoduje spadek absorbancji mierzonej przy 340 nm.

3.3. Treningi nordic walking

Program zdrowotnych treningów marszowych z kijami (nordic walking) obejmował zajęcia odbywające się w przez okres 6 tygodni, 3 razy w tygodniu, w godzinach porannych w okresie czerwiec-lipiec 2019 roku. Prowadzone były przez wykwalifikowanego instruktora na terenie Akademii Wychowania Fizycznego w Krakowie. Przed pierwszymi zajęciami każdemu badanemu dobierano odpowiednią długość kijów. Badani uczestniczyli w zajęciach po dokładnym zapoznaniu się z prawidłową techniką marszu, która przez całe zajęcia była monitorowana i korygowana u każdego z uczestników indywidualnie. Dodatkowym zadaniem każdego trenującego pacjenta było utrzymywanie ściśle określonej intensywności treningu, nie przekraczającej wyznaczonego zakresu wartości 60-70% HRmax.

Przed każdymi zajęciami wykonywane były pomiary ciśnienia tętniczego. Częstość skurczów serca podczas treningów monitorowana była indywidualnie u każdego badanego przez cały czas trwania treningu za pomocą sport-testera oraz nadajnika zamontowanego na pasie na klatce piersiowej (M400, Polar, Finlandia). Każdy ze sport-testerów był przypisany indywidualnie do badanego – do pamięci urządzeń wprowadzane były parametry takie jak: wiek, masa i wysokość ciała oraz maksymalne progi tętna dozwolone podczas treningu. Przekroczenie progu ustalonego tętna treningowego powodowało wydanie przez urządzenie sygnału dźwiękowego – w takim wypadku chory był proszony o zwolnienie tempa marszu, aż do ustabilizowania się tętna poniżej wartości granicznej.

3.3.1. Struktura jednostki treningowej

Każdy trening składał się z następujących części:

1. **Rozgrzewka:** 10 min (skala Borga 6-8: wysiłek lekki).
Rozgrzewka zawierała ćwiczenia ogólnorozwojowe kończyn górnych, dolnych i tułowia oraz dynamiczne ćwiczenia rozciągające dostosowane do potrzeb grupy.
2. **Część główna:** 45 min z intensywnością określoną na poziomie 60-70% HRmax (skala Borga 10-12: umiarkowany wysiłek, swobodna rozmowa w trakcie).
Część główna składała się z części ćwiczeniowej z kijami, mającej za zadanie naukę i utrwalanie techniki nordic walking. Kolejnym etapem był marsz z kijami z zachowaniem prawidłowej techniki nordic walking. Przy kolejnych treningach czas marszu, a więc i jego dystans, był wydłużany, aż maksymalnie osiągał 45 minut, przy zachowaniu wyznaczonej intensywności treningu. Podczas tej części choroby ściśle

przestrzegali zaleceń dotyczących tętna treningowego, które mogli osiągać podczas zajęć.

3. **Cześć uspokajająca:** 5 min (w skali Borga 6-8, wysiłek lekki).

W części uspokajającej chorzy wykonywali niezbędne ćwiczenia wyciszające i rozciągające poszczególne partie ciała.

3.3.2. Założenia i cele prowadzonego treningu zdrowotnego

Przeprowadzony cykl 18 treningów nordic walking podzielony był na 3 etapy. W pierwszym z nich, trwającym przez 4 pierwsze jednostki treningowe, badani byli zapoznawani z prawidłowym sposobem wykonywania ćwiczeń i poprawną techniką marszu z kijami. Kolejny etap (jednostki treningowe nr 5-10) składał się z ćwiczeń poprawiających zdolności motoryczne. Zawierał ćwiczenia wytrzymałościowe, siłowe oraz zwiększające zakres ruchu w stawach. Miał on na celu doskonalenie techniki marszu z kijami oraz poprawę sprawności fizycznej chorych. Podczas trwania tego etapu stopniowo zwiększano objętość treningu poprzez wydłużenie czasu ciągłego marszu z kijami, a więc również dystansu. Ostatni, 3-ci etap, trwający przez jednostki treningowe nr 11-18, opierał się o trening nordic walking o charakterze tlenowym, odbywając się w zakresie wyznaczonych stref tętna. Jego celem było doskonalenie techniki marszu z kijami, zwiększenie wydolności tlenowej oraz poprawę koordynacji ruchowej. Na tym etapie również wydłużano czas i dystans ciągłego marszu z kijami, aż do osiągnięcia trwania tej części treningu nieprzerwanie przez 45 min.

3.4. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna wykonana została w pakiecie Statistica 13.1 (StatSoft, USA). Za istotne statystycznie uznano wyniki $p < 0,05$. Dla wszystkich badanych zmiennych obliczono statystyki opisowe – średnią i odchylenie standardowe (SD), następnie oceniano normalność rozkładu (test Saphiro-Wilka). Dla zmiennych o rozkładzie normalnym oceniono również jednorodność wariancji testem Levene'a.

Do porównań między danymi zebranymi w dwóch punktach pomiarowych w każdej z grup korzystano z testu t-Studenta dla grup zależnych w przypadku zmiennych o rozkładzie zbliżonym do normalnego, w przypadku innego typu rozkładu, wykorzystano nieparametryczny test Wilcoxon. Dla danych pozyskanych z kwestionariuszy wykorzystano test χ^2 . Porównanie między grupami NW i GK wykonano przy użyciu testu t-Studenta dla grup niezależnych oraz Manna-Whitney'a w przypadku rozkładu różniącego się od

rozkładu normalnego. W przypadku niejednorodnej wariancji do porównania wykorzystywano test Welcha. W celu oceny różnic w zależności od czasu, przynależności do grupy i interakcji między grupą a czasem pomiaru dla wskaźników biochemicznych oznaczanych 4-krotnie podczas badań wykonano analizę wariancji ANOVA z powtarzanymi pomiarami. W przypadku uzyskania istotności statystycznej wykonywano test *post-hoc* Bonferroniego. W celu ukazania siły efektu używano wskaźnika η^2 .

4. Wyniki

Wyniki pomiarów poszczególnych parametrów wykonanych w obu grupach – badanej (NW) i kontrolnej (GK) przedstawiono w tabelach w postaci średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego ($\bar{x} \pm SD$) oraz na wykresach. Dla danych istotnych statystycznie podano w tekście poziom istotności statystycznej (p) oraz parametry wyliczone w użytym teście.

4.1. Charakterystyka grupy badanej

Program 6 tygodni treningów nordic walking w grupie NW ukończyło 15 osób, wśród nich 8 kobiet i 7 mężczyzn, średnia wieku grupy wynosiła $62,3 \pm 8,5$ lat. Badania w GK, niepoddawanej interwencji treningowej, ukończyło 13 osób, 5 kobiet i 8 mężczyzn, o średniej wieku $63,7 \pm 3,7$ lata. Średnia wieku wszystkich pacjentów, którzy ukończyli udział w projekcie to $62,9 \pm 6,6$ lat. W teście t-studenta dla zmiennych niezależnych nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w początkowych parametrach takich jak wiek, wysokość ciała i masa ciała, czy BMI między grupami NW i GK. Początkową charakterystykę obu grup biorących udział w projekcie przedstawia Tabela 2, a Rysunek 2 zawiera diagram przepływu pacjentów.

W Tabeli 3 zebrano wyniki pomiarów składu ciała metodą bioimpedancyjną u chorych z obu grup. W przypadku masy ciała w grupie badanej uzyskano średnie obniżenie po okresie treningów o 0,2 kg, a w grupie kontrolnej – wzrost średnio o 0,4 kg. Średnie wartości BMI w grupie NW pozostało bez zmian, podczas gdy w grupie kontrolnej wzrosło o 0,2 kg/m². Średni procent tkanki tłuszczowej i średnia masa tłuszczu zmalały u chorych trenujących o odpowiednio: 0,1% i 0,2 kg. W grupie kontrolnej również wykazano obniżenie wartości tych parametrów. Beztłuszczowa masa ciała, masa mięśni oraz zawartość wody nie uległy zmianie w grupie NW, natomiast grupie kontrolnej nastąpiły niewielkie zmiany tych parametrów. W uzyskanych wynikach nie wykazano istotności statystycznej opisywanych zmian w porównaniu testem t-studenta ($p > 0,05$), zarówno w pomiarach wewnątrz grup, jak i między grupami. Średnie wartości BMI badanych z obu grup mieściło się w przedziale odpowiadającym nadwadze (25-29,9 kg/m²). W grupie eksperymentalnej BMI 2 osób (13,3%) mieściło się w normie (20-24,9 kg/m²), dla 7 osób (46,7%) mieściło się w zakresie nadwagi, a 6 osób (40%) – otyłości (>30 kg/m²). W grupie kontrolnej BMI 4 osób mieściło się w zakresie normy, u 3 odpowiadało nadwadze, a u 6 otyłości.

Tabela 2 Charakterystyka osób biorących udział w badaniach jako grupa trenująca (NW) i kontrolna (GK)

	NW (n=15)	GK (n=13)
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
Wiek [lata]	62,3 ± 8,5	63,7 ± 3,7
Czas trwania choroby [miesiące]	35,9 ± 14,8	35,6 ± 16,8
Wysokość ciała [cm]	164,0 ± 10,6	166,9 ± 6,3
Masa ciała [kg]	78,7 ± 10,8	79,4 ± 16,2
BMI [kg·m ⁻²]	29,3 ± 3,5	28,3 ± 4,5
HRmax [ud/min]	170,9 ± 5,2	-

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej (\bar{x}) ± odchylenie standardowe (SD).
 BMI – wskaźnik masy ciała, HRmax – tętno maksymalne

Przy podziale grup NW i GK ze względu na płeć, ukazują się różnice zarówno w wartościach bazowych, jak i w zmianach poszczególnych parametrów składu ciała. Wśród kobiet z grupy NW wartości wszystkich mierzonych parametrów nieznacznie obniżyły się – poza masą mięśni, która nie uległa zmianie. Pośród mężczyzn natomiast lekko wzrosły, z wyjątkiem zawartości procentowej tkanki tłuszczowej i masy mięśni, które spadły oraz BMI i zawartości wody, które pozostały niezmienione. W GK u kobiet zanotowano nieznaczne wzrosty większości wskaźników, a obniżenie się jedynie dla FFM i TBW. U mężczyzn z tej grupy wartości większości parametrów również wzrosły, a obniżenie się zanotowano dla FAT% oraz FM. Zmiany w grupach nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$).

Wewnątrz grup zanotowano różnice istotne statystycznie dla danych parametrów u kobiet i mężczyzn w poszczególnych punktach pomiarowych, jednak ich zmiany nie były istotne statystycznie. W grupie NW w teście t-studenta dla grup niezależnych istotne statystycznie różnice między kobietami a mężczyznami zanotowano dla parametrów: FAT% (przed: $t=4,450$, $p < 0,001$, po: $t=3,970$, $p=0,002$), FFM (przed: $t=-9,022$, $p < 0,001$, po: $t=-10,200$, $p < 0,001$), masa mięśni (przed: $t=-9,003$, $p < 0,001$, po: $t=-10,265$, $p < 0,001$), ASM (przed: $t=-6,311$, $p < 0,001$, po: $t=-6,001$, $p < 0,001$), TBW% (przed: $t=-4,433$, $p < 0,001$, po: $t=-4,437$, $p < 0,001$), a bliska istotności była różnica między masami ciała (przed: $t=-1,925$, $p=0,076$, po: $t=-2,086$, $p=0,057$). W grupie GK między kobietami a mężczyznami istotnie różniły się: masa ciała (przed: $t=-3,257$, $p=0,008$, po: $t=-3,133$, $p=0,010$), FFM (przed: $t=-6,871$, $p < 0,001$, po: $t=-$, $p < 0,001$), masa mięśni (przed: $t=-6,866$, $p < 0,001$, po: $t=-7,585$, $p < 0,001$), ASM (przed: $t=-5,682$, $p < 0,001$, po: $t=-5,618$, $p < 0,001$), TBW (przed: $t=-1,035$, $p=0,323$, po: $t=-2,301$, $p=0,042$), a bliskie istotności statystycznej były różnice w BMI (przed: $t=-2,103$, $p=0,059$, po: $t=-2,058$, $p=0,064$). Pozostałe parametry nie różniły

się istotnie statystycznie ($p>0,05$). Nie wykazano również istotnych statystycznie zmian w ocenianych parametrach ani u kobiet, ani u mężczyzn z obu badanych grup ($p>0,05$).

Tabela 3 Zmiany wartości parametrów składu ciała u obu grup

	NW (n=15)		GK (n=13)	
	K=9, M=6		K=5, M=8	
	Przed $\bar{x} \pm SD$	Po 6 tyg. $\bar{x} \pm SD$	Przed $\bar{x} \pm SD$	Po 6 tyg. $\bar{x} \pm SD$
Masa ciała [kg]	78,7 ± 10,8	78,5 ± 10,9	79,4 ± 16,2	79,9 ± 16,2
K:	74,7 ± 10,9	74,2 ± 10,7	65,7 ± 17,1 [#]	66,4 ± 17,7 [#]
M:	84,8 ± 8,0	85,0 ± 8,3	88,1 ± 7,8 [#]	88,4 ± 7,8 [#]
BMI [kg/m ²]	29,3 ± 3,5	29,3 ± 3,5	28,3 ± 4,5	28,5 ± 4,5
K:	29,9 ± 4,0	29,8 ± 3,9	25,4 ± 6,0	25,6 ± 6,2
M:	28,4 ± 2,7	28,4 ± 2,8	30,2 ± 1,9	30,3 ± 1,7
FAT [%]	34,4 ± 7,4	34,3 ± 7,6	33,1 ± 7,8	32,8 ± 6,5
K:	38,9 ± 5,1 [#]	38,7 ± 5,6 [#]	35,0 ± 9,2	35,6 ± 8,9
M:	27,6 ± 4,3 [#]	27,7 ± 4,8 [#]	31,9 ± 7,2	31,0 ± 4,2
FM [kg]	27,2 ± 7,7	27,0 ± 7,9	26,8 ± 10,6	26,6 ± 9,2
K:	29,5 ± 8,2	29,2 ± 8,4	24,3 ± 13,8	24,9 ± 13,8
M:	23,7 ± 5,7	23,8 ± 6,3	28,5 ± 8,7	27,6 ± 5,8
FFM [kg]	51,5 ± 8,6	51,5 ± 8,7	52,6 ± 10,2	53,4 ± 10,6
K:	45,2 ± 3,4 [#]	45,0 ± 3,1 [#]	41,4 ± 3,5 [#]	40,9 ± 3,0 [#]
M:	61,1 ± 3,2 [#]	61,2 ± 2,9 [#]	59,6 ± 5,2 [#]	60,8 ± 4,5 [#]
Masa mięśni [kg]	48,9 ± 8,3	48,9 ± 8,3	50,0 ± 9,8	50,6 ± 10,0
K:	42,8 ± 3,3 [#]	42,7 ± 2,9 [#]	39,3 ± 3,4 [#]	39,4 ± 3,9 [#]
M:	58,0 ± 30,1 [#]	58,2 ± 2,7 [#]	56,6 ± 4,9 [#]	57,6 ± 4,4 [#]
ASM [kg]	22,3 ± 5,8	22,2 ± 5,9	23,6 ± 6,1	23,6 ± 5,9
K:	18,4 ± 2,6 [#]	18,4 ± 2,5 [#]	17,1 ± 3,3 [#]	17,3 ± 3,4 [#]
M:	28,3 ± 3,5 [#]	28,2 ± 4,0 [#]	27,3 ± 3,1 [#]	27,6 ± 2,7 [#]
TBW [%]	45,8 ± 5,0	45,8 ± 5,0	46,4 ± 4,9	47,0 ± 4,2
K:	42,8 ± 3,4 [#]	42,7 ± 3,5 [#]	44,7 ± 5,4 [#]	44,2 ± 5,1 [#]
M:	50,4 ± 2,9 [#]	50,4 ± 2,9 [#]	47,5 ± 4,5 [#]	48,9 ± 2,2 [#]

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej (\bar{x}) ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna, FAT% - % tkanki tłuszczowej, FFM – beztłuszczowa masa ciała, ASM – masa mięśni kończyn, TBW% – zawartość procentowa wody

Wyniki istotne statystycznie dla $p<0,05$, # – różnice istotne statystycznie między grupami K i M

Obwody i fałdy skórno-tłuszczowe

W pomiarach obwodów ciała wykonanych przed rozpoczęciem treningów i tuż po ich zakończeniu wykazano testem t-studenta dla zmiennych zależnych zmiany istotne statystycznie w kierunku wzrostu obwodów obu ud (dla lewego $p=0,016$, dla prawego $p=0,038$) oraz tendencję bliską istotności statystycznej dla wzrostu obwodu talii ($t=-1,996$, $p=0,066$) tylko w grupie trenującej NW. Nie wykazano zmian istotnych statystycznie dla mierzonych parametrów w porównaniu między grupami ($p>0,05$). Wyniki pomiarów poszczególnych obwodów w obu grupach zebrano w Tabeli 4.

Tabela 4 Zmiany wartości obwodów u chorych z obu grup przed przystąpieniem do udziału w badaniach i po 6 tygodniach

	NW (n=15)		GK (n=13)	
	Przed $\bar{x} \pm SD$	Po 6 tyg. $\bar{x} \pm SD$	Przed $\bar{x} \pm SD$	Po 6 tyg. $\bar{x} \pm SD$
Talia [cm]	94,3 ± 9,1	95,4 ± 9,5	97,6 ± 16,6	97,9 ± 16,8
Biodra [cm]	104,2 ± 8,9	103,2 ± 8,0	103,6 ± 11,3	103,4 ± 11,2
Ramię lewe [cm]	29,8 ± 2,1	29,2 ± 2,7	30,5 ± 3,2	30,9 ± 3,2
Ramię prawe [cm]	30,3 ± 2,7	29,8 ± 2,1	30,7 ± 2,8	30,8 ± 3,1
Udo lewe [cm]	53,7 ± 4,5*	54,7 ± 5,1*	53,4 ± 4,2	53,6 ± 3,9
Udo prawe [cm]	54,6 ± 4,5*	55,8 ± 5,4*	54,5 ± 4,4	54,1 ± 3,7

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej (\bar{x}) ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna.

*Wyniki istotne statystycznie dla $p<0,05$, * – różnice istotne statystycznie w grupie*

W Tabeli 5 zebrane zostały wyniki pomiarów fałdów skórno-tłuszczowych u wszystkich badanych chorych. W grupie eksperymentalnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic z użyciem testu t-studenta dla zmiennych zależnych. Zaobserwowano natomiast wzrost bliski istotności statystycznej dla fałdów nad mięśniami trójgłowymi obu ramion (lewe: $t=2,053$, $p=0,059$, prawe: $t=2,039$, $p=0,061$), co nie miało jednak odzwierciedlenia w pomiarach odpowiednich obwodów. Podobne wyniki uzyskano dla pomiarów wykonanych na biodrach, gdzie również zaobserwowano bliski istotności statystycznej wzrost grubości mierzonych fałdów (lewe: $t=1,990$, $p=0,066$, prawe: $t=2,027$, $p=0,062$), również bez odzwierciedlenia w pomiarach obwodów bioder. W przypadku pomiarów fałdów po przedniej stronie ud wykazano zmiany bliskie istotności statystycznej (lewe: $t=1,919$, $p=0,076$, prawe: $t=1,983$, $p=0,067$), które były odzwierciedlone w zmianach

obwodów ud. W wynikach pomiarów fałdów pod dolnym kątem łopatki, w obrębie brzucha nie wykazano różnic istotnych statystycznie w grupie NW. W grupie kontrolnej nie wykazano różnic istotnych statystycznie między początkowymi a końcowymi pomiarami grubości opisywanych wyżej fałdów ($p > 0,05$), jak również w porównaniach między grupami NW i GK.

Tabela 5 Zmiany grubości fałdów skórno-tłuszczowych u obu grup

	NW		GK	
	Przed $\bar{x} \pm SD$	Po 6 tyg. $\bar{x} \pm SD$	Przed $\bar{x} \pm SD$	Po 6 tyg. $\bar{x} \pm SD$
Ramię lewe [mm]	20,8 ± 7,9	22,0 ± 7,3	18,2 ± 6,5	17,3 ± 5,8
Ramię prawe [mm]	20,6 ± 7,9	21,4 ± 7,5	18,2 ± 6,5	17,6 ± 6,6
Łopátka lewa [mm]	23,0 ± 7,0	24,9 ± 6,9	20,0 ± 9,3	20,4 ± 7,9
Łopátka prawa [mm]	22,1 ± 6,6	24,6 ± 6,9	21,0 ± 8,3	21,0 ± 7,7
Brzuch lewy [mm]	20,5 ± 5,4	23,1 ± 8,1	19,6 ± 8,8	20,4 ± 9,6
Brzuch prawy [mm]	21,8 ± 5,3	23,8 ± 7,5	22,9 ± 8,7	24,7 ± 9,2
Biodro lewe [mm]	18,6 ± 5,7	19,9 ± 4,6	13,3 ± 5,1	13,3 ± 4,3
Biodro prawe [mm]	20,3 ± 5,8	21,1 ± 6,1	14,2 ± 5,7	13,7 ± 5,6
Udo lewe [mm]	29,0 ± 10,2	31,3 ± 10,5	24,0 ± 10,6	23,5 ± 9,5
Udo prawe [mm]	29,3 ± 10,4	31,7 ± 10,4	23,4 ± 11,1	24,2 ± 11,2

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej (\bar{x}) ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna

Wyniki istotne statystycznie dla $p < 0,05$, * - różnice istotne statystycznie w grupie, # - różnice istotne statystycznie między grupami NW i GK

Poziom aktywności fizycznej

Na podstawie danych zebranych w pierwszym badaniu w skróconych wersjach kwestionariusza IPAQ wykazano u wszystkich biorących udział w projekcie chorych aktywność fizyczną (PAL, ang. *physical activity level*) na poziomie średnim, bez różnic istotnych statystycznie (test t-studenta). Wśród osób przydzielonych do grupy eksperymentalnej wyniki uzyskane w drugim badaniu (PAL 2) wskazały, iż średni poziom aktywności wzrósł do wysokiego ($t = -16,491$, $p < 0,001$), natomiast w grupie kontrolnej nie zmienił się istotnie statystycznie. Zmiany między grupami po 6 tygodniach oceniane testem t-studenta dla zmiennych niezależnych były istotne statystycznie ($t = -10,403$, $p < 0,001$). Wyniki przedstawione są w Tabeli 6.

Tabela 6 Zmiany średniego poziomu aktywności fizycznej mierzonej za pomocą kwestionariusza IPAQ (wersja skrócona)

		NW	GK
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
PAL 1	[MET-min/tydz.]	1345 ± 164*	1398 ± 189
PAL 2	[MET-min/tydz.]	2264 ± 233*#	1395 ± 205#

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej (\bar{x}) ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna, PAL – poziom aktywności fizycznej, 1 – przed, 2 – po 6 tygodniach treningów

Wyniki istotne statystycznie dla $p < 0,05$, * - różnice istotne statystycznie w grupie, # - różnice istotne statystycznie między grupami NW i GK

Analiza żywienia

Analiza diety wykonana na podstawie wypełnianych przez badanych dzienniczków żywieniowych przedstawiona jest w Tabeli 7 w postaci uśrednionej dla każdej z grup. Średnie dobowe zawartości energii, makroskładników i najważniejszych antyoksydantów u poszczególnych badanych w obu grupach mieściły się w zakresach aktualnych norm przewidzianych przez Instytut Żywności i Żywienia dla danej grupy wiekowej, płci, masy ciała i PAL [111]. Również średnie wartości procentowe składników odżywczych były zgodne z normami dla populacji polskiej, chociaż u niektórych badanych odnotowano przy niskiej zawartości procentowej węglowodanów przekroczenia dla zawartości procentowej tłuszczu w diecie, która powinna mieścić się między 20 a 35%. Podaż witamin z dietą również nie odbiegała znacząco od norm przyjętych dla populacji polskiej.

Średnie spożycie witaminy A w obu grupach przekraczało rekomendowane dzienne spożycie dla populacji polskiej, wynoszące dla kobiet 700 µg równoważnika retinolu na dzień, a u mężczyzn – 900 µg. Średnia podaż witaminy C natomiast przekraczała zalecane dzienne spożycie, które dla kobiet wynosi 75 mg/dzień, a dla mężczyzn – 90 mg/dzień. Warto jednak zauważyć, że w przypadku witamin A i C w obu grupach występowały duże różnice między badanymi, o czym świadczy wysokie odchylenie standardowe uzyskane dla średniej w każdej z grup. Dzielne spożycie witaminy E z pożywieniem wśród badanych nie odbiegało od zalecanego wystarczającego spożycia, które dla kobiet wynosi 8 mg równoważnika α - tokoferolu na dobę, a u mężczyzn 10 mg. Podaż folianów w obu grupach była zbliżona do zalecanego średniego zapotrzebowania wynoszącego 320 mg/dzień.

W porównaniu między grupami NW i GK w teście t-studenta dla zmiennych niezależnych zawartości poszczególnych składników w diecie nie wykazano różnic istotnych statystycznie zarówno w dostarczanej energii, ilości wody, makroskładników pokarmowych, czy podaży witamin antyoksydacyjnych.

Tabela 7 Zawartość wybranych składników pokarmowych w diecie pacjentów obu grup biorących udział w badaniach

		NW (n=15)	GK (n=13)
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
Energia	[kcal]	2206,9 ± 389,4	2327,1 ± 348,7
Woda	[ml]	2729,8 ± 865,7	2963,6 ± 745,5
<i>Makroskładniki pokarmowe:</i>			
Białka	[g]	101,5 ± 24,0	98,1 ± 24,7
	[%]	18,6 ± 3,7	16,9 ± 3,9
Tłuszcze	[g]	86,5 ± 30,8	87,4 ± 27,2
	[%]	34,5 ± 10,4	33,3 ± 9,1
Węglowodany	[g]	274,2 ± 71,2	310,7 ± 69,9
	[%]	45,9 ± 9,6	49,7 ± 9,3
<i>Składniki antyoksydacyjne:</i>			
Witamina A	[µg]	1475,9 ± 831,2	1245,1 ± 733,2
Witamina C	[mg]	104,3 ± 65,5	89,3 ± 51,9
Witamina E	[µg]	9,6 ± 4,0	9,6 ± 5,4
Foliany	[µg]	333,1 ± 88,8	333,2 ± 59,8

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej (\bar{x}) ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna. [%] – procent energii w diecie pochodzący z danego składnika

4.2. Sprawność motoryczna

Sprawność funkcjonalna badanych była oceniana dwukrotnie w trakcie trwania projektu – przed rozpoczęciem treningów i tuż po ich zakończeniu (po 6 tygodniach). Ocena wykonywana była w sposób obiektywny z użyciem testu Fullertona oraz subiektywny – z użyciem autorskiego kwestionariusza ankiety.

4.2.1. Senior fitness test (Test Fullertona)

Wyniki poszczególnych prób z testu Fullertona wykonanego u każdego z uczestników projektu dwukrotnie (przed udziałem i po 6 tygodniach) pokazane są w Tabeli 8. Uzyskane

wyniki mieściły się w normach dla danych grup wiekowych i płci, z wyjątkiem pojedynczych przypadków. W grupie NW testem Wilcozona wykazano istotną statystycznie poprawę w wynikach 4 z 6 prób. W próbie „Wstań i siądź” (1.), która ocenia siłę dolnych partii ciała uzyskano istotną statystycznie poprawę o średnio 2,2 powtórzenia ($W=5,0$, $p=0,005$) grupie kontrolnej – nieistotne statystycznie ($p>0,05$) obniżenie się średnio o 0,4 powtórzenia. U kobiet uzyskano istotną statystycznie poprawę ($W=0,000$, $p=0,021$), podczas gdy u mężczyzn zmiana była nieistotna statystycznie ($p>0,05$). Wyniki próby oceniającej siłę górnych partii ciała – „Podnoś ciężarek” (2.) w grupie trenującej również poprawiły się o 2,2 powtórzenia ($W=0,0$, $p=0,002$), a w kontrolnej nieistotnie obniżyły się średnio o 0,3 ($p>0,05$). Poprawa była istotna statystycznie zarówno u kobiet ($W=0,000$, $p=0,020$), jak i u mężczyzn ($W=0,000$, $p=0,035$). W przypadku próby „Test marszu 2 minut” (3.) oceniającej wydolność aerobową zaobserwowano średni wzrost ilości wykonanych powtórzeń o 9,9 ($W=17,0$, $p=0,016$), a w GK obniżenie o 1 powtórzenie. W obrębie płci nie wykazano zmian istotnych statystycznie w żadnej z grup ($p>0,05$). W próbie „Wstań i idź” (6.), której wynik ocenia zwinność i równowagę, w grupie NW nastąpiła istotna statystycznie poprawa czasu wykonania zadania o średnio 0,6 sekundy ($W=97,0$, $p=0,003$), podczas gdy w grupie kontrolnej uzyskane wyniki pogorszyły się o średnio 0,1 sekundy. U kobiet uzyskano istotną statystycznie poprawę ($W=44,000$, $p=0,008$), podczas gdy u mężczyzn zmiana była nieistotna statystycznie ($p>0,05$). W obu grupach nie uzyskano istotnych statystycznie zmian w przypadku prób „Sięgnij ręką stopy” (4) i „Złącz dłonie” (5), które oceniają gibkość odpowiednio – dolnej i górnej części ciała, zaobserwowano jednak sporą zmienność osobniczą w uzyskanych wynikach.

Porównanie między grupami NW i GK wyników testu Fullertona wykonanego przed rozpoczęciem projektu z użyciem testu Manna-Whitneya wykazało istotną statystycznie różnicę jedynie w próbie 5. ($U=45,0$, $p=0,016$) przy dużym zróżnicowaniu międzyosobniczym. Porównanie wyników między grupami po 6 tygodniach wskazuje na istotne statystycznie różnice w większości prób. W grupie NW uzyskano istotnie wyższą liczbę powtórzeń w porównaniu do grupy kontrolnej w próbach nr: 1. ($U=51,5$, $p=0,034$), 2. ($U=48,0$, $p=0,023$) i 3. ($U=38,5$, $p=0,007$). W tych próbach wykazano również różnice istotne statystycznie między grupami NW i GK tylko dla mężczyzn: dla próby nr 1. ($U=7,5$, $p=0,036$), 2. ($U=7,0$, $p=0,033$) i 3. ($U=5,0$, $p=0,017$). U kobiet zmiany były nieistotne statystycznie ($p>0,05$). W próbie nr 4. uzyskano bliską istotności statystycznej różnicę między grupami ($U=55,0$, $p=0,053$), a w próbie 5. istotną statystycznie różnicę ($U=37,5$,

$p=0,006$) – jednak tak samo jak w przypadku pomiarów przed przystąpieniem do projektu, widoczna była duża zmienność między badanymi osobami. W próbie nr 6. nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami po 6 tygodniach.

Tabela 8 Zmiany wyników testu Fullertona w obu grupach pacjentów biorących udział w badaniach

	NW (n=15)		GK (n=13)	
	(K=9, M=6)		(K=5, M=8)	
	Przed	Po 6 tyg.	Przed	Po 6 tyg.
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
1. Wstań i siądź	14,1 ± 3,6*	16,3 ± 3,7*#	14,1 ± 2,0	13,7 ± 2,1#
K:	13,1 ± 2,7*	15,0 ± 3,0*	13,3 ± 1,7	12,8 ± 1,9
M:	15,7 ± 4,5	18,3 ± 3,9#	14,4 ± 2,2	16,0 ± 1,1#
2. Podnoś ciężarek	17,5 ± 3,3*	19,7 ± 4,0*	16,3 ± 2,9	15,9 ± 3,7
K:	16,0 ± 2,3* ^{\$}	17,6 ± 2,5* ^{\$}	15,4 ± 3,7	14,6 ± 2,7
M:	19,7 ± 3,6* ^{\$}	22,8 ± 3,9* [#] ^{\$}	16,8 ± 2,4	16,8 ± 4,2#
3. Test marszu 2 min	101,3 ± 24,3*	111,3 ± 17,2*#	90,2 ± 18,6	89,2 ± 20,3#
K:	98,1 ± 21,7	106,1 ± 13,3	95,6 ± 20,6	91,2 ± 27,4
M:	106,2 ± 29,3	119,0 ± 20,7#	86,8 ± 17,7	87,9 ± 16,5#
4. Sięgnij ręką stopy [cm]	2,5 ± 9,6	1,7 ± 11,6	-4,5 ± 13,3	-7,2 ± 12,3
K:	4,5 ± 8,0	4,9 ± 8,6	0,4 ± 9,4	-5,6 ± 8,8
M:	-0,1 ± 11,9	-3,1 ± 14,6	-7,6 ± 15	-8,3 ± 14,6
5. Złącz dłonie [cm]	-4,9 ± 10,7#	-1,4 ± 11,9#	-15,7 ± 10,7#	-15,0 ± 9,8#
K:	-4,0 ± 9,5	1,9 ± 7,3	-7,8 ± 12,3	-9,2 ± 12,1
M:	-6,3 ± 13,1	-6,5 ± 16,0	-20,6 ± 6,3	-18,6 ± 6,5
6. Wstań i idź [s]	5,2 ± 1,3*	4,6 ± 0,8*	5,1 ± 0,6	5,0 ± 0,7
K:	5,5 ± 1,2*	4,7 ± 0,9*	5,5 ± 0,8	5,3 ± 1,0
M:	4,7 ± 1,3	4,4 ± 0,6	5,0 ± 0,6	4,9 ± 0,5

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej (\bar{x}) ± odchylenie standardowe (SD), NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna.

Próby: 1. „Wstań i siądź” – wstawanie z krzesła (ilość powtórzeń w ciągu 30 s.), 2. „Podnoś ciężarek” – zginanie i prostowanie ręki w stawie łokciowym wraz z ciężarkiem (ilość powtórzeń w ciągu 30 s.), 3. „Test marszu 2 minut” (ilość powtórzeń), 4. „Sięgnij ręką stopy”- skłon tułowia w przód w siadzie na krześle (odległość w cm), 5. „Złącz dłonie” – połączenie palców dłoni obu rąk na odcinku grzbietowym kręgosłupa (odległość w cm), 6. „Wstań i idź” – wstanie z krzesła, marsz i powrót do siadu (czas, s),

Wyniki istotne statystycznie dla $p < 0,05$, * - różnice istotne statystycznie w grupie, # - różnice istotne statystycznie między grupami NW i GK, \$- różnice istotne statystycznie między płciami w grupach

W grupie NW wykazano w teście Manna-Whitneya różnice istotne statystycznie między wynikami u kobiet i mężczyzn tylko dla próby nr 2. – zarówno w pomiarach przed rozpoczęciem interwencji treningowej ($W=9,500$, $p=0,043$), jak i po jej zakończeniu ($W=7,000$, $p=0,019$). W grupie kontrolnej takich różnic nie zaobserwowano.

4.2.2. Subiektywna ocena sprawności

Wyniki subiektywnej oceny sprawności po udziale w 6-tygodniowym programie treningowym zebrano na podstawie wypełnionych przez badanych autorskiego kwestionariusza ankiety u osób z grupy eksperymentalnej. Ankieta ta miała na celu wykazanie ewentualnych niekorzystnych efektów udziału w treningach odczuwanych przez pacjentów. Badani z grupy kontrolnej również pytani byli o zmiany w sprawności, które zaszły w okresie udziału w projekcie – w tej grupie nie wykazano żadnych zmian.

W pierwszej części badani byli proszeni o ocenę nasilenia dolegliwości bólowych przed udziałem w programie treningów oraz ocenę zmian po ich zakończeniu. 7 z 15 pacjentów (47%) wskazało na obecność bóli mięśniowych, 14 (93%) – kostnych, a 4 (7%) – stawowych. Wśród osób zgłaszających dolegliwości bólowe 9 (60%) osób wskazało na znaczą poprawę, 5 (33,3%) osób na lekką poprawę, a 1 osoba (6,7%) – brak poprawy.

W kolejnym pytaniu, badani oceniali swoje funkcjonowanie w stosunku do stanu sprzed przystąpienia do udziału w programie treningów. Żaden z badanych nie wskazał na pogorszenie w zakresie poszczególnych partii ciała i stabilności chodu. U wszystkich badanych nastąpiła poprawa ruchomości kończyn górnych od lekkiej do znacznej. Ruchomość kończyn dolnych i stabilność chodu uległy poprawie u wszystkich badanych z wyjątkiem jednej osoby, u której pozostały bez zmian. Dane z tej części ankiety przedstawiono w Tabeli 9.

Wyniki uzyskane w kolejnej części kwestionariusza pokazują, iż zdecydowana większość badanych (13 osób, 86%) uznała, iż treningi wpłynęły korzystnie na ich codzienne funkcjonowanie, czemu dali również wyraz w komentarzach do ankiety (nieumieszczonych w niniejszej pracy). Na znaczną poprawę ruchomości i stabilności wskazało więcej kobiet, niż mężczyzn. Lekką poprawę ruchomości kończyn górnych zadeklarowało więcej mężczyzn niż kobiet, a w pozostałych parametrach wyniki rozkładały się po równo. Więcej mężczyzn niż kobiet zadeklarowało brak poprawy ruchomości kończyn dolnych i stabilności chodu. Badani nie zaobserwowali również negatywnych skutków ubocznych treningów, poza jedną

osobą, u której pojawiły się dolegliwości bólowe – zostały one omówione z trenerem i nie stanowiły przeciwwskazania do dalszego udziału w projekcie.

Tabela 9 Subiektywna ocena ruchomości kończyn górnych, dolnych oraz stabilności chodu w wyniku udziału w 6-tygodniowym programie treningów nordic walking u pacjentów z grupy badanej (n=15)

	Poprawa			Pogorszenie	
	Znaczna	Lekka	Brak	Lekkie	Znaczne
Ruchomość kończyn górnych	9 (60%)	6 (40%)	-	-	-
K:	6	2			
M:	3	4			
Ruchomość kończyn dolnych	10 (66,6%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)	-	-
K:	6	2	0		
M:	4	2	1		
Stabilność chodu	8 (53,3%)	6 (40%)	1 (6,7%)	-	-
K:	5	3	0		
M:	3	3	3		

Wyniki przedstawione jako liczba osób, które zaznaczyły daną odpowiedź oraz w wartości procentowej.

W kwestionariuszu pytano też o zmiany w nasileniu polineuropatii obwodowej, na której wystąpienie przed rozpoczęciem udziału w treningach wskazało 9 na 15 osób z grupy NW. Spośród nich tylko 4 (44,4%) osoby zaobserwowały lekką poprawę po udziale w programie treningowym, pozostali badani nie zaobserwowali żadnych zmian w nasileniu objawów.

4.2.3. Porównanie subiektywnej i obiektywnej oceny sprawności funkcjonalnej

Wśród badanych wskazujących na znaczną poprawę w zakresie kończyn górnych w teście Fullertona w próbie „Złącz dłonie” zanotowano średni wzrost wyników o 6,61 cm, a w grupie wskazującej na lekką poprawę – średnie obniżenie o -6,50 cm. Zmiana ta między grupami w teście t-studenta dla grup niezależnych była istotna statystycznie ($t=-2,607$, $p=0,023$). Warto zauważyć, że u osób, które deklarowały lekką poprawę wyjściowe wyniki były gorsze niż u grupy deklarującej znaczną poprawę (średnio: -12,33 cm vs -4,02 cm). Badani, którzy ocenili zmianę ruchomości kończyn dolnych jako znaczną poprawili swoje wyniki w próbie 2-minutowego marszu średnio o 10,1 powtórzenia, podczas gdy badani deklarujący lekką

poprawę – o 5,5 powtórzenia. Badani wskazujący na znaczą poprawę w stabilności chodu poprawili swoje wyniki w próbie „Wstań i idź” średnio o 0,89 s, a grupa wskazująca na lekką poprawę – o 0,49 s. Zmiany te jednak nie były istotne statystycznie ($p \gg 0,05$).

4.3. Wskaźniki biochemiczne związane z chorobą

Badania wskaźników opisywanych w niniejszym rozdziale podczas uczestnictwa w projekcie wykonano u każdego z badanych dwukrotnie: przy kwalifikacji do udziału w projekcie oraz po 6 tygodniach od jego rozpoczęcia. Pierwsze badanie miało na celu ocenę aktualnego stanu zdrowia pacjenta, potwierdzenie remisji choroby oraz podjęcie decyzji o włączeniu lub wykluczeniu z udziału w projekcie. W powtórnym badaniu oceniano wpływ 6-tygodniowego cyklu treningów na poszczególne parametry oraz ogólny stan zdrowia pacjenta.

4.3.1. Morfologia krwi obwodowej

Zmiany w obrazie białych krwinek u obu grup przedstawione są w Tabeli 10. W grupie eksperymentalnej zaobserwowano w wynikach testu t-studenta dla zmiennych zależnych istotny statystycznie wzrost ilości białych krwinek (WBC) o średnio $0,56 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ($t=-2,919$, $p=0,01$). Najwyższy średni wzrost uzyskano w przypadku neutrofilii (NEUT), zarówno w obrazie ilościowym, jak i procentowym (odpowiednio: $t=-3,334$, $p=0,005$ oraz $t=-2,225$, $p=0,043$). Zaobserwowano również wzrost liczby limfocytów, niedojrzałych granulocytów oraz obniżenie się liczby eozynofili, jednak zmiany te nie były istotne statystycznie. Wykazano również obniżenie się wartości monocytów (MONO), jednak było ono istotne statystycznie tylko dla ich zawartości procentowej ($t=3,097$, $p=0,008$), co związane było z jednoczesnym wzrostem odsetka neutrofilii. Zaobserwowano również obniżenie zawartości procentowej bazofili na granicy istotności statystycznej ($p=0,052$). W grupie kontrolnej w teście t-studenta nie wykazano zmian istotnych statystycznie w wynikach po 6 tygodniach w odniesieniu do wyników wstępnych, a wahania parametrów u poszczególnych badanych były niewielkie. Między grupami w teście t-studenta dla prób niezależnych wykazano różnice istotne statystycznie tylko w zakresie zmiany liczby białych krwinek (WBC), gdzie $t=-2,301$, $p=0,030$ oraz liczby neutrofilii (NEUT) – $t=-2,480$, $p=0,020$.

Tabela 10 Zmiany średnich wartości wskaźników białokrwinkowych u chorych z obu grup biorących udział w badaniach

		NW		GK	
		Przed	Po 6 tyg.	Przed	Po 6 tyg.
WBC	[10 ³ /μl]	5,25 ± 1,36*	5,81 ± 1,35*#	5,55 ± 0,90	5,54 ± 0,96#
NEUT	[10 ³ /μl]	2,83 ± 0,79*	3,45 ± 0,97*#	3,13 ± 0,74	3,15 ± 0,79#
	[%]	54,75 ± 8,27*	59,47 ± 9,02*	57,45 ± 8,0	58,00 ± 7,5
IG	[10 ³ /μl]	0,03 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,03	0,05 ± 0,03
	[%]	0,47 ± 0,31	0,65 ± 0,40	0,67 ± 0,43	0,59 ± 0,44
LYMPH	[10 ³ /μl]	1,61 ± 0,62	1,64 ± 0,62	1,72 ± 0,54	1,63 ± 0,55
	[%]	31,05 ± 9,30	28,26 ± 9,11	29,25 ± 6,68	28,81 ± 6,73
MONO	[10 ³ /μl]	0,56 ± 0,21	0,53 ± 0,17	0,57 ± 0,01	0,50 ± 0,22
	[%]	10,68 ± 2,34*	9,19 ± 2,06*	10,27 ± 3,35	10,09 ± 4,04
EOS	[10 ³ /μl]	0,12 ± 0,05	0,11 ± 0,07	0,11 ± 0,08	0,11 ± 0,10
	[%]	2,42 ± 0,99	1,95 ± 1,27	1,99 ± 1,59	2,16 ± 2,07
BASO	[10 ³ /μl]	0,03 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,02	0,02 ± 0,01
	[%]	0,63 ± 0,30	0,46 ± 0,22	0,41 ± 0,20	0,39 ± 0,22

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna

Wyniki istotne statystycznie dla $p < 0,05$, * - różnice istotne statystycznie w grupie, # - różnice istotne statystycznie między grupami NW i GK

Wskaźniki czerwonych krwinek zebrano w Tabeli 11. Dla chorych z grupy NW wykazano z użyciem testu t-studenta nieistotne statystycznie ($p > 0,05$) wzrosty liczby erytrocytów (RBC), stężenia hemoglobiny (HGB), hematokrytu (HCT), stężenia hemoglobiny w krwinkach czerwonych (MCHC). Dla wskaźnika RDW-SD ($t = 2,554$, $p = 0,023$) wykazano istotne statystycznie obniżenie, a dla RDW-CV obniżenie średniej wartości na granicy istotności statystycznej ($t = 2,100$, $p = 0,054$). Dla pozostałych wskaźników – średniej objętości krwinki czerwonej, procentów mikrocytów (micro-R) i makrocytów (macro-R) – uzyskano nieistotne statystycznie obniżenia wartości. Wyniki wskazywały na mniejszą zmienność osobniczą niż w przypadku białych krwinek. W grupie kontrolnej w teście t-studenta nie wykazano zmian istotnych statystycznie ($p > 0,05$) w wynikach po 6 tygodniach w odniesieniu do wyników wstępnych, a wahania parametrów u poszczególnych badanych były niewielkie. Między grupami testem t-studenta dla grup niezależnych nie wykazano różnic istotnych statystycznie w parametrach czerwonych krwinek ($p > 0,05$).

Tabela 11 Zmiany średnich wartości wskaźników czerwonokrwinkowych u chorych z obu grup biorących udział w badaniach

	NW (n=15)		GK (n=13)	
	Przed	Po 6 tyg.	Przed	Po 6 tyg.
RBC [10⁶/μl]	4,28 ± 0,31	4,33 ± 0,28	4,07 ± 0,50	4,09 ± 0,56
HGB [g/dl]	13,16 ± 1,46	13,42 ± 1,07	12,92 ± 1,28	12,98 ± 1,51
HCT [%]	38,83 ± 3,61	38,95 ± 3,00	37,79 ± 3,35	37,56 ± 4,34
MCV [fl]	90,64 ± 4,53	90,03 ± 4,27	93,42 ± 6,03	93,74 ± 6,03
MCH [pg]	31,09 ± 1,64	31,01 ± 1,54	31,92 ± 2,27	32,24 ± 2,08
MCHC [g/dl]	34,29 ± 0,86	34,45 ± 0,91	34,19 ± 0,70	34,42 ± 0,93
RDW-SD[fl]	45,24 ± 3,81	43,87 ± 3,16	46,74 ± 4,19	46,72 ± 5,03
RDW-CV[%]	13,75 ± 1,17*	13,33 ± 0,73*	13,75 ± 0,91	13,67 ± 1,18
micro-R [%]	1,99 ± 1,75	1,85 ± 1,41	1,57 ± 1,11	1,41 ± 0,90
macro-R [%]	3,90 ± 0,84	3,87 ± 0,82	4,65 ± 1,37	4,63 ± 1,07

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna

Wyniki istotne statystycznie dla $p < 0,05$, * - różnice istotne statystycznie w grupie, # - różnice istotne statystycznie między grupami NW i GK

W grupie trenującej wśród wskaźników związanych z płytkami krwi nie zaobserwowano w wynikach testu t-studenta żadnych zmian istotnych statystycznie ($p > 0,05$, Tabela 12). Po 6 tygodniach treningów zaobserwowano nieznaczny obniżenie liczby płytek krwi (PLT) oraz wskaźnika anizocytozy płytek (PDW). Średnia wartość płytkokrytu pozostała bez zmian, a wartości pozostałych wskaźników – średnia objętość płytek (MPV) i współczynnik płytek olbrzymich (P-LCR) – nieznacznie obniżyły się. W grupie kontrolnej w teście t-studenta nie wykazano zmian istotnych statystycznie w wynikach po 6 tygodniach w odniesieniu do wyników wstępnych. Zaobserwowano, podobnie jak w grupie NW, obniżenie liczby płytek krwi (PLT) i dodatkowo obniżenie płytkokrytu wartości (PCT%). Pozostałe parametry płytkowe w grupie GK nieznacznie wzrosły w ciągu 6 tygodni. W teście t-studenta dla grup niezależnych nie wykazano różnic istotnych statystycznie nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie parametrów płytkowych w zakresie parametrów płytkowych ($p > 0,05$).

Tabela 12 Zmiany średnich wartości wskaźników płytkowych u chorych z obu grup biorących udział w badaniach

	NW (n=15)		GK (n=13)	
	Przed	Po 6 tyg.	Przed	Po 6 tyg.
PLT [$10^3/\mu\text{l}$]	215,67 ± 51,21	212,80 ± 39,23	197,00 ± 67,83	186,15 ± 56,09
PDW [fl]	10,31 ± 1,29	10,28 ± 1,17	10,43 ± 1,13	10,93 ± 1,53
MPV [fl]	9,57 ± 0,75	9,58 ± 0,63	9,75 ± 0,46	9,95 ± 0,51
P-LCR [%]	21,35 ± 5,81	21,37 ± 4,88	22,5 ± 3,00	23,89 ± 4,75
PCT [%]	0,20 ± 0,04	0,20 ± 0,03	0,19 ± 0,07	0,18 ± 0,07

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna

4.3.2. Markery aktywności choroby

Zmiany stężeń wskaźników aktywności choroby u chorych biorących udział w projekcie przedstawione są w Tabeli 13. Wśród badanych z grupy NW wykazano dużą zmienność osobniczą w stężeniach immunoglobulin IgA oraz IgM, a zmiany ich wartości nie były istotne statystycznie (test Wilcoxon). W przypadku IgG odnotowano istotne statystycznie obniżenie średniego stężenia po 6 tygodniach treningów w stosunku do wartości początkowej ($W=91$, $p=0,017$). U badanych zmalał również istotnie statystycznie stosunek łańcuchów kappa do lambda (K/L) – średnio o 0,7 ($W=107$, $p=0,005$) oraz stężenie łańcuchów kappa średnio o 2,2 g/l ($W=106$, $p=0,010$), podczas gdy dla lambda nieznacznie wzrosło, jednak nieistotnie statystycznie ($p>0,05$). Średnie stężenia B2M i białka monoklonalnego uległy nieistotnym statystycznie wzrostom, odpowiednio o 0,1 mg/l i 0,1 g/l ($p>0,05$). W grupie kontrolnej nie wykazano w teście Wilcoxon zmian istotnych statystycznie. Nastąpił nieznaczne obniżenie stężenia IgA, natomiast wartości pozostałych paramerów nieznacznie wzrosły. Między grupami w teście Manna-Whitneya wykazano różnice istotne statystycznie dla zmian stężeń IgG ($U=163$, $p=0,003$), łańcuchów lekkich kappa ($U=163,5$, $p=0,003$) oraz stosunku K/L ($U=154$, $p=0,010$).

Tabela 13 Zmiany średnich wartości parametrów aktywności choroby u chorych z obu grup biorących udział w badaniach

	NW (n=15)		GK (n=13)	
	Przed	Po 6 tyg.	Przed	Po 6 tyg.
IgA [g/l]	1,4 ± 1,4	1,2 ± 0,9	1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,4
IgG [g/l]	10,8 ± 3,5*	9,8 ± 2,9*#	9,5 ± 2,3	9,9 ± 2,5#
IgM [g/l]	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,4	0,7 ± 0,5	0,7 ± 0,5
Kappa [mg/l]	16,3 ± 5,2*	14,1 ± 5,7*#	16,0 ± 5,0	16,3 ± 5,6#
Lambda [mg/l]	13,4 ± 10,3	13,8 ± 8,7	13,8 ± 7,2	13,9 ± 7,4
K/L	2,2 ± 2,9*	1,5 ± 1,7*#	1,4 ± 0,8	1,5 ± 0,9#
B2M [mg/l]	2,4 ± 1,3	2,5 ± 1,4	3,3 ± 1,8	3,5 ± 2,2
BM [g/l]	1,6 ± 2,2	1,7 ± 2,5	1,2 ± 2,2	1,4 ± 2,6

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna, B2M – beta-2-mikroglobulina, BM – białko monoklonalne

Wyniki istotne statystycznie dla $p < 0,05$, * - różnice istotne statystycznie w grupie, # - różnice istotne statystycznie między grupami NW i GK

4.3.3. Wskaźniki związane z funkcjonowaniem nerek

Krew

Wartości parametrów funkcji nerek uzyskanych u pacjentów przed zakwalifikowaniem do udziału w projekcie i po 6 tygodniach treningów przedstawiono w Tabeli 14. W grupie badanej w teście t-studenta wykazano po 6 tygodniach istotny statystycznie wzrost stężenia mocznika w surowicy o średnio 0,5 mmol/l ($t = -2,898$, $p = 0,037$), stężenia pozostałych wskaźników nie uległy istotnej zmianie ($p > 0,05$). Średnie stężenie kreatyniny w grupie NW obniżyło się o 1 mmol/l. W grupie kontrolnej nie wykazano zmian istotnych statystycznie powyższych wskaźników po 6 tygodniach w stosunku do stężeń bazowych w teście t-studenta. W tej grupie zanotowano obniżenie stężenia mocznika o 0,2 mmol/l, kreatyniny o 1,9 $\mu\text{mol/l}$ (przy wzroście eGFR o 3,5 ml/min/1,73m²). Między grupami w teście t-studenta dla grup niezależnych wykazano zmiany istotne statystycznie dla stężenia mocznika w surowicy ($t = -2,249$, $p = 0,033$), dla pozostałych wskaźników zmiany były poniżej przyjętego poziomu istotności statystycznej ($p > 0,05$).

Tabela 14 Zmiany w biochemicznych parametrach funkcji nerek u obu grup chorych biorących udział w badaniach

	NW (n=15)		GK (n=13)	
	Przed	Po 6 tyg.	Przed	Po 6 tyg.
Mocznik [mmol/l]	6,4 ± 3,1*	6,9 ± 3,0*#	7,1 ± 2,9	6,9 ± 3,1#
Kreatynina [μmol/l]	85,5 ± 56,0	84,5 ± 58,0	92,2 ± 26,3	90,3 ± 29,0
eGFR [ml/min/1,73m²]	76,6 ± 18,7	73,2 ± 19,7	70,5 ± 14,4	74,0 ± 12,5

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna

Wyniki istotne statystycznie dla $p < 0,05$, * - różnice istotne statystycznie w grupie, # - różnice istotne statystycznie między grupami NW i GK

Badanie ogólne moczu

W wynikach badania ogólnego moczu wykonanego u każdego z chorych zakwalifikowanych do udziału w projekcie nie zaobserwowano znaczących odstępstw od normy, które uniemożliwiałyby uczestnictwo w badaniach. Analizę moczu powtórzono po 6 tygodniach. Zarówno u pacjentów grupy trenującej, jak i kontrolnej nie zauważono znaczących zmian w stosunku do wyników początkowych.

W grupie badanej barwa moczu zarówno przed jak i po u 8 osób była jasnożółta, u 7 wodojasna. U 2 osób przed rozpoczęciem udziału w ćwiczeniach próbki były lekko mętne, u pozostałych – przejrzyste. Średnie pH nie uległo zmianie istotnej statystycznie (przed: $5,4 \pm 1,3$, po 6 tygodniach: $5,5 \pm 0,8$), tak samo ciężar właściwy (odpowiednio: $1,014 \pm 0,005$ i $1,015 \pm 0,008$). U jednego z badanych zarówno przed, jak i po treningach wykryto niewielką ilość białka w moczu, jednak ze względu na dobre inne wyniki, po konsultacji lekarskiej zdecydowano się za zgodą pacjenta na kontynuację udziału w projekcie. W pierwszym badaniu u 5, a w kolejnym u 2 osób wykryto lekko podniesioną liczbę leukocytów, a u 1 w badaniu przed rozpoczęciem udziału w cyklu treningów oecne były erytrocyty, niemniej jednak mikroskopowa analiza osadu nie wykazała odchyleń uniemożliwiających udział w badaniach. U żadnego z badanych nie wykryto glukozy, bilirubiny, urobilinogenu, ciał ketonowych ani azotynów.

4.3.4. Pozostałe wskaźniki biochemiczne

Stężenia białka i albumin w surowicy w obu punktach pomiarowych mieściły się w zakresie wartości referencyjnych, a po cyklu treningów wzrosły u pacjentów z grupy badanej istotnie

statystycznie (test t-studenta, odpowiednio: $t=-3,212$, $p=0,006$ oraz $t=-2,500$, $p=0,025$). Po udziale w treningach stężenie CRP w grupie badanej obniżyło się nieistotnie statystycznie ($p>0,05$) o 0,1 mg/l.

Tabela 15 Zmiany średnich wartości stężeń wskaźników związanych ze stanem odżywienia, stanem zapalnym, uszkodzeniem mięśni oraz metabolizmem kostnym

	NW (n=15)		GK (n=13)	
	Przed	Po 6 tyg	Przed	Po 6 tyg
Białko [g/l]	67,5 ± 4,1*	69,5 ± 4,7*	69,1 ± 3,9	70,2 ± 3,5
Albuminy [g/l]	43,3 ± 2,3*	45,0 ± 2,8*	45,6 ± 2,8	45,5 ± 1,9
CRP [mg/l]	2,6 ± 1,4	2,5 ± 1,7	3,0 ± 1,8	3,1 ± 1,9
25(OH)D ₃ [ng/ml]	26,3 ± 11,6*	36,4 ± 10,8*#	30,2 ± 11,3	31,6 ± 11,5#

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna, wapń cał. – wapń całkowity

*Wyniki istotne statystycznie dla $p<0,05$, * - różnice istotne statystycznie w grupie, # - różnice istotne statystycznie między grupami NW i GK*

Stężenie 25(OH)D₃ (kalcydiolu) w grupie NW w badaniu przed rozpoczęciem treningów było prawidłowe u 6 osób (30-80 ng/ml), suboptymalne (20-30 ng/ml) u 4 osób, a deficyt zanotowano u 5 osób (<20 ng/ml). Po udziale w treningach u wszystkich badanych stężenie kalcydiolu wzrosło istotnie statystycznie ($t=-5,809$, $p<p<0,001$) średnio o 9,9 ng/ml – stężenie suboptymalne wykazano u 5 osób, u pozostałych 10 badanych mieściło się ono w zakresie referencyjnym. Między grupami zanotowano zmiany istotne statystycznie w teście t-studenta dla prób niezależnych witaminy 25(OH)D₃ ($t=-4,389$, $p<0,001$). Omawiane wyniki pokazane są w Tabeli 15.

Zaobserwowano również zależność między stężeniem aktywnego metabolitu witaminy D a zmianą nasilenia polineuropatii obwodowej w wyniku udziału w treningach nordic walking. Spośród 9 osób, które zadeklarowały objawy polineuropatii występujące przed rozpoczęciem treningów, 4 wskazały na znaczną ich poprawę. U tych osób średnie wyjściowe stężenie 25(OH)D₃ było znacznie wyższe niż u osób deklarujących brak poprawy w nasileniu objawów (odpowiednio: 38,96 ng/ml i 18,36 ng/ml), a stężenie po cyklu treningów wynosiło średnio 44,39 ng/ml (wzrost o 5,43 ng/ml) u osób ze znaczną poprawą, a 32,11 ng/ml (wzrost o 13,74 ng/ml) u wskazujących na brak zmian. Osoby, które nie deklarowały polineuropatii miały wyjściowo średnie stężenie 25(OH)D₃ równe 24,40 ng/ml, które po udziale w treningach wzrosło do średnio 34,72 ng/ml (o 0,33 ng/ml). Różnice

oceniane testem t-studenta dla prób niezależnych istotnie statystycznie między grupami z polineuropatią (lekka poprawa vs brak poprawy) zarówno w poziomach bazowych ($t=-4,412, p=0,003$), jak i po treningach ($t=-2,462, p=0,043$).

4.4. Wskaźniki stresu oksydacyjnego

4.4.1. Potencjał antyoksydacyjny i prooksydacyjny surowicy

Wartości średnie z odchyleniem standardowym badanych parametrów stresu oksydacyjnego w surowicy pacjentów przedstawiono w Tabeli 16 oraz Rysunku 4. W grupie trenującej wykazano obniżenie średniego potencjału antyoksydacyjnego surowicy po 3 tygodniach o 11,5 $\mu\text{mol/l}$, podczas gdy w grupie kontrolnej średni spadek wnosił 2,5 $\mu\text{mol/l}$. Następnie, po 6 tygodniach w grupie trenującej stężenie ImAnOx wzrosło o 16,2 $\mu\text{mol/l}$, czyli powyżej poziomu wyjściowego, podczas gdy w grupie kontrolnej nie wykazano istotnej zmiany. Po 9 tygodniach, a więc po okresie 3 tygodni od zakończenia cyklu treningów stężenie ImAnOx u badanych obniżyło się o 24,8 $\mu\text{mol/l}$, czyli poniżej wartości wyjściowych. Analiza wariancji ANOVA z powtarzanymi pomiarami nie wykazała zmian istotnych statystycznie w zakresie parametru ImAnOX, zarówno w grupach, jak i między grupami ($p>0,05$).

Średnie stężenie MDA po 3 tygodniach treningów obniżyło się w grupie eksperymentalnej o 0,99 $\mu\text{mol/l}$, podczas gdy w grupie kontrolnej nastąpiło obniżenie o 0,36 $\mu\text{mol/l}$. Po 6 tygodniach treningów nastąpiło kolejne obniżenie się średniej wartości o 0,01 $\mu\text{mol/l}$, a w grupie kontrolnej wzrost o 0,11 $\mu\text{mol/l}$. Po 9 tygodniach od rozpoczęcia treningów w grupie trenującej wykazano obniżenie się średniego stężenia MDA poniżej wartości wyjściowej o 1,42 $\mu\text{mol/l}$, podczas gdy w grupie kontrolnej stężenie tego parametru obniżyło się o 0,09 $\mu\text{mol/l}$. W wyniku analizy stężeń MDA testem ANOVA z powtarzanymi pomiarami wykazano występowanie istotnego statystycznie efektu głównego czasu pomiędzy wartościami stężenia tego parametru ($F_{(3,78)}=3,880, p=0,012, \eta^2=0,042$). Porównania wielokrotne z użyciem testu Bonferroniego wskazały istotne statystycznie obniżenie się stężenia MDA w surowicy w pobraniu po 9 tygodniach w stosunku do wartości początkowych ($p=0,014$). Wykazano również bliskie istotności statystycznej obniżenie się stężeń tego parametru po 3 tygodniach od rozpoczęcia treningów ($p=0,068$). Wykazano również istotny statystycznie interakcji czasu i grupy ($F_{(3,78)}=3,114, p=0,012, \eta^2=0,033$). Wyniki testu *post-hoc* Bonferroniego wskazały na istotne statystycznie obniżenie się stężeń

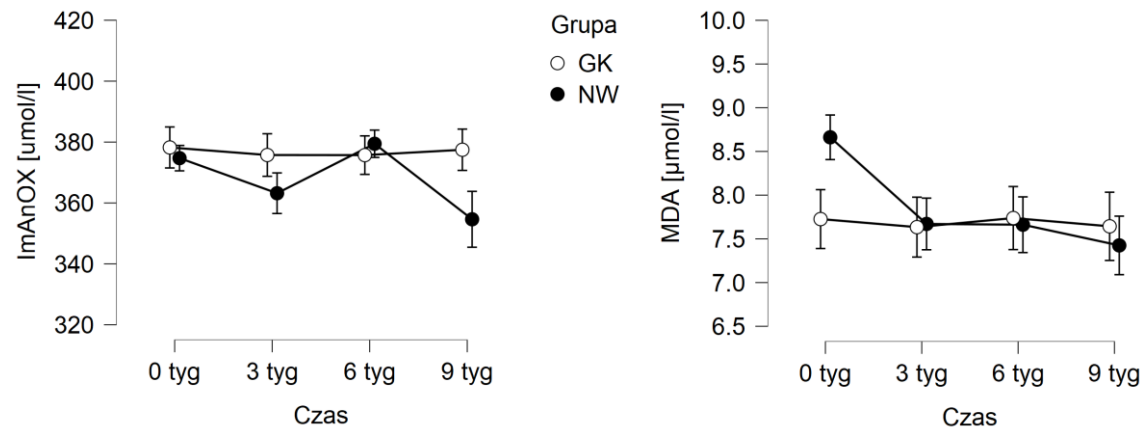
Tabela 16 Zmiany stężeń parametrów stresu oksydacyjnego w surowicy u chorych z obu grup biorących udział w badaniach

	NW (n=15)				GK (n=13)			
	Przed	Po 3 tyg.	Po 6 tyg.	Po 9 tyg.	Przed	Po 3 tyg.	Po 6 tyg.	Po 9 tyg.
ImAnOx [μmol/l]	374,7 ± 16,1	363,2 ± 25,8	379,4 ± 17,4	354,6 ± 35,5	378,2 ± 24,27	375,7 ± 25,2	375,7 ± 22,8	377,5 ± 24,5
MDA [μmol/l]	8,66 ± 0,99 *\$&	7,67 ± 1,14*	7,66 ± 1,23 ^s	7,43 ± 1,30 ^{&}	7,27 ± 1,21	7,63 ± 1,24	7,74 ± 1,30	7,64 ± 1,41

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna

ImAnOx – zdolność/potencjał antyoksydacyjny surowicy, MDA – średnie stężenie malonyldialdehydu w surowicy

Wyniki istotne statystycznie dla $p < 0,05$, *, \$, &, - różnice istotne statystycznie między wynikami w danych punktach czasowych w grupie NW.



Rysunek 4 Zmiany parametrów stresu oksydacyjnego w surowicy u chorych z obu grup w trakcie trwania projektu (NW – grupa trenująca, GK – grupa kontrolna)

MDA w grupie trenującej w stosunku do wartości początkowych dla pobrań po 3 tygodniach ($p=0,023$), po 6 tygodniach ($p=0,021$) oraz po 9 tygodniach ($p=0,001$). Dla grupy kontrolnej nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Nie zauważono występowania efektu efektu głównego grupy ($p>0,05$).

4.4.2. Enzymy antyoksydacyjne w krwi czerwonej i antyoksydanty nieenzymatyczne w surowicy

Aktywności enzymów antyoksydacyjnych w krwinkach czerwonych pacjentów z obu grup przedstawiono w Tabeli 17. W grupie NW dla wszystkich badanych enzymów antyoksydacyjnych wykazano wzrost aktywności po 6 tygodniach treningów. Analiza wyników testem t-studenta dla prób zależnych wykazała, iż aktywność CAT wzrosła u badanych istotnie statystycznie średnio o 20,1 U/gHb ($t=-2,733$, $p=0,016$). Dla pozostałych analizowanych enzymów zaobserwowano jedynie tendencje wzrostowe, dla GPx nastąpił wzrost aktywności średnio o 2,0 U/gHb, SOD o 13,7 U/gHb oraz GR o 2,3 U/gHb. W grupie kontrolnej wykazano obniżenie się średniej aktywności GPx o 0,9 U/gHb, CAT o 2,5 U/gHb i SOD o 34,8 U/gHb oraz wzrost GR o 1,1 U/gHb. Zmiany te nie były istotne statystycznie ($p>0,05$). Średnie stężenie kwasu moczowego w grupie NW obniżyło się nieistotnie statystycznie o 13 $\mu\text{mol/l}$, a w grupie kontrolnej wzrosło o 1,8 $\mu\text{mol/l}$.

Tabela 17 Zmiany aktywności enzymów antyoksydacyjnych w krwinkach czerwonych u pacjentów obu grup biorących udział w badaniach

	NW (n=15)		GK (n=13)	
	Przed	Po 6 tyg	Przed	Po 6 tyg
GPx [U/gHb]	59,9 ± 8,3	61,9 ± 8,9	62,1 ± 10,9	61,2 ± 6,1
CAT [U/gHb]	146,6 ± 26,7*	166,7 ± 32,5*	150,1 ± 23,2	147,6 ± 29,6
SOD [U/gHb]	1290,9 ± 194,0	1304,6 ± 190,1	1282,3 ± 169,8	1247,5 ± 216,5
GR [U/gHb]	24,3 ± 2,4 [#]	26,6 ± 4,7	27,6 ± 4,8 [#]	28,7 ± 1,8
Kwas moczowy [μmol/l]	281,7 ± 65,1	268,7 ± 73,2	282,0 ± 113,7	283,8 ± 111,1

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna

SOD – aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, GPx – aktywność peroksydazy glutationowej, CAT – aktywność katalazy

Wyniki istotne statystycznie dla $p<0,05$, * – różnice istotne statystycznie w grupie, # – różnice istotne statystycznie między grupami NW i GK

W porównaniu między grupami z wykorzystaniem testu t-studenta dla grup niezależnych nie wykazano zmian istotnych statystycznie ($p > 0,05$), uzyskano natomiast różnicę istotną statystycznie dla aktywności bazowej GR ($t = 2,435$, $p = 0,022$). Zmiana aktywności katalazy między grupami była na granicy istotności statystycznej ($t = -2,025$, $p = 0,053$).

4.5. Wskaźniki stanu zapalnego

Stężenia wybranych cytokin w surowicy pacjentów pokazane są w Tabeli 18 oraz Rysunku 5. W przypadku IL-6 w połowie okresu treningowego wykazano wzrost stężenia średnio o 1,84 pg/ml, podczas gdy w grupie kontrolnej stężenie IL-6 obniżyło się o 0,1 pg/ml. Po 6 tygodniach treningów, średnie stężenie IL-6 obniżyło się u chorych trenujących o 1,33 pg/ml w stosunku do wartości z poprzedniego pomiaru, jednocześnie w grupie kontrolnej nastąpił wzrost stężenia o 0,26 pg/ml. 3 tygodnie po zakończeniu treningów stężenie tego wskaźnika obniżyło się o 0,76 pg/ml w stosunku do poprzedniej wartości i o 0,55 pg/ml w stosunku do wartości początkowej. Analiza statystyczna uzyskanych wyników z wykorzystaniem testu ANOVA z powtarzanymi pomiarami wykazała istotny statystycznie efekt główny zmiennej zależnej ($F_{(3,78)} = 3,291$, $p = 0,025$, $\eta^2 = 0,033$). Analiza testem *post-hoc* Bonferroniego różnicę istotną statystycznie między pobraniami po 3 i 9 tygodniach udziału w projekcie ($p = 0,027$). Istotną statystycznie interakcję czasu i grupy ($F_{(3,78)} = 4,757$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,048$). Zmiany istotne statystycznie wykazano w grupie NW dla pomiarów bazowych i po 3 tygodniach ($p = 0,011$) oraz po 3 i 9 tygodniach ($p < 0,001$). Dla pozostałych pomiarów nie znaleziono istotnych statystycznie zmian ($p > 0,05$). Nie zauważono również występowania efektu główny grupy ($p > 0,05$).

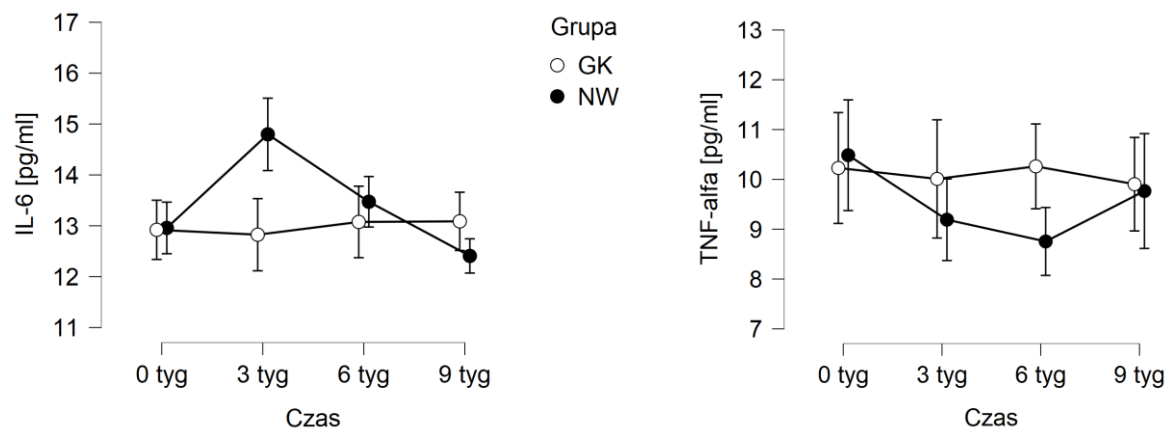
W grupie badanej średnie stężenie TNF- α w surowicy obniżyło się po 3 tygodniach udziału w badaniach o 1,3 pg/ml, podczas gdy w grupie kontrolnej średni sápdek wynosił 0,22 pg/ml. W pobraniu po 6 tygodniach treningów zanotowano obniżenie się w stosunku do wartości początkowych o 1,74 pg/ml, podczas gdy w grupie kontrolnej nastąpił wzrost o 0,03 pg/ml. Po 3 tygodniach od zakończenia udziału w projekcie u badanych stężenie TNF- α wzrosło o 1,02 pg/ml, jednak nadal przyjmował wartości niższe od wartości wyjściowych w tej grupie. W grupie kontrolnej w ostatnim pobraniu nastąpiło obniżenie się średniej wartości o 0,36 pg/ml. Analiza wyników pomiarów TNF- α w surowicy z wykorzystaniem testu ANOVA z powtarzanymi pomiarami nie wykazała jednak różnic istotnych statystycznie ($p > 0,05$).

Tabela 18 Zmiany stężeń cytokin prozapalnych u chorych z obu grup biorących udział w badaniach.

	NW				GK			
	Przed	Po 3 tyg	Po 6 tyg	Po 9 tyg	Przed	Po 3 tyg	Po 6 tyg	Po 9 tyg
IL-6 [pg/ml]	12,96 ± 1,96*	14,80 ± 2,75* ^s	13,47 ± 1,92	12,41 ± 1,30 ^s	12,92 ± 2,10	12,82 ± 2,56	13,08 ± 2,53	13,09 ± 2,06
TNF-alfa [pg/ml]	10,49 ± 4,30	9,19 ± 3,17	8,75 ± 2,64	9,77 ± 4,46	10,23 ± 4,01	10,01 ± 4,28	10,26 ± 3,07	9,90 ± 3,38

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna.

Wyniki istotne statystycznie dla $p < 0,05$, *,^s - różnice istotne statystycznie między wynikami w danych punktach czasowych w grupie NW.



Rysunek 5 Zmiany stężeń cytokin prozapalnych chorych z obu grup w trakcie trwania projektu

4.6. Nasilenie sarkopenii i zespół słabości

Na podstawie wykonanych pomiarów antropometrycznych i składu ciała obliczono wartości poszczególnych wskaźników antropometrycznych pokazanych w Tabelach 3-5. Wskaźniki te wyliczono według wzorów podanych w metodyce pracy – ich średnie wartości zebrano w Tabeli 19.

Tabela 19 Zmiany wartości wybranych wskaźników antropometrycznych u pacjentów z obu grup biorących udział w badaniach

	NW (n=15)		GK (n=13)	
	Przed	Po 6 tyg.	Przed	Po 6 tyg.
FFMI [kg/m ²]	19,1 ± 1,8	19,0 ± 1,7	18,8 ± 2,9	19,0 ± 3,7
FMI [kg/m ²]	10,2 ± 3,2	10,3 ± 3,3	9,6 ± 3,5	9,6 ± 1,7
WHR	0,91 ± 0,08	0,92 ± 0,07	0,94 ± 0,10	0,94 ± 0,10
WHtR	0,58 ± 0,06	0,58 ± 0,06	0,58 ± 0,08	0,58 ± 0,09
Suma 3 fałdów [mm]	64,3 ± 16,8	69,9 ± 19,3	57,7 ± 18,8	59,7 ± 18,7
SMI [%]	28,1 ± 4,7	27,9 ± 4,7	29,4 ± 2,9	29,4 ± 2,8
	K: 24,6 ± 1,4*	K: 24,5 ± 1,4*	K: 26,6 ± 2,2	K: 26,6 ± 2,3
	M: 33,3 ± 2,2*	M: 33,0 ± 2,6*	M: 31,3 ± 1,4	M: 31,2 ± 1,5
ASMI [kg/m ²]	8,18 ± 1,31	8,11 ± 1,32	8,36 ± 1,69	8,37 ± 1,61
	K: 7,35 ± 0,83*	K: 7,28 ± 0,76*	K: 6,60 ± 1,22*	K: 6,67 ± 1,25*
	M: 9,42 ± 0,77*	M: 9,37 ± 0,90*	M: 10,20 ± 1,80*	M: 10,19 ± 1,83*

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej (\bar{x}) ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna. FFMI – wskaźnik beztłuszczowej masy ciała, FMI – wskaźnik tłuszczowej masy ciała, WHR – wskaźnik talia-biodra, WHtR – wskaźnik talia wysokość ciała, SMI – indeks masy mięśni szkieletowych, ASMI – indeks mięśni szkieletowych

Wyniki istotne statystycznie dla $p < 0,05$, * - różnice istotne statystycznie w grupie między kobietami i mężczyznami

W obu grupach średnia wartość wskaźnika WHR wskazywała na wystąpienie otyłości brzusznej. W grupie badanej wskaźnik ten wskazywał na odkładanie się tkanki tłuszczowej w okolicy wisceralnej u 8 kobiet ($\geq 0,85$) i 5 mężczyzn ($\geq 0,9$), a w okolicy udowo-pośladkowej u 1 mężczyzny ($< 0,9$). W grupie kontrolnej na odkładanie się tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha wskazano u 2 kobiet i 8 mężczyzn, a w okolicy udowo-pośladkowej u 3 kobiet. Średnie wartości wskaźnika WHtR uzyskane w obu grupach również wskazują na odkładanie

się tkanki tłuszczowej w okolicach brzucha, a indywidualne wyniki były spójne z tymi, które uzyskano wskaźnikiem WHR. Dla wskaźników FEMI, FMI, WHR wykazano z użyciem testu t-studenta nieistotne statystycznie wzrosty o 0,1 jednostki ($p > 0,05$), a średnie wartości WHtR nie uległy zmianie. W przypadku sumy 3 fałdów wykazano istotny statystycznie wzrost wartości średniej o 5,6 mm ($t = -2,289$, $p = 0,038$). Nieznacznie zmieniły się w obu grupach wartości wskaźników SMI i ASM. W grupie kontrolnej nie wykazano zmian istotnych statystycznie ($p > 0,05$). Między również grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w obrębie omawianych wskaźników ($p > 0,05$).

Po podziale ze względu na płeć w obrębie grup wykazano istotne statystycznie różnice w przypadku wyliczonych wskaźników SMI i ASMI w poszczególnych grupach w teście t-studenta dla prób niezależnych. W grupie NW wartości SMI i ASMI różniły się u kobiet i mężczyzn istotnie statystycznie przed przystąpieniem do treningów, odpowiednio: $t = -9,494$, $p < 0,001$, $t = -4,853$, $p < 0,001$ i po zakończeniu interwencji treningowej: $t = -8,348$, $p < 0,001$ i $t = -4,818$, $p < 0,001$. W GK przed udziałem w projekcie, odpowiednio: $t = -4,792$, $p < 0,001$ i $t = -3,917$, $p = 0,002$ oraz po jego zakończeniu: $t = -4,417$, $p = 0,001$ i $t = -3,756$, $p = 0,003$. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla kobiet i dla mężczyzn między grupami NW i GK ani zmian u obu płci ($p > 0,05$).

Tabela 20 Zmiany wartości wybranych wskaźników antropometrycznych związanych z zawartością tkanki mięśniowej i tłuszczowej w prawym ramieniu u pacjentów z obu grup biorących udział w badaniach

	NW (n=15)		GK (n=13)	
	Przed	Po 6 tyg.	Przed	Po 6 tyg.
MAMC [cm]	23,9 ± 2,5	23,0 ± 2,7	25,0 ± 3,4	25,3 ± 3,7
MAMA [cm²]	45,8 ± 9,5	42,7 ± 9,8	50,5 ± 13,0	52,0 ± 14,5
MAFA [cm²]	27,9 ± 11,2	28,1 ± 9,8	25,1 ± 8,8	24,3 ± 9,2

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ($\bar{x} \pm$ odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna, MAMC – obwód mięśni ramienia, MAMA – powierzchnia przekroju mięśni ramienia, MAFA – powierzchnia tkanki tłuszczowej ramienia

Kolejnymi obliczonymi wskaźnikami antropometrycznymi były te związane z zawartością mięśni i tkanki tłuszczowej w ramieniu. W grupie NW wykazano średnie obniżenie się o 0,9 cm obwodu mięśni ramienia oraz średnie obniżenie się ich powierzchni o 3,1 cm², podczas gdy w grupie kontrolnej zanotowano niewielkie wzrosty – odpowiednio o 0,3 cm i 1,5 cm². Powierzchnia tkanki tłuszczowej ramienia w grupie badanej wzrosła

o 0,3 cm², podczas gdy w grupie kontrolnej obniżyła się o 0,8 cm². W teście t-studenta wykazano, iż w obu grupach oraz między grupami zmiany były nieistotne statystycznie ($p > 0,05$). Wartości omawianych wskaźników antropometrycznych pokazane są w Tabeli 20.

W Tabeli 21 przedstawiono wyniki uzyskane w kwestionariuszach SARC-F i PRISMA. Wśród osób z grupy trenującej na początkowym etapie projektu 3 badanych znajdowało się w grupie podwyższonego ryzyka sarkopenii, a po 6-tygodniach treningów u tych badanych ryzyko to uległo obniżeniu poniżej wartości odcięcia. W grupie kontrolnej poziom ryzyka sarkopenii nie uległ zmianie u badanych w ciągu 6 tygodni. Wyniki uzyskane w kwestionariuszu PRISMA przed udziałem w treningach wskazały na wystąpienie ryzyka *frailty* u 8 osób, a po ich zakończeniu ryzyko obniżyło się poniżej poziomu odcięcia u 5 osób, a u 3 nie uległo zmianie. W grupie kontrolnej ryzyko *frailty* u badanych nie zmieniło się w ciągu 6 tygodni między badaniami. W teście chi-kwadrat (χ^2) nie wykazano różnic istotnych statystycznie zarówno w grupach, jak i między grupami. W grupie NW dla ryzyka *frailty* wykazano zmianę bliską istotności statystycznej ($\chi^2_{(1, n=30)} = 3,330, p = 0,068$).

Tabela 21 Zmiany wartości wskaźników związanych z zespołem słabości i sarkopenii na podstawie kwestionariuszy

	NW (n=15)		GK (n=13)	
	Przed	Po	Przed	Po
SARC-F				
Powyżej	3 (20%)	0	1 (8%)	1 (8%)
Poniżej	12 (80%)	15(100%)	12 (92%)	12 (92%)
PRISMA				
Powyżej	8 (53%)	3 (47%)	3 (23%)	3 (23%)
Poniżej	7 (47%)	12 (53%)	10 (77%)	10 (77%)

Wyniki podane jako ilość osób z wynikiem poniżej i powyżej punktów odcięcia dla danego kwestionariusza. NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna. SARC-F: wynik powyżej 4 punktów – ryzyko sarkopenii, PRISMA: wynik powyżej 3 punktów – ryzyko *frailty*

Średnie stężenia wskaźników związanych z indeksem sarkopenicznym oraz wartości SI pokazano w Tabeli 22 oraz Rysunku 6. Średnie stężenie adiponektyny w grupie trenującej wzrósł o 2,58 ng/ml po 3 tygodniach od rozpoczęcia programu treningów, podczas gdy w grupie kontrolnej wzrósł o 0,07 ng/ml. Następnie, w grupie NW zaobserwowano obniżenie się średniego stężenia adiponektyny o 1,43 ng/ml, a w grupie kontrolnej nastąpił wzrost o 0,35 ng/ml. Po 3 tygodniach od zakończenia okresu treningowego u grupy NW średnie

stężenie adiponektyny wzrosło o 1,74 ng/ml, a w kontrolnej obniżył się o 0,34 ng/ml. Analiza wyników pomiarów stężeń adiponektyny w surowicy testem ANOVA z powtarzanymi pomiarami nie wykazała jednak różnic istotnych statystycznie ($p > 0,05$).

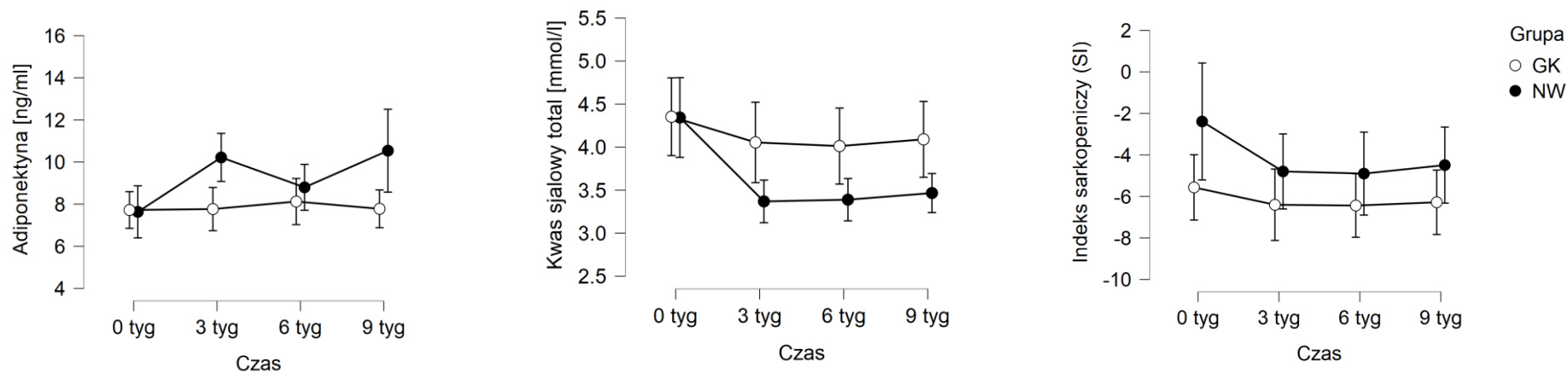
Średnie stężenie kwasu sjałowego w surowicy chorych z grupy NW obniżyło się po 3 tygodniach treningów o 0,97 mmol/l, a w grupie kontrolnej po tym samym czasie obniżył się o 0,3 mmol/l. Po 6 tygodniach zaobserwowano nieznaczny wzrost w grupie badanej (o 0,02 mmol/l), a w grupie kontrolnej obniżenie się (o 0,04 mmol/l). Po 9 tygodniach od rozpoczęcia udziału w projekcie w obu grupach nastąpił średni wzrost stężenia tego wskaźnika o 0,08 mmol/l. W wyniku analizy stężeń kwasu sjałowego w surowicy pacjentów z użyciem testu ANOVA z powtarzanymi pomiarami wykazano istotny statystycznie efekt główny zmiennej zależnej czasu ($F_{(3,78)}=8,334$ $p < 0,001$, $\eta^2=0,036$). Przeprowadzone porównania wielokrotne z użyciem testu post-hoc Bonferroniego wskazały różnice istotne statystycznie w stosunku do stężenia bazowego tego wskaźnika dla pobrań po 3 tygodniach ($p < 0,001$), po 6 tygodniach ($p < 0,001$) oraz po 9 tygodniach ($p = 0,002$). Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji czasu i grupy, ani efektu efekt główny grupy ($p > 0,05$).

Wartości indeksu sarkopenicznego uległy zmianie w obu grupach. W grupie NW po 3 tygodniach obniżył się o 2,41, następnie w 6-tym tygodniu wzrósł o 0,1 i w 9-tym obniżył się o 0,41. W grupie kontrolnej nastąpiły zmiany w podobnym kierunku – w stosunku do wartości wyjściowych po 3 tygodniach nastąpił spadek o 0,83, następnie o 0,04 i wzrósł o 0,16. Z wykorzystaniem testu ANOVA z powtarzanymi pomiarami wykazano istotny statystycznie efekt główny zmiennej zależnej czasu ($F_{(3,78)}=7,070$, $p = 0,003$, $\eta^2=0,039$). W teście post-hoc Bonferroniego wykazano zmianę tego istotną statystycznie w czasie względem stężenia bazowego dla pomiarów po 3 tygodniach ($p = 0,002$), 6 tygodniach ($p < 0,001$) oraz 9 tygodniach ($p = 0,008$). Pozostałe zmiany były nieistotne statystycznie ($p > 0,05$). Nie wykazano istotności statystycznej efektu głównego grupy ani interakcji między czasem a grupą.

Tabela 22 Zmiany wartości indeksu sarkopenicznego (SI) oraz stężeń wskaźników biochemicznych z nim związanych

	NW (n=15)				GK (n=13)			
	Przed	Po 3 tyg	Po 6 tyg	Po 9 tyg	Przed	Po 3 tyg	Po 6 tyg	Po 9 tyg
Adiponektyna [ng/ml]	7,63 ± 4,79	10,22 ± 4,42	8,80 ± 4,22	10,54 ± 7,62	7,72 ± 3,14	7,77 ± 3,70	8,12 ± 3,39	7,78 ± 3,24
Kwas sjalowy [mmol/l]	4,34 ± 1,80	3,37 ± 0,96	3,39 ± 0,95	3,47 ± 0,88	4,35 ± 1,63	4,05 ± 1,68	4,01 ± 1,59	4,09 ± 1,59
SI	-2,39 ± 5,08	-4,80 ± 3,27	-4,90 ± 3,61	-4,49 ± 3,31	-5,57 ± 2,60	-6,40 ± 2,84	-6,44 ± 2,53	-6,28 ± 2,57

Wyniki podane jako wartości średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe (SD). NW – grupa poddawana 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking, GK – grupa kontrolna



Rysunek 6 Zmiany stężeń adiponektyny i kwasu sjalowego u chorych z obu grup w trakcie trwania projektu

5. Dyskusja

5.1. Wpływ treningu na wskaźniki antropometryczne i skład ciała

Trening zdrowotny, również ten w postaci nordic walkingu, aplikowany regularnie przez dłuższy okres może wpływać korzystnie na zmiany parametrów składu ciała oraz antropometrycznych u osób starszych. Wyniki poszczególnych badań różnią się jednak znacznie pod kątem kierunku oraz stopnia zmian poszczególnych parametrów składu ciała u osób trenujących.

W badaniach Pilch i wsp. [116] prowadzonych na grupie 13 kobiet w wieku $46 \pm 4,2$ lata poddanych 12-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking wykazano istotne statystycznie obniżenie masy ciała ($63,8 \pm 7,2$ kg vs $61,3 \pm 5,8$ kg) oraz masy tkanki tłuszczowej ($20,1 \pm 3,1$ kg vs $16,3 \pm 2,9$ kg) przy wzroście beztłuszczowej masy ciała ($43,7 \pm 3,2$ kg vs $45,0 \pm 3,1$ kg). W badaniach Hagner-Derengowskiej [117] oceniano wpływ 10-tygodniowego cyklu treningów nordic walking odbywających się 3 razy w tygodniu po 60 min, na zmiany różnych parametrów biochemicznych u 32 starszych kobiet (średnia wieku: $59,6 \pm 5,9$ lat, BMI: $30,5 \pm 4,1$ kg/m²). W wyniku treningów BMI u badanych kobiet obniżyło się istotnie statystycznie o $1,6$ kg/m². W badaniach Kortas i wsp. [118] u 35 starszych kobiet ($68 \pm 5,12$ lat) poddawanych treningom NW przez okres 12 tygodni, 3 razy w tygodniu trwającym po ok. 65-75 min, nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w składzie ciała badanych, poza beztłuszczową masą ciała (z $44,47 \pm 4,22$ kg na $44,69 \pm 5,21$ kg). U badanych kobiet masa ciała wzrosła nieistotnie ($68,44 \pm 10,04$ kg vs $68,94 \pm 9,4$ kg) wraz z BMI ($26,23 \pm 3,83$ kg/m² vs $26,43 \pm 3,56$ kg/m²). Nastąpił również nieznaczny wzrost pozostałych parametrów składu ciała.

Okres treningów w przytoczonych badaniach były dłuższe niż w badaniach własnych. Dłuższy czas dostarczania powtarzanego bodźca treningowego może być powodem wystąpienia znacznych zmian, których w badaniach własnych nie zaobserwowano. Warto również zauważyć, iż w badaniach Kortas i wsp, w których średnia wieku badanych była najwyższa, zaobserwowano najmniej zmian istotnych statystycznie w ocenianych parametrach składu ciała – można więc zasugerować, iż wraz z wiekiem badanych nasilenie zmian w parametrach somatycznych zachodzących w wyniku treningu NW spada.

W badaniach Cebula i wsp. [119] czas trwania interwencji treningowej był taki sam, jak tej przeprowadzonej w niniejszej pracy. W badaniach tych brało udział 16 kobiet w wieku $58,1 \pm 2,02$ lat prowadzących siedzący tryb życia poddawanych 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking odbywających się 3 razy w tygodniu po 90 min oceniano parametry stresu oksydacyjnego i składu ciała. U badanych kobiet zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie w zakresie masy ciała ($68,84 \pm 8,62$ kg vs $68,11 \pm 8,42$ kg), BMI ($26,74 \pm 2,72$ kg/m² vs $26,44 \pm 2,69$ kg/m²), zawartości procentowej tłuszczu ($34,66 \pm 3,19$ % vs $34,23 \pm 3,15$ %) oraz nieistotne statystycznie obniżenie beztłuszczowej masy ciała ($44,79 \pm 4,41$ kg vs $44,61 \pm 4,35$ kg). W kolejnych badaniach Cebula i wsp. [120], w których brało udział 18 kobiet ($57,8 \pm 2,01$ lat), a aplikowany trening miał takie same parametry [jak w badaniach wcześniejszych, zaobserwowano istotne statystycznie obniżenia średniej masy ciała ($69,3 \pm 9,01$ kg vs $68,7 \pm 8,66$ kg), BMI ($26,6 \pm 2,79$ kg/m² vs $23,7 \pm 4,68$ kg/m²) oraz masy tłuszczu ($23,7 \pm 4,68$ kg vs $24,2 \pm 4,83$ kg). Procent tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowa masa ciała obniżyły się nieistotnie statystycznie.

Różnice w nasileniu zmian zaobserwowanych przez Cebula i wsp., a wynikami badań własnych wynikać mogą z dłuższego czasu trwania każdej jednostki treningowej (90 min vs 60 min) oraz niższej średniej wieku badanych kobiet. Jednak kierunek zmian poszczególnych parametrów w badaniach Cebula i wsp. był taki sam, jak w badaniach własnych u kobiet chorych na szpiczaka plazmocytozy (obniżenie się średnich wartości poszczególnych parametrów). Wśród mężczyzn z grupy NW kierunek zachodzących zmian był nieco inny. Średnie BMI oraz TBW nie uległy zmianie, FAT% wzrósł, a wartości pozostałych parametrów uległy obniżeniu.

Omówione wyżej wyniki wskazują na duże zróżnicowanie zachodzących zmian parametrów somatycznych zdrowych starszych osób poddawanych treningom nordic walking w zależności od wieku, jak i okresu trwania treningów oraz poszczególnych jednostek treningowych. Dodatkowo, należy pamiętać, iż przytoczone badania prowadzone były jedynie na grupach kobiet, co mogło mieć wpływ na wyniki. Jak już wspomniano, w badaniach własnych tendencje zmian i ich wartości dla poszczególnych parametrów składu ciała różniły się u kobiet i mężczyzn.

U chorych na szpiczaka plazmocytozy dochodzi w związku z chorobą kostną do ubytku masy kostnej. Zmiany te przyjmują obraz podobny do osteoporozy i osteopeni związanej z procesem starzenia. W pracy Ossowskiego i wsp. [121] oceniano wpływ

12-tygodniowego programu treningów nordic walking na sprawność funkcjonalną u starszych **kobiet** z osteopenią lub osteoporozą. W treningach NW brały udział 23 starsze kobiety (średnia wieku $68,7 \pm 4,4$ lat), w niećwiczącej grupie kontrolnej – 22 (średnia wieku $68,32 \pm 4,06$ lat). Treningi zaczynały się od 10 min rozgrzewki, następnie odbywała się trwająca ok. 40 min część główna o natężeniu 50-70% wyliczonego dla każdego z badanych HRmax. Na koniec wykonywano 10-minutowy stretching. U badanych zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie się parametrów antropometrycznych i składu ciała, siły mięśni oraz poprawę w próbie 6-minutowego marszu w stosunku do wartości sprzed udziału w treningach. Kierunek zmian w badaniach Ossowskiego i wsp. był podobny do zaobserwowanego w badaniach własnych, z wyjątkiem wzrostu masy mięśniowej, który u chorych na szpiczaka kobiet nie nastąpił, a u kobiet z osteopenią był istotny statystycznie.

W badaniach własnych, podobnie jak w przytoczonych badaniach, średnie BMI obliczone u badanych znajdowało się w zakresie odpowiadającym otyłości. Dodatkowo, wskaźnik WHR wskazywał u większości badanych na otyłość typu wisceralnego. Co ciekawe, wskaźnik ten nawet u starszych osób aktywnych fizycznie często przyjmuje wartości odpowiadające otyłości wisceralnej, co wykazały badania kohortowe na populacji 5 888 osób w wieku powyżej 65 lat przeprowadzone przez Geffken i wsp. [122]. Jednak im wyższy poziom zwyczajowej aktywności fizycznej, tym wartości WHR są niższe, tak samo jak BMI.

Średnia wartość BMI nie uległa zmianie, a średnia masa ciała badanych obniżyła się nieznacznie, tak samo jak masa tkanki tłuszczowej. Nie zaobserwowano zmiany masy mięśni ani zawartości wody w organizmie w grupie trenującej. Niewielkie obniżenie się ilości tkanki tłuszczowej, przy zachowanej masie mięśniowej jest korzystnym zjawiskiem. W związku z zaobserwowanym obniżeniem się masy tkanki tłuszczowej, zmiany długości obwodów oraz grubości fałdów skórno-tłuszczowych u chorych z grupy eksperymentalnej przy zachowanych innych parametrach składu ciała mogą być związane z redystrybucją wody oraz tkanki tłuszczowej w organizmie w efekcie podejmowanej aktywności fizycznej. Wzrost obwodu ud oraz fałdów skórno-tłuszczowych w ich obrębie może świadczyć o relokacji wody z okolicy bioder, których średni obwód zmalał u badanych o 1 cm, w kierunku ud, których obwody wzrosły średnio o 1 cm (udo lewe) i 1,2 cm (prawe) oraz talii (średni wzrost o 1,1 cm) w wyniku udziału w treningach.

Badaną grupę pacjentów charakteryzowała niska wyjściowa aktywność fizyczna. Niski poziom aktywności fizycznej koreluje ze wzrostem wskaźnika BMI, co pociąga za sobą zwiększenie ryzyka zachorowania na choroby cywilizacyjne związane z otyłością [123]. Odkładanie się tkanki tłuszczowej wisceralnej jest charakterystyczne dla procesu starzenia, co wykazali w swoich badaniach Janiszewska i wsp. [124]. Wyniki uzyskane w badaniach własnych były podobne do uzyskanych przez tych autorów. Przebadano 30 słuchozerek Uniwersytetu trzeciego wieku (średnia wieku 68 lat), których BMI oraz inne parametry somatyczne i składu ciała były zbliżone do osób biorących udział w badaniach własnych. Dla badanej populacji wykazano powszechne występowanie otyłości wisceralnej, a średnia wartość wskaźnika WHR wynosiła, podobnie jak w badaniach własnych, 0,9. Wzrost masy ciała i wystąpienie otyłości wisceralnej autorzy tłumaczą zmniejszoną mobilnością kobiet w okresie pomenopauzalnym, przy jednoczesnym zwolnieniu przemiany materii oraz zmianą nawyków żywieniowych.

Wysiłek tlenowy o intensywności na poziomie 60-70% HRmax uważany jest za korzystny dla utraty masy ciała, a przede wszystkim wisceralnej tkanki tłuszczowej [125]. Jednak, w przeciwieństwie do przytoczonych wcześniej badań, w badaniach w niniejszej pracy okres prowadzenia treningów mógł być zbyt krótki, aby uzyskać zmianę w składzie ciała. Dodatkowym czynnikiem może być fakt, iż badani – mimo prośby o niezmienną dietę – mogli spożywać więcej pokarmów w trakcie trwania treningów.

W literaturze znaleziono również prace oceniające zmiany parametrów składu ciała w efekcie cyklu treningów nordic walking u kobiet po przebytym nowotworze piersi. Badania di Blasio i wsp. [126] prowadzone z udziałem 16 kobiet (średnia wieku $50,60 \pm 3,60$ lat). W wyniku udziału w 10 tygodniach treningów nordic walking u chorych trenujących NW minimalnie wzrosła średnia masa ciała ($78,3 \pm 12,5$ kg vs $78,8 \pm 11,9$ kg), a uległa obniżeniu zawartość wody w organizmie ($35,8 \pm 4$ kg vs $35,4 \pm 3,9$ kg). Innych parametrów nie podano. W badaniach własnych u kobiet chorych na szpiczaka z grupy NW również zaobserwowano obniżenie zawartości wody w organizmie, jednak przy jednoczesnym spadku masy ciała.

Nie znaleziono doniesień literaturowych dotyczących treningów nordic walking chorych na nowotwory hematologiczne. Badania prowadzone u chorych hematologicznych po procedurze HSCT, których uczestnicy (64 osoby, w tym 17 chorych na szpiczaka plazmocytozowego) brali udział w 12 tygodniach treningów dobowych się 2 razy w tygodniu, zawierających ćwiczenia aerobowe i siłowe również nie zaobserwowano zmian

istotnych statystycznie w obrębie parametrów składu ciała takich jak: masa ciała ($70,2 \pm 15,1$ kg vs $70,8 \pm 13,8$ kg), masa tłuszczu ($18,8 \pm 7,3$ kg vs $18,3 \pm 7,0$ kg) i beztłuszczowa masa ciała ($50,9 \pm 10,9$ kg vs $52,2 \pm 11,1$ kg) mierzonych za pomocą metody DEXA, którą cechuje większa dokładność od bioimpedancji [127].

W badaniach własnych zaobserwowano taką samą tendencję dla masy tkanki tłuszczowej – również nastąpiło obniżenie się jej średniej wartości w grupie NW, natomiast średnia beztłuszczowa masa ciała pozostała u chorych bez zmian, a masa ciała uległa nieznacznemu obniżeniu. Różnice mogą być związane zarówno z okresem trwania treningów, jak i różnicą w zastosowanych typach ćwiczeń. Zaobserwowano również różnice w kierunku zmian między płciami, o czym wspomiano we wcześniejszej części rozdziału.

Reasumując, prowadzony cykl 6-tygodni treningów nordic walking odbywających się 3 razy w tygodniu, trwających po 60 min nie wpłynął na znaczną zmianę parametrów somatycznych u chorych na szpiczaka plazmocytomowego. Jednak kierunek zachodzących u chorych zmian był korzystny. Wydłużenie okresu treningów mogłoby przyczynić się do zajścia większych zmian, co sugerują wyniki omawianych badań innych autorów.

5.2. Wpływ treningu na sprawność funkcjonalną

Wraz z wiekiem ulega obniżeniu sprawność i zdolności motoryczne, natomiast utrzymanie odpowiedniego poziomu aktywności fizycznej pozwala spowolnić te nieuchronne zmiany inwolucyjne. Wielu autorów wskazuje na to, iż podejmowana zwyczajowo aktywność fizyczna u osób w starszym wieku wpływa korzystnie na zdolności motoryczne, co jest niezbędne w zachowaniu zdrowia. Do oceny funkcji motorycznych u starszych osób powszechnie stosowanymi i stosunkowo prostym narzędziem jest test Fullertona (Senior fitness test), którym również posłużono się w niniejszych badaniach.

Nie znaleziono w dostępnych danych literaturowych prac omawiających wyniki testu Fullertona u osób ze szpiczakiem ani u osób z nowotworami hematologicznymi. Szereg badań oceniało jednak funkcjonowanie w różnych aspektach życia pacjentów poddawanych ćwiczeniom fizycznym. W badaniach prowadzonych u 31 chorych na chłoniaka przechodzących leczenie onkologiczne wykazano, iż udział w 36-tygodniowym programie złożonym z różnorodnych ćwiczeń fizycznych (sensomotorycznych, wytrzymałościowych i siłowych) wykonywanych 2 razy w tygodniu poprawia jakość życia, kontrolę równowagi, wydolność fizyczną, mobilność pacjenta oraz redukuje częstość występowania efektów

ubocznych leczenia takich jak polineuropatia obwodowa [128]. Knols i wsp. [127] oceniali z kolei efekty 12-tygodniowego programu ćwiczeń fizycznych u chorych po procedurze HSCT. Program treningów złożony był z ćwiczeń aerobowych i siłowych. U chorych poprawie uległa siła kończyn dolnych i górnych, wzrosła szybkość chodu i dystans pokonywany w ciągu 6 minut. Poprawił się również poziom jakości życia.

W badaniach własnych uzyskane wyniki początkowe i mieściły się w zakresie normy ustalonej dla danej grupy wiekowej i płci oraz były zbliżone do wyników Umiastowskiej i Kupczyk [129] przeprowadzonych w populacji polskiej. W pracy tej autorzy oceniali czynniki wpływające na zmiany zdolności funkcjonalnych w grupie 509 seniorów (średnia wieku $69,1 \pm 7,8$) podzielonych na grupy – aktywnych i nieaktywnych fizycznie. Grupa aktywnych fizycznie seniorów uzyskiwała istotnie statystycznie lepsze wyniki we wszystkich próbach testu Fullertona. W teście „Podnoś ciężarek” aktywni fizycznie mężczyźni wykonywali średnio powtórzenia 21,2, a kobiety 19,2, podczas gdy nieaktywni – 17,7 i 14,4. We „Wstań i siądź” aktywni seniorzy wykonywali średnio 17, a seniorki 15 powtórzeń, a nieaktywni 12,8 i 11,2. W testach na gibkość górnej i dolnej partii ciała grupa aktywna również uzyskiwała lepsze wyniki (odpowiednio aktywni vs nieaktywni u mężczyzn: -14,9 vs -4,3 oraz 7,12 vs 1,5 i u kobiet: 2,4 vs -8,65 oraz 8,9 vs 3,06). W próbie „Wstań i idź” aktywni fizycznie badani wykonywali zadanie w krótszym czasie (mężczyźni – 5,3 s, kobiety 5,9 s) w porównaniu do grupy kontrolnej (mężczyźni: 6,9 s, kobiety: 7,7 s). Podczas marszu 2-minutowego w miejscu aktywni fizycznie mężczyźni wykonywali średnio 96,9 powtórzeń, a kobiety 99,8, podczas gdy w grupie kontrolnej liczby powtórzeń wynosiły odpowiednio: 81,9 i 76.

Badania te pokazują, iż wyższy poziom aktywności fizycznej związany jest z lepszymi parametrami funkcjonalnymi u seniorów. W badaniach własnych zaobserwowano podobną zależność – wraz ze wzrostem aktywności fizycznej badanych związanej z udziałem w treningach, parametry badane w teście Fullertona poprawiały się. Warto wziąć pod uwagę również średnią wieku grupy, która w przypadku badań własnych była niższa (63 lata, 62,8 lat K, 63,1 lat M), co tłumaczyć może nieznacznie lepsze wyniki uzyskane przez tych chorych.

Nordic walking ze względu na łatwość prowadzenia treningów, prostotę, możliwość indywidualnego dostosowania stopnia trudności oraz wykorzystanie kijków dających poczucie stabilności to bardzo dogodna forma aktywności dla pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. W czasie programu treningów nie doszło do żadnego wypadku podczas

zając, pacjenci czuli się bezpiecznie, gdyż mogli się asekurować kijkami. Badani bardzo chętnie brali udział w treningach, co odzwierciedlone było w wypełnianej przez nich ankiecie satysfakcji (wyniki niezamieszczone w pracy).

Porównanie sprawności funkcjonalnej osób trenujących nordic walking i inne aktywności wskazuje na lepsze efekty treningów marszowych z kijkami. W badaniach Fiodorenko-Dumas [130] prowadzonych z udziałem 55 zdrowych osób w wieku 60-73 lata (średnia $63,4 \pm 7,35$ lata), wśród których każdy z badanych od co najmniej 2 lat uprawiał jogę (27 osób) i nordic walking (28 osób) oceniano sprawność funkcjonalną. Wśród trenujących nordic walking zanotowano poprawę ruchomości stawów u 67% osób, zredukowane obciążenie stawów u 56%. Wśród badanych zanotowano też istotną statystycznie różnicę między ćwiczącymi jogę a NW tylko w zakresie gibkości dolnych partii ciała (3,65 cm vs 6,3 cm), jednak w pozostałych próbach badani ćwiczący NW wykazali lepsze wyniki w porównaniu do ćwiczących jogę. Gibkość górnej części ciała u obu grup była na podobnym poziomie (1,03 cm vs 0,97 cm). W „Podnoś ciężarek” badani wykonywali średnio 18,6 powtórzeń (15-24), a ćwiczący jogę 17 powtórzeń (13-20). W teście „Wstań i siądź” ćwiczący NW wykonywali średnio 17,3 powtórzeń (0-21), a jogę 16,6 (12-20). W próbie „Wstań i idź” badani ćwiczący jogę mieli średnio lepsze wyniki (4,4 s, 3,8-4,8s), niż ćwiczący NW (3,9s, 3,0-4,4s). W tym badaniu wykonano dłuższą wersję testu na wydolność aerobową – test marszu 6 minut, zamiast marszu w miejscu w ciągu 2 minut. Badani ćwiczący NW pokonali dłuższy dystans (640,8 m, 590-720m) niż badani ćwiczący jogę (549,8 m, 490-620 m), wartości te mieściły się w zakresach referencyjnych dla populacji amerykańskiej podanych w cytowanej pracy. Natomiast badania Takeshima [131] badano wpływ 12-tygodniowego cyklu treningów nordic walking (17 osób, średnia wieku $70,1 \pm 5,3$ lat), spacerów (16 osób, średnia wieku $68,0 \pm 4,9$ lat) oraz treningów oporowych (15 osób, średnia wieku $68,0 \pm 5,4$) na sprawność funkcjonalną oraz równowagę statyczną i dynamiczną. Treningi NW i spacery prowadzone były do intensywności ok 60% HRmax wyliczonego dla każdego z badanych, treningi trwały 12 tygodni, po 3 razy w tygodniu, po 50-70 minut każdy. Badani trenujący NW i spacery po udziale w treningach osiągnęli lepsze wyniki we wszystkich próbach testu Fullertona, grupa wykonująca ćwiczenia oporowe również poprawiła swoje parametry, poza 12-minutowym marszem, gdzie wyniki były podobne do uzyskanych przez niećwiczącą grupę kontrolną.

W literaturze można znaleźć dużo doniesień dotyczących wpływu treningów nordic walking na sprawność funkcjonalną osób starszych. Wyniki testu Fullertona różnią się między badaniami, jednak w większości przypadków w wynikach poszczególnych prób następuje istotna statystycznie poprawa. We wspomnianych już badaniach Takeshima i wsp. [131] uzyskano istotną statystycznie poprawę dla wszystkich prób po 12 tygodniowym cyklu treningów u osób trenujących nordic walking (17 osób, 8 mężczyzn i 9 kobiet, średnia wieku $70,1 \pm 5,3$). Poprawa w nietrenującej grupie kontrolnej była nieistotna statystycznie. W badaniach Kortas i wsp. [118] wykazano istotne statystycznie zmiany w zakresie wyników testu Fullertona u 35 kobiet ($68 \pm 5,12$ lat) biorących udział w 12-tygodniowym programie treningów nordic walking w zakresie prób „Wstań i siądź” (21 ± 4 vs 23 ± 5 powtórzeń), 2-minutowego marszu w miejscu (145 ± 17 vs 158 ± 26) oraz oceniającej gibkość dolnej części ciała (4 ± 11 vs 11 ± 9). W pozostałych próbach zmiany były nieistotne statystycznie. W kolejnych badaniach Kortas i wsp. [132] u 36 kobiet również biorących udział w 12-tygodniowym cyklu treningów NW oceniano zmiany sprawności funkcjonalnej. Tu zmiany istotne statystycznie zaobserwowano w wynikach prób 2-minutowego marszu w miejscu ($132,1 \pm 24,95$ vs $146 \pm 23,3$), gibkości dolnej (z $6,6 \pm 7,49$ do $11,7 \pm 7,76$) i górnej (z $7,8 \pm 10,8$ do $8,7 \pm 10,46$) partii ciała. Wyniki prób „Wstań i siądź” i „Podnoś ciężarek” były na granicy istotności statystycznej. W reszcie testów nie zaobserwowano zmian istotnych statystycznie.

W badaniach własnych, u kobiet biorących udział w treningach zanotowano poprawę istotną statystycznie w próbach oceniających siłę kończyn dolnych „Wstań i siądź”, siłę kończyn górnych „Podnoś ciężarek” oraz równowagę dynamiczną „Wstań i idź”, również w stosunku do grupy kontrolnej. Badane kobiety wyjściowo wykazywały ogólny niższy poziom sprawności funkcjonalnej niż uczestniczki badań Kortas i wsp., co mogło mieć wpływ na pojawiające się rozbieżności w wynikach. Zmiany istotne statystycznie w badaniach własnych u mężczyzn poddawanych treningom pojawiły się tylko w przypadku próby „Podnoś ciężarek”, gdzie wykazano wyjściowo większą liczbę powtórzeń niż w grupie kobiet oraz bardziej znaczny ich wzrost po udziale w treningach.

Krótszy niż 12 tygodni okres prowadzenia treningów również wpływa korzystnie na parametry funkcjonalne badanych. W pracy Virag i wsp. [133] oceniano wpływ 10-tygodniowego programu nadzorowanych treningów nordic walking u starszych osób ($67,5 \pm 4,8$ lat). Treningi składały się z 10 min rozgrzewki, 40 min części głównej i 10 min stretchingu. U badanych wykonano niektóre testy oceniające sprawność motoryczną

wchodzące w skład testu Fullertona. W teście 2-minutowego marszu w miejscu badani osiągnęli istotnie statystycznie wyższy wynik po okresie treningów (średnio 70 powtórzeń) w stosunku do wyników uzyskanych przed rozpoczęciem udziału w programie (69 powtórzeń), jak również w stosunku do grupy kontrolnej (65 powtórzeń). W teście „Wstań i idź” badani uzyskali lepsze czasy w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak wyniki ciężko jednoznacznie porównać z uzyskanymi w badaniach w tej pracy, gdyż w tej wersji testu badani maszerują na odległość 3 m, a według metodyki testu Fullertona stosowanej w badaniach w tej pracy – 2,44 m.

W badaniach własnych u chorych trenujących wyjściowy poziom wydolności aerobowej oceniany w próbie 2-minutowego marszu był znacznie wyższy niż u badanych Virag i wsp, również średnia wieku była niższa, co może tłumaczyć rozbieżności. Jednak tak samo jak w badaniach w niniejszej pracy, po cyklu treningów nordic walking poziom wydolności aerobowej uczestników poprawił się. W grupie pacjentów biorących udział w badaniach w niniejszej pracy nie zaobserwowano istotnych zmian związanych z gibkością w wyniku udziału w treningach. Efekt ten może być związany z ograniczeniami wynikającymi z choroby kostnej. Ze względu na ryzyko złamań w trakcie badań pacjenci nie wykonywali ćwiczeń, które mogły je spowodować.

Reasumując, wśród chorych uczestniczących w cyklu treningów nordic walking nastąpiła istotna poprawa parametrów funkcjonalnych – zarówno w ocenie obiektywnej (test Fullertona), jak i subiektywnej. Poprawa nastąpiła w 4 na 6 prób, z których składa się test – „Wstań i idź” (siła dolnej części ciała), „Podnoś ciężarek” (siła górnej części ciała), „Test marszu 2-minut” (wydolność aerobowa), „Wstań i idź” (równowaga dynamiczna). Nie uzyskano ogólnej poprawy istotnej statystycznie w próbach na gibkość dolnej („Sięgnij ręką stopy”) i górnej („Złącz dłonie”) części ciała. Korzystne zmiany potwierdzają wyniki subiektywnej oceny w kwestionariuszu ankiety wypełnianym przez badanych.

5.3. Wpływ treningu na wskaźniki krwi związane z chorobą

Wiele badań wskazuje na korzystne działanie treningów nordic walking na parametry krwi u osób starszych. W niniejszej pracy badano wskaźniki laboratoryjne odgrywające istotną rolę w szpiczaku plazmocytowym. U chorych ćwiczenia fizyczne mogą przynieść korzyści na każdym etapie choroby. Wytyczne opracowane na podstawie opinii eksperckich i przeglądu literatury przez Kanadyjskie Stowarzyszenie Fizjoterapii wskazują,

iż u większości chorych można bezpiecznie wprowadzać ćwiczenia pod warunkiem kontroli parametrów fizjologicznych, a przede wszystkim morfologii krwi obwodowej [89].

5.3.1. Morfologia krwi obwodowej

Najczęstszą zmianą w wynikach morfologii krwi pojawiającą się u starszych osób jest anemia o różnej etiologii. Anemizacja powoduje niedotlenienie tkanek, przyczynia się do wystąpienia osłabienia, męczliwości, wzrostu ryzyka omdleń i upadków. Wraz z wiekiem następują również zmiany w układzie białokrwinkowym, a co za tym idzie – w odpowiedzi immunologicznej, najczęściej dochodzi do obniżenia się liczby, zdolności proliferacji i reaktywności limfocytów, upośledzenia produkcji cytokin, obniżenie zdolności fagocytozy przez komórki żerne. Pojawia się wzrost zapadalności na infekcje oraz podatności na rozwój chorób nowotworowych. Liczba płytek krwi nieznacznie obniża się wraz z wiekiem [134].

Wskaźniki białokrwinkowe

Wysiłek fizyczny prowadzi do wzrostu liczby leukocytów we krwi krążącej. Wynika to z przyspieszonego krążenia krwi, rozszerzenia naczyń krwionośnych, zwiększenia przepływu limfy, co prowadzi do powrotu leukocytów przyczepionych do ścian naczyń krwionośnych, jak również znajdujących się w organach wewnętrznych do krążenia obwodowego [135]. Dodatkowo, wpływ na wystąpienie powysiłkowej leukocytozy ma wyrzut katecholamin i glikokortykoidów [136]. Wyrzut adrenaliny w odpowiedzi na wysiłek fizyczny powoduje wzrost liczby leukocytów we krwi w ciągu pierwszych minut wysiłku, a następujący później wyrzut kortyzolu odpowiada za dalszy wzrost ich ilości, a szczególnie neutrofilów [135]. Przy długotrwałe powtarzanym umiarkowanym wysiłku fizycznym następuje adaptacja układu białokrwinkowego do aplikowanego bodźca.

U chorych na szpiczaka plazmocytozy często występuje neutropenia, która sama w sobie nie stanowi zagrożenia, jednak może powodować wzrost podatności chorych na infekcje – stąd też chorzy z obniżonym poziomem leukocytów powinni w przypadku uczestnictwa w zajęciach wymagających bliskiego kontaktu z innymi osobami nosić maseczki ochronne [89]. Dopiero wystąpienie objawów takich jak gorączka neutropeniczna wymaga natychmiastowej pomocy medycznej.

W badaniach King i wsp. [61] porównywano liczby białych krwinek u 4 072 osób obu płci i w różnym wieku podejmujących regularną aktywność fizyczną – bieganie, pływanie, jazda na rowerze, taniec, podnoszenie ciężarów i praca w ogrodzie. Dla każdej aktywności

z wyjątkiem pracy w ogrodzie zaobserwowano zmniejszający się procent osób z podwyższoną ilością WBC ($>9,55 \cdot 10^3/\mu\text{l}$) w zależności od długości trwania okresu jej podejmowania przez badanego. Liczba leukocytów we krwi osób starszych jest niższa u osób o wyższym poziomie zwyczajowej aktywności fizycznej, co potwierdzają wspomniane już badania kohortowe Geffken i wsp. [122] u osób po 65 roku życia (średnia wieku 74 lata), które deklarowały wysoki poziom aktywności fizycznej liczba leukocytów wynosiła średnio $5,96/\mu\text{l}$, a u tych z najniższym poziomem aktywności fizycznej była istotnie statystycznie wyższa ($6,37/\mu\text{l}$).

Wyjściowa liczba leukocytów u pacjentów biorących udział w badaniach własnych była dużo niższa niż w badaniach Geffken, co mogło wynikać z obecności choroby podstawowej. Po 6 tygodniach treningów zaobserwowano wzrost liczby leukocytów w grupie eksperymentalnej, podczas gdy w grupie kontrolnej nie zaobserwowano zmian.

U chorych na nowotwory hematologiczne ćwiczenia wykazują korzystny wpływ na każdym etapie leczenia choroby – nawet wykonywane w łóżku przez pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego Kim i Kim [137] wykazali korzystny wpływ takiego programu ćwiczeń na wzrost liczby limfocytów u 18 pacjentów wykonujących ćwiczenia poddanych procedurze przeszczepu ze względu na ostre białaczki lub ciężką anemię aplastyczną (średnia wieku $32,9 \pm 7$ lat). U pacjentów ćwiczących nastąpił wzrost liczby leukocytów, a w niećwiczącej grupie kontrolnej – jej znaczne obniżenie.

W omawianych już badaniach Kortas i wsp. [132] zaobserwowano wzrost liczby WBC u kobiet poddawanych 12-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking – z $5,6 \pm 1,55 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ do $5,8 \pm 1,91 \cdot 10^3/\mu\text{l}$. W badaniach własnych również uzyskano wzrost WBC z $5,25 \pm 1,36$ do $5,81 \pm 1,35 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, przy braku zmiany w grupie kontrolnej, a różnice były istotne statystycznie. Zaobserwowana w niniejszych badaniach zmiana średniej liczby białych krwinek wynikała ze zmiany ich proporcji – istotnie statystycznie wzrosła ilość NEUT, przy lekkim obniżeniu się ilości MONO, zarówno we wzorze odsetkowym, jak i wartości procentowej. Średnie liczby pozostałych typów leukocytów nie zmieniły się lub zmieniły się nieznacznie.

Wskaźniki czerwonych krwinek

Niska wartość RBC jest jednym z kryteriów diagnostycznych CRAB. Anemia u nowo zdiagnozowanych chorych wynika między innymi z zajęcia szpiku kostnego przez klonalne plazmocyty i zaburzenia prawidłowych proporcji między komórkami podścieliska. U chorych

na szpiczaka plazmocytozy dochodzić może do znacznych spadków stężenia hemoglobiny, a jej obniżenie się poniżej 7 g/dl jest przeciwwskazaniem do ćwiczeń fizycznych i zabiegów fizjoterapeutycznych [138]. Jednak już po transfuzji koncentratu krwinek czerwonych chory może być poddawany zabiegom [89]. Innym sposobem jest podawanie erytropoetyny mające na celu zwiększenie wartości RBC, zmniejszenie częstości wykonywania transfuzji oraz poprawę jakości życia[4].

Ćwiczenia fizyczne mogą być stosowane u chorych na nowotwory również podczas chemioterapii. W badaniach Dimeo i wsp. [139] wykazano, iż ćwiczenia aerobowe wpływają korzystnie na powrót do zdrowia pacjentów poddawanych wysokodawkowej chemioterapii z powodu guzów litych nowotworowych (10 osób) i chłoniaków nieziarniczych (6 osób). U pacjentów z chłoniakami po chemioterapii wykonywano procedurę przeszczepu HSCT. 16 pacjentów (średnia wieku 42 ± 9 lat) poddawanych było 6-tygodniowemu cyklowi treningów na bieżni niedługo po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego. Stężenie HGB u badanych wzrosło z $10,1 \pm 1,4$ g/dl do $13,0 \pm 1,0$ g/dl i było istotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie zmiana była następująca: z $10,1 \pm 1,2$ g/dl do $12,0 \pm 1,4$ g/dl po okresie 6 tygodni. Uzyskane wyniki wskazują na przyspieszenie powrotu do zdrowia pacjentów poddawanych ćwiczeniom.

W literaturze znaleźć można opis zmian parametrów czerwonych krwinek morfologii krwi obwodowej pod wpływem udziału osób starszych w treningach nordic walking. W cytowanych już badaniach Kotras i wsp. [132], w których średnia wieku badanych kobiet biorących udział w 12-tygodniowym cyklu treningów wynosiła $66,78 \pm 4,76$ lat nie wykazano w tym zakresie zmian istotnych statystycznie. Wyjściowe średnie stężenie HGB wynosiło $13,9 \pm 0,81$ g/dl i nie uległo zmianie po okresie treningowym. Po udziale w treningach średnia wartość HCT obniżyła się u uczestniczek z $42,8 \pm 2,64\%$ do $42,2 \pm 2,47\%$, MCH uległo obniżeniu z $30,7 \pm 1,15$ pg do $30,5 \pm 1,14$ pg, a MCHC wzrosło z $32,5 \pm 1,03$ g/dl do $32,9 \pm 0,91$ g/dl. We wspomnianych badaniach Cebula i wsp. [119] u kobiet po 55 roku życia poddawanych 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking zaobserwowano wzrost wartości HCT ($40,16 \pm 2,69$ vs $40,49 \pm 2,24$) oraz obniżenie się stężenia HGB ($13,63 \pm 0,94$ vs $13,49 \pm 1,00$).

W badaniach własnych zaobserwowano inne tendencje nieznaczny wzrost liczby RBC z $4,28 \pm 0,31 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ do $4,33 \pm 0,28 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ (o $0,05 \cdot 10^6/\mu\text{l}$). Podobnie jak w badaniach Cebula i wsp. zaobserwowano nieznaczny wzrost HCT (o wartość 0,12%), podczas gdy w grupie

kontrolnej nastąpił obniżenie się wartości tego parametru o wartość 0,23%. Stężenie HGB u badanych wzrosło, co nie jest zgodne z tendencjami zaobserwowanymi w cytowanych badaniach dotyczących nordic walking, ale jest spójne z badaniami Dimeo i wsp., jednak w przeciwieństwie do nich, w badaniach własnych zmiana jest nieistotna statystycznie. W grupie kontrolnej stężenie HGB wzrosło o 0,06 g/dl. Pozostałe parametry zmieniły się podobnie jak w badaniach Kortas i wsp. – nastąpił wzrost MCH (o 0,08 pg) i obniżenie MCHC (o 0,16 g/dl). Dodatkowo, w grupie kontrolnej nastąpiły niewielkie wzrosty tych parametrów. Uzyskane zmiany, podobnie jak w cytowanych badaniach dotyczących treningów NW, nie były istotne statystycznie.

Wskaźniki płytkowe

U chorych na szpiczaka plazmocytozy w wyniku leczenia przeciwnowotworowego bardzo często dochodzi do obniżenia liczby płytek krwi. Najniższa ich liczba wykrywana jest po 7-10 dniach po podaniu leczenia, a powrót do normy najczęściej zajmuje ok 2-3 tygodni [89]. Obniżenie liczby PLT poniżej 10 000/ μ l jest przeciwwskazaniem do podejmowania aktywności fizycznej ze względu na wysokie ryzyko krwawień [140]. Jednak już przy ich liczbie od 10 000 do 19 000/ μ l mogą być wprowadzane ćwiczenia krążeniowo-oddechowe oraz siłowe, nie zaleca się wykonywania ćwiczeń oporowych przy liczbach PLT poniżej 20 000/ μ l. Ćwiczenia aerobowe o niskiej intensywności (spokojna jazda na cycloergometrze) mogą być wykonywane przy poziomie płytek powyżej 40 000/ μ l. Dopiero przy liczbie wyższej niż 51 000/ μ l wykonywać można bezpiecznie bardziej energiczne ćwiczenia [89].

Ćwiczenia fizyczne mają wpływ na parametry płytkowe oceniane w morfologii krwi obwodowej, który jest zależny zarówno od intensywności, jak i typu wykonywanych ćwiczeń. Liczba płytek krwi (PLT) wzrasta w przypadku wykonywania intensywnego wysiłku, a przy umiarkowanym obniża się. Średnia objętość płytek krwi (MPV) wzrasta przy regularnych treningach aerobowych, jak również przy ćwiczeniach oporowych o różnej intensywności. Wskaźnik anizocytozy trombocytów (PDW) ulega obniżeniu zaraz po wysiłku, natomiast wzrasta przy jego regularnym powtarzaniu [141]. W badaniach własnych nie zaobserwowano jednak zmian istotnych statystycznie w parametrach płytek krwi w grupie badanej, a poszczególne parametry w wynikach badań przed i po cyklu treningów różniły się nieznacznie w grupie badanej.

Reasumując, zastosowana interwencja treningowa wpłynęła na parametry morfologii krwi obwodowej. Największe różnice wykazano w obrazie białych krwinek, gdzie nastąpił

istotny wzrost ich liczby. Zastosowany program treningów nie wpłynął natomiast znacząco na parametry czerwonekrwinkowe i płytkowe badanych chorych.

5.3.2. Markery związane z chorobą

Immunoglobuliny i łańcuchy lekkie kappa oraz lambda i białko monoklonalne

Immunoglobuliny to białka odpowiadające za odpowiedź odpornościową organizmu produkowane przez komórki plazmatyczne pochodzące z aktywowanych limfocytów B. Funkcjonalna immunoglobulina składa się z 2 łańcuchów ciężkich i 2 łańcuchów lekkich tego samego typu. Wśród łańcuchów lekkich wyróżnia się typy kappa (κ) i lambda (λ), a wśród ciężkich 5 typów. Plazmocyty produkują jeden typ łańcucha ciężkiego odpowiadającego danej klasie immunoglobulin (IgG – γ , IgM – μ , IgA – α , IgD – δ , IgE – ϵ) oraz lekkiego (κ lub λ), przy czym produkcja łańcuchów lekkich jest o ok 40% większa niż ciężkich [142]. Wraz z wiekiem ilość IgA w surowicy może wzrastać, a IgG i IgM – maleć. U osób starszych często obserwuje się obecność autoprzeciwciał [134]. Jak już wspomniano we wstępie do niniejszej pracy, w szpiczaku nowotworowo zmieniony plazmocytyt produkują jeden typ immunoglobuliny – białko monoklonalne widoczne w elektroforezie białek osocza jako wysoki pik, znajdujący się najczęściej w regionie odpowiadającym γ lub β globulinom. Elektroforeza pozwala zarówno na jakościową, jak i ilościową ocenę tego białka. Po wykryciu białka M wykonuje się badanie immunofiksacji osocza w celu jakościowego potwierdzenia wyniku i określenia jego typu.

Ćwiczenia fizyczne wpływają na procesy odpornościowe organizmu. Jednorazowy intensywny wysiłek fizyczny prowadzi do immunosupresji, podczas gdy regularne podejmowanie umiarkowanej aktywności fizycznej powoduje korzystne zmiany w układzie immunologicznym [135]. Treningi fizyczne mają wpływ na komórki układu odpornościowego, jak również na profil wydzielanych immunoglobulin, niemniej jednak wyniki badań nie są jednoznaczne, a zmiany w stężeniach immunoglobulin najprawdopodobniej zależą od typu aplikowanego treningu. W badaniach Park i wsp. [143] 10 zdrowych kobiet (średnia wieku $57,2 \pm 2,57$ lat) poddawanych treningom aerobowym połączonym z ćwiczeniami oporowymi przez okres 12 tygodni (3 razy w tygodniu po 90 min) stężenia poszczególnych klas immunoglobulin uległy zmianie. Istotnie statystycznie wzrosło stężenie IgA u badanych udział w programie treningów, podczas gdy w grupie kontrolnej

obniżyło się. Stężenia IgG i IgM u osób trenujących nieznacznie wzrosły, a w grupie kontrolnej nieznacznie uległy obniżeniu.

W wynikach badań własnych zaobserwowano taki sam kierunek zmian stężeń immunoglobulin w surowicy jak u Lee, gdzie zastosowano treningi marszowe na bieżni [144]. Oceniano w nich wpływ 10-tygodniowego cyklu treningów na kobiety w średnim wieku (40-49 lat). Badane podzielono na 2 grupy, które odbywały zajęcia na bieżni 4 razy w tygodniu, po 50 min, przy nachyleniu 15%. Jedna z grup odbywała treningi o intensywności w granicach 40-50% HRmax (15 osób), a druga 60-70% tej wartości (16 osób). Stężenia immunoglobulin IgA, IgG i IgM w surowicy u badanych kobiet oceniano 3-krotnie – przed rozpoczęciem, po 5 tygodniach i po zakończeniu treningów. W wyniku obu typów treningów uzyskano istotne statystycznie obniżenia stężeń immunoglobulin wszystkich badanych klas, przy czym były one znaczniejsze w przypadku osób biorących udział w treningach o wyższej intensywności (odpowiadającej tej wykorzystanej w badaniach własnych), w grupie kontrolnej nie zaobserwowano znaczących zmian.

W przypadku IgA w badaniach własnych zanotowano nieistotny statystycznie obniżenie się średnich stężeń z 1,4 do 1,2 g/l, a u badanych Lee – 2,3 g/l do 2,2 g/l i 2,1 g/l. IgG u badanych z grupy poddawanej intensywniejszemu treningowi na bieżni obniżyło się z 14,4 g/l do wartości 13,1 g/l i 1,0 g/l, podczas gdy u chorych na szpiczaka trenujących NW po 6 tygodniach uzyskano istotne statystycznie obniżenie się z 10,8 do 9,8 g/l. U chorych na szpiczaka biorących udział w treningach NW stężenie IgM nie zmieniło się, podczas gdy w badaniach Lee obniżyło się istotnie statystycznie. W badaniach własnych zaobserwowano również duże zróżnicowanie osobnicze stężeń immunoglobulin, zwłaszcza IgA.

W badaniach Boullosa i wsp. [145] opisano przypadek 44-letniej byłej zawodniczki piłki ręcznej, u której zdiagnozowano szpiczaka tłącego się (SMM), a wcześniej MGUS. Przed diagnozą chora trenowała z dużą intensywnością różne dyscypliny sportowe. Wyjściowe stężenie białka monoklonalnego w momencie diagnozy MGUS wynosił u chorej 3,29 g/dl. Badana była poddawana treningom o średniej intensywności, a stężenie białka monoklonalnego monitorowane było co pół roku. Niedługo po diagnozie szpiczaka tłącego się, chora poddana została zindywidualizowanemu programowi różnorodnych nadzorowanych treningów, składających się z treningów wytrzymałościowych o niskiej intensywności, ćwiczeń aerobowych i ogólnorozwojowych. Obserwacje prowadzone były przez 6 lat, podczas których stężenie białka monoklonalnego systematycznie się obniżało

(do 1,84 g/dl w ostatnim badaniu), a poziom plazmocytołów w biopsji szpiku wynosił 10%. Do momentu zakończenia obserwacji u chorej nie nastąpiła progresja do objawowego szpiczaka plazmocytołowego. Wyniki uzyskane w tym badaniu sugerują, iż w przypadku SMM wprowadzenie odpowiednio dobranej aktywności fizycznej o niższej intensywności polepsza prognozę, jak również przyczynia się do utrzymania sprawności chorego.

W badaniach własnych nie zaobserwowano istotnych zmian w stężeniach białka monoklonalnego, a u chorych z obu grup występowało duże zróżnicowanie osobnicze tego parametru. W przytoczonej pracy Bullosa stężenie białka monoklonalnego badane było jednak w dłuższych odstępach czasu niż w niniejszej pracy, a okres prowadzenia treningów dużo dłuższy.

Stężenia łańcuchów lekkich w surowicy zmieniają się w wyniku wysiłku fizycznego. U biegaczy tuż po ukończeniu maratonu następuje wzrost stężenia łańcuchów κ , podczas gdy stężenie λ pozostaje niezmiennione [146]. Związane to jest najprawdopodobniej z obniżeniem wydajności funkcjonowania nerek podczas tak intensywnego i długotrwałego wysiłku, gdyż łańcuchy te są u zdrowych osób bardzo szybko wydalane przez nerki. Dodatkowo, u maratończyków zaobserwowano również wzrost stężeń immunoglobulin IgA i IgG, co może wskazywać na stymulację układu odpornościowego w wyniku biegu.

U osób starszych wykazano zróżnicowanie stężeń łańcuchów lekkich w surowicy w zależności od poziomu podejmowanej zwyczajowo aktywności fizycznej. Badania Heaney i wsp. [147] prowadzone na grupie 45 osób (średnia wieku $67,25 \pm 5,06$ lat) wykazały, iż u osób o wyższej zwyczajowej aktywności fizycznej stężenia łańcuchów lekkich były niższe w grupie osób podejmujących regularne wysiłki wytrzymałościowe, niż w grupach osób podejmujących umiarkowaną aktywność fizyczną oraz prowadzących siedzący tryb życia. W wyniku jednorazowego wysiłku submaksymalnego nie wykazano w żadnej grup istotnych statystycznie zmian stężeń obu typów łańcuchów.

W badaniach Jacobs i wsp. [148] 37 ochotników w wieku 76-86 lat pokonywało dystans po 30 km przez 4 kolejne dni. Po wysiłku zaobserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia łańcuchów λ i nieistotny wzrost κ , podczas gdy ich stosunek κ/λ nie zmienił się. Jednocześnie wzrosło znacznie stężenie CRP u badanych, co wskazuje na pobudzenie odpowiedzi immunologicznej.

W badaniach własnych po 6 tygodniach treningów zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie się średniego stężenia łańcuchów κ , przy nieistotnym nieznacznym

wzroście λ . Poprawie uległ również stosunek κ/λ , który pod wpływem treningów nordic walking obniżył się istotnie statystycznie. Obniżył się również istotnie statystycznie ich stosunek, co jest zjawiskiem korzystnym w przypadku chorych na szpiczaka plazmocytoowego, ponieważ ma on znaczenie dla czasu przeżycia pacjentów [149].

Beta-2-mikroglobulina, albumina i białko całkowite

Beta-2-mikroglobulina

Beta-2-mikroglobulina (B2M) to niskocząsteczkowe białko znajdujące się na powierzchni komórek, będące lekkim łańcuchem wchodzącym w skład kompleksu HLA. Stężenia beta-2-mikroglobuliny w surowicy podniesione są u chorych na nowotwory hematologiczne, a w przypadku szpiczaka plazmocytoowego, mają znaczenie przy określaniu stadium zaawansowania choroby w momencie diagnozy wg powszechnie używanych kryteriów ISS [1]. Zgodnie z tymi kryteriami, stadium I szpiczaka diagnozowane jest gdy stężenie B2M jest niższe niż 3,5 mg/l, przy albuminach wyższych lub równych 3,5 g/dl, II stadium gdy B2M jest niższe niż 3,5 mg/l, a albumina jest niższa niż 3,5 g/dl lub gdy stężenie B2M mieści się w granicach 3,5-5,5 mg/l, a stadium III – B2M powyżej 5,5 mg/l. Dobrą prognozę przeżycia ponad 10 lat uzyskują pacjenci, u których stężenia beta-2-mikroglobuliny i inhibitora alfa-1-proteinazy (API, ang. *alpha-1-proteinase inhibitor*) są niskie [150]. Wysokie stężenia tego białka w surowicy wiązane są również z wystąpieniem amyloidozy dializacyjnej [151]. B2M jest również markerem zaburzeń funkcji nerek – zarówno uszkodzeń kłębuszków, jak i kanalików [152].

Wykazano również, iż podwyższone stężenie B2M wiąże się u starszych osób z wyższym ryzykiem *frailty* [153]. Jednak w przypadku chorych ze szpiczakiem, w badaniach własnych nie wykazano takiej zależności, co może wynikać ze specyfiki choroby oraz małej grupy badanej w porównaniu do badań Kim i wsp. [153].

Stężenie B2M we krwi nie zmienia się znacznie wraz z podejmowanym wysiłkiem fizycznym, na co wskazują wyniki badań Busti [154], gdzie u pacjentów z chromaniem przestankowym nie wykazano istotnych zmian po teście wysiłkowym na bieżni. Wyniki badań własnych wskazują również, iż zmiana stężenia B2M nie następuje w wyniku dłuższego cyklu treningów u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Warto również

wspomnieć, iż dla stężenia B2M zaobserwowano dużą zmienność osobniczą, jednak u poszczególnych pacjentów z obu grup nie uległ on znacznym zmianom.

Białko i albuminy

Wraz z wiekiem następują zmiany w gospodarce białkowej organizmu. Stężenie albumin w surowicy obniża się średnio o 0,5 g/l co każde 10 lat [134]. Obniżone stężenie albumin wiąże się z obniżeniem stężenia wapnia całkowitego w ustroju oraz podwyższeniem stężeń substancji wiązanych przez te białka [134]. Badania Geffken i wsp. [122] wskazują, iż stężenie albumin w surowicy u osób starszych nie jest zależne od poziomu zwyczajowej aktywności fizycznej – nie wykazano istotnych statystycznie różnic między osobami o wysokiej i niskiej aktywności fizycznej, u których średnie stężenie albumin wynosiło odpowiednio: 4,008 g/dl i 4,005 g/dl.

W badaniach własnych początkowy poziom aktywności fizycznej uczestników był niski, a średnie wyjściowe stężenie albumin u wszystkich chorych było wyższe niż w badaniach Geffken i wynosiło 4,445 g/dl. Różnica ta była najprawdopodobniej spowodowana niższą średnią wieku osób biorących udział w badaniach własnych, jak również małą liczebnością grupy chorych biorących w niniejszych badaniach (n=28), podczas gdy w badaniach Geffken grupa badana liczyła 5 201 osób powyżej 65 roku życia.

W wyniku wysiłku fizycznego już po pierwszej godzinie po wysiłku dochodzi do wzrostu stężenia albumin we krwi związanego z pojawiającą się hiperwolemią. Stężenie albumin wzrasta powysiłkowo w wyniku redystrybucji tych białek oraz wzrostu produkcji w wątrobie i utrzymuje się przez ok. 24 do 48 godzin [155]. W przytoczonych już badaniach Hagner-Derengowskiej [117] oceniano wpływ 10-tygodniowego cyklu treningów nordic walking na zmiany różnych parametrów biochemicznych u 32 starszych kobiet (średnia wieku: 59.6 ± 5.9 , BMI: $30,5 \pm 4,1$). Stężenie albumin wzrosło średnio z 4,3 g/l do 4,4g/l, jednak zmiana nie była istotna statystycznie.

W badaniach własnych zaobserwowano podobną tendencję do wyników Hagner-Derengowskiej. U chorych z grupy NW wyjściowe stężenie albumin był równe 4,33 g/dl, a po cyklu treningów wzrósł istotnie do 4,50 g/dl i wzrost ten był istotny statystycznie. Wzrost stężenia białka całkowitego u badanych wynikał ze wzrostu stężenia albumin.

Witamina 25(OH)D₃

Witamina D należy do grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Jej stężenie w surowicy zależy jest od podaży z pożywieniem oraz syntezy skórnej [156]. Nieaktywna forma witaminy D metabolizowana jest w wątrobie w wyniku hydroksylacji do 25(OH)D₃ (kalcidiol), następnie w kanalikach proksymalnych w nerkach dochodzi do przyłączenia kolejnej grupy OH i utworzenia formy 1,25(OH)₂D (kalcitriol) działającej w tkankach docelowych. Przemiany witaminy D w ustroju oraz charakter jej oddziaływania na tkanki docelowe pozwala na zakwalifikowanie witaminy D jako hormonu o działaniu plejotropowym [157]. Jej obniżony stężenie związane jest z rozwojem chorób cywilizacyjnych oraz nowotworów [156].

Pora roku, w której prowadzone są treningi ma wpływ na zmiany stężenia 25(OH)D₃ w surowicy. W badaniach Pilch i wsp. [116] wskazano na istotny statystycznie wzrost stężenia kalcidiolu w wyniku udziału kobiet w treningach NW przez okres 12 tygodni od marca do maja. Średnia zmiana stężenia 25(OH)D₃ wynosiła +3,5 ng/ml i była niższa niż w niniejszych badaniach (+9,9 ng/ml). W innych badaniach Pilch i wsp. [158] wskazano na obniżenie stężenia 25(OH)D₃ w efekcie udziału w 6-tygodniowym cyklu treningów NW odbywających się późną jesienią, w podobnym schemacie, jak badania własne. W badaniach tych brało udział 17 kobiet w wieku 57 ± 4,2 lat. Autorzy wskazują na wykorzystanie witaminy D w metabolizmie mięśni, co potwierdza wykonanie kontrolnego pomiaru 25(OH)D₃ po roku od udziału w treningach.

Różnicę w wynikach przedstawionych w omawianych pracach Pilch i wsp oraz uzyskanymi w niniejszych badaniach można tłumaczyć nasłonecznieniem w okresie prowadzenia badań. W pierwszej z prac [116] zajęcia prowadzone były w okresie wiosennym, w badaniach własnych wiosenno-letnim (maj-lipiec), a w drugiej z omawianych prac – późną jesienią. Nasłonecznienie podczas badań własnych było wyższe niż w pozostałych badaniach. Znaczny wzrost stężenia 25(OH)D₃ istotny statystycznie, który nastąpił w badaniach własnych związany był najprawdopodobniej ze wzrostem ekspozycji na promieniowanie UV w związku z porą roku [156]. Wzrost ekspozycji na promieniowanie UV powoduje nasilenie syntezy skórnej, będącej głównym źródłem witaminy D poza tej przyjmowanej z pokarmem [157].

Dodatkowo, gospodarka witaminą D związana jest z BMI, które u pacjentów chorych na szpiczaka trenujących NW wynosiło średnio 29,3 ± 3,5, a w omawianym artykule Pilch

i wsp. 23.4 ± 2.5 [116]. U osób otyłych obniżona jest biodostępność witaminy D ze względu na jej kumulację w tkance tłuszczowej, co wykazano u osób o BMI powyżej 30 kg/m^2 w odniesieniu do grupy kontrolnej o BMI poniżej 25 kg/m^2 [159].

U osób z grupy trenującej wykazano również różnice w ocenie nasilenia objawów polineuropatii obwodowej po udziale w cyklu treningów w zależności od stężenia $25(\text{OH})\text{D}_3$ w surowicy. Chorzy wskazujący na znaczną poprawę (4 osoby) mieli wyjściowo średnio wyższe stężenie tej witaminy niż chorzy, którzy nie zaobserwowali poprawy (5 osób). Fakt wpływu stężenia aktywnego metabolitu witaminy D w surowicy na nasilenie objawów polineuropatii potwierdzają badania Wang i wsp [17], których autorzy wskazują, iż zależy ono u chorych od poziomu tego wskaźnika w surowicy. Badania wskazują również na związek niedoboru witaminy D i wapnia z utratą masy mięśniowej, a wyrównanie niedoboru może mieć korzystny wpływ na odbudowę masy mięśniowej i zmniejszenie ryzyka upadków u starszych osób [160].

Reasumując, treningi nordic walking powodują zmiany w homeostazie wapniowo-fosforanowej. Prowadzone na świeżym powietrzu w okresie wiosenno-letnim wpływają na wzrost stężenia witaminy $25(\text{OH})\text{D}_3$ u chorych. Dodatkowo, zaobserwowano poprawę w zakresie objawów polineuropatii obwodowej u osób, u których wyjściowo stężenie $25(\text{OH})\text{D}_3$ było wyższe.

5.3.3. Parametry funkcji nerek

Parametry nerkowe

Kreatynina i mocznik to podstawowe parametry biochemiczne krwi stosowane do oceny funkcji nerek. Kreatynina jest białkiem mięśniowym wydalany wyłącznie drogą nerkową, nie jest ona również resorbowana w kanalikach nerkowych, stąd też jest istotnym markerem obrazującym prawidłowe funkcjonowanie nerek. Mocznik produkowany jest głównie w wątrobie, a podczas wysiłku fizycznego również w mięśniach. Jest on produktem katabolizmu aminokwasów do amoniaku, który – wraz z cząsteczką dwutlenku węgla – włączany jest w cykl mocznikowy. Kolejnym źródłem amoniaku włączającego się w cykl mocznikowy w mięśniach jest katabolizm zasad purynowych pochodzących ze związków wysokoenergetycznych, który prowadzi również do produkcji kwasu moczowego. Produkcja amoniaku w wyniku wysiłku fizycznego może mieć korzystny wpływ na utrzymanie równowagi pH w miocytach i zapobiegać znacznemu zakwaszeniu środowiska

wewnątrzkomórkowego w wyniku ćwiczeń [161]. Podwyższone powysiłkowe stężenie mocznika w surowicy pojawia się w wyniku degradacji w komórkach mięśniowych pochodzących z białek mięśniowych aminokwasów, wykorzystywanych w procesie glukoneogenezy. W wyniku reakcji deaminacji od aminokwasu odrywana jest grupa $-NH_2$, która włączana jest do cyklu mocznikowego, w którego efekcie produkowany jest mocznik.

W procesie starzenia funkcja nerek ulega pogorszeniu. Szacuje się, iż klirens kreatyniny ulega obniżeniu po 40 roku życia o $8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, masa nerki systematycznie spada, a kłębuszki ulegają sklerotyzacji. Dodatkowo, obecność nadciśnienia tętniczego oraz miażdżycy tętnic również wpływa na pogorszenie funkcji nerek [134]. U chorych na szpiczaka plazmocytozowego bardzo często dochodzi do uszkodzenia funkcji nerek, a ich niewydolność jest jednym z kryteriów diagnostycznych CRAB.

Jednorazowy, intensywny wysiłek fizyczny może spowodować wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, w związku ze nasilonym rozpadem komórek mięśniowych. Jednak wysiłek powtarzany przez dłuższy okres czasu może przyczynić się do obniżenia jej stężenia w surowicy, co wykazano w badaniach na grupie 357 osób (50-70 lat) z nadciśnieniem tętniczym biorących udział w 8-tygodniowym cyklu treningów o natężeniu 60-79% HRmax, odbywających się 3 razy w tygodniu, po 45-60 minut każdy [162].

W badaniach własnych w obu grupach po 6 tygodniach nastąpiło istotne statystycznie obniżenie stężenia kreatyniny w surowicy. Obniżenie stężenia kreatyniny wykazano również w moczu u pacjentów po przeszczepie szpiku poddawanych ćwiczeniom oporowym przez okres 5 tygodni. Ćwiczenia wykazały efekt protekcyjny przed utratą mięśni u chorych trenujących w porównaniu do grupy kontrolnej niepoddawanej ćwiczeniom [163].

Stężenie mocznika w surowicy wzrasta wraz ze wzrostem intensywności ćwiczeń, co wykazano w badaniach wykonanych na grupie biathlonistów [164]. Wzrost stężenia mocznika w wyniku wysiłku fizycznego związany jest z rozpadem związków zawierających azot podczas pracy mięśni [165].

W grupie badanej wzrosło istotnie statystycznie stężenie mocznika, podczas gdy w kontrolnej uległo obniżeniu. W grupie eksperymentalnej obniżyło się również stężenie kwasu moczowego, a w grupie kontrolnej nastąpił jego nieznaczny wzrost. Taki kierunek zmian w grupie NW stężeń mocznika i kwasu moczowego może przemawiać za wyższym udziałem katabolizmu białek, a niższym katabolizmu zasad purynowych. Dodatkowo, kwas moczowy jako jeden z głównych antyoksydantów nieenzymatycznych osocza mógł być

zużywany w wyniku zwiększonej generacji RFT podczas wysiłku fizycznego. Stężenie kwasu moczowego w surowicy obniża się w wyniku wysiłku aerobowego z czasem, podczas gdy w wyniku wysiłku anaerobowego – rośnie [166]. Uzyskane istotnie statystycznie wyższe średnie stężenie mocznika u badanych z grupy NW wynikać mogło również z faktu, iż pierwszy pomiar wykonany był przed rozpoczęciem treningów, a drugi po 48 godzinach od zakończenia ostatniego treningu, co mogło być związane ze zbyt krótkim czasem restytucji powysiłkowej. Co istotne, uzyskane wyniki nie wskazują na pogorszenie funkcji nerek pacjentów ze szpiczakiem biorących udział w treningach NW.

Reasumując, zaobserwowane zmiany w parametrach biochemicznych związanych z funkcją nerek nie wskazują na pogorszenie ich funkcjonowania w wyniku udziału w treningach. Wzrost stężenia mocznika w surowicy przy obniżeniu się stężeń kreatyniny i kwasu moczowego może być związany z produkcją tego związku w wyniku wysiłku fizycznego. Dla weryfikacji tej tezy warto przy kolejnych badaniach wykonać również pomiary porównujące stężenia opisywanych parametrów przed i po treningu oraz po 24 h po treningu.

5.4. Wpływ treningu na wskaźniki biochemiczne związane ze stresem oksydacyjnym

U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wykazano występowanie wysokiego w porównaniu do zdrowych osób poziomu stresu oksydacyjnego, co jest związane z obniżoną u tych chorych aktywnością enzymów antyoksydacyjnych [27, 28, 36] i równocześnie zwiększonymi stężeniami produktów peroksydacji lipidów [27, 36]. Nie zaobserwowano jednak jednoznacznych korelacji stężenia MDA w surowicy ze stadium zaawansowania choroby [167]. Aktywność GPx i SOD, dwóch głównych enzymów antyoksydacyjnych występujących we krwi, u chorych na różne nowotwory hematologiczne przed włączeniem leczenia onkologicznego przyjmuje wartości około dwukrotnie niższe niż u zdrowych osób [28]. Najniższą ich aktywność wśród badanych pacjentów wykazano u chorych na szpiczaka plazmocytowego. Świadczy to o istotnym znaczeniu stresu oksydacyjnego w tej grupie chorób, a w szczególności w szpiczaku plazmocytowym. Wyniki otrzymane przez Sonali były podobne do opublikowanych wcześniej przez Sharma i wsp. dotyczących pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w II fazie zaawansowania choroby [27]. Oprócz enzymów antyoksydacyjnych w przytoczonych wcześniej pracach sprawdzono także stężenie MDA, który jest produktem wolnorodnikowej peroksydacji lipidów. Okazało się ono być znacznie

wyższe niż w zdrowej grupie kontrolnej. Świadczy to o znacznych uszkodzeniach wolnorodnikowych występujących u chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

W badaniach własnych u pacjentów z obu grup potencjał antyoksydacyjny mieścił się w zakresie normy podawanej przez producenta testu jako wysoki potencjał antyoksydacyjny ($>320 \mu\text{mol/l}$). Potwierdzają to również mieszczące się w zakresie norm laboratoryjnych aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz stężenia kwasu moczowego. Związane to może być z faktem, iż wszyscy badani zakwalifikowani do udziału w projekcie byli w fazie remisji choroby. Wykazano jednak wysokie średnie stężenie MDA u pacjentów z obu grup w porównaniu do danych dotyczących zdrowych osób [168]. Był on wyższy u grupy NW, co świadczy o dużych uszkodzeniach wolnorodnikowych lipidów, które jednak znacznie zmalały w trakcie udziału w badaniach, co może wynikać z adaptacji do powtarzanych bodźców wysiłkowych.

Wpływ aktywności fizycznej na obniżenie poziomu stresu oksydacyjnego związany jest z zjawiskiem hormezy pojawiającym się w następstwie jej regularnego powtarzania. Zjawisko to polega na tym, iż szkodliwy dla organizmu przy jednorazowej aplikacji i w wysokim nasileniu bodziec, kiedy jest dostarczany z niską intensywnością i powtarzany regularnie powoduje korzystne efekty przystosowawcze [169]. Pojedyncza aktywność fizyczna wywołuje podniesienie ilości wolnych rodników tlenowych, zużycie antyoksydantów, jednak jej regularne powtarzanie powoduje zmiany adaptacyjne prowadzące do podwyższenia potencjału antyoksydacyjnego oraz aktywności enzymów antyoksydacyjnych. W badaniach prowadzonych przez Tomasello i wsp. [170] kobiety po nowotworze piersi brały udział w 7-miesięcznym programie aktywności odbywających się 2 razy w tygodniu – pływanie na łodziach lub spacerach. U badanych wykazano wstępny wysoki poziom stresu oksydacyjnego, który utrzymywał się po treningach, ale jednocześnie wzrastał status antyoksydacyjny osocza oraz aktywność enzymów antyoksydacyjnych. Dodatkowo, wskazano również, iż przed terapią stężenie pochodnych RFT w surowicy było znacznie wyższe niż po usunięciu guza.

Warto wspomnieć, iż wysiłek fizyczny wpływa korzystnie również na chorych na nowotwory niedługo po przebytych leczeniu onkologicznym. W badaniach Repka i wsp. [64] prowadzonych z udziałem 8 pacjentów (średnia wieku $64,0 \pm 10,8$ lat, 50-77 lat, BMI $28,4 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$) po 6 tygodniach od przeprowadzonej chemio- lub radioterapii uczestniczących w 10-tygodniowym programie ćwiczeń oceniano parametry stresu oksydacyjnego w porównaniu do 7 pacjentów poddawanych tradycyjnym programom opieki

oraz grupy kontrolnej składającej się z 7 zdrowych osób w podobnym wieku. Ćwiczenia w grupie badanej odbywały się 3 razy w tygodniu i były dopasowane indywidualnie do badanego. Każda sesja zawierała 5-minutową rozgrzewkę, 20 min ćwiczeń aerobowych (o intensywności 40-60%HRmax), 25 min treningu oporowego oraz 10 minut rozciągania i równowagi. U badanych po cyklu treningów zaobserwowano wzrost potencjału antyoksydacyjnego w porównaniu do grupy chorych niećwiczących – potencjał przyjmował podobne wartości jak u ludzi zdrowych. Zanotowano również obniżenie się stężeń 8-OHdG oraz karbonylowanych białek.

Szpiczak plazmocytowy to choroba osób starszych, a wraz z procesem starzenia, poziom stresu oksydacyjnego rośnie, równocześnie wydolność mechanizmów obronnych spada. Podejmowana zwyczajowa aktywność fizyczna może jednak korzystnie wpłynąć na nasilenie stresu oksydacyjnego u osób starszych. W badaniach Fraile-Bermudez i wsp. [171] oceniano parametry stresu oksydacyjnego u 96 starszych osób (średnia wieku 70 lat) względem podejmowanej zwyczajowej aktywności fizycznej. Wykazano, iż poziom aktywności fizycznej od umiarkowanego do wysokiego koreluje ujemnie z potencjałem antyoksydacyjnym, ale dodatnio z aktywnością GPx. Osoby bardziej aktywne fizycznie miały również niższe stężenie TBARS niż osoby niepodejmujące aktywności, niezależnie od płci. W badaniach Kozakiewicz i wsp. [172] oceniano status obrony antyoksydacyjnej i produktów oksydacji u starszych mężczyzn podejmujących regularną umiarkowaną aktywność fizyczną (600-1500 MET min/tydzień) i w grupie nieaktywnych mężczyzn. Badanych podzielono na 2 grupy wiekowe (65-74 lata i 90-99 lat). W grupie 65-74 lata porównanie aktywności enzymów antyoksydacyjnych w erytrocytach wykazało istotnie statystycznie wyższe aktywności CAT, SOD, GPx oraz istotnie wyższy stosunek SOD/GPx u aktywnych mężczyzn w porównaniu z nieaktywnymi fizycznie. Stężenie MDA w erytrocytach również było istotnie statystycznie niższe u mężczyzn aktywnych fizycznie. Badania Yu i wsp. [173] prowadzone w grupie 1449 osób (45-79 lat) z nadciśnieniem tętniczym i bez, podejmujących różne aktywności fizyczne wskazały, iż w przypadku podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej następowały obniżenia stężeń w surowicy markerów takich jak MDA i 4-HNE oraz wzrost aktywności SOD. Wśród ocenianych aktywności fizycznych były: joga, tai-chi, spacer, taniec.

Umiarkowana rekreacyjna aktywność fizyczna powtarzana regularnie przyczynia się do obniżenia poziomu stresu oksydacyjnego u osób starszych. W badaniach Bachi i wsp. [174] oceniano wpływ 18-miesięcznego cyklu treningów na stężenia markerów stanu

zapalnego, stresu oksydacyjnego i profilu lipidowego u 27 starszych kobiet (średnia wieku $69,1 \pm 8,1$ lat). Kobiety 3 razy w tygodniu wykonywały sesję treningów zawierających ćwiczenia aerobowe i wytrzymałościowe. W efekcie treningów wykazano, iż poziom wydolności antyoksydacyjnej osocza jest wyższy niż w grupie kontrolnej prowadzącej siedzący tryb życia. W pracy Aghadir i wsp. [175] wykazano, iż 24 tygodnie treningów aerobowych o umiarkowanym natężeniu w grupie 50 osób w wieku 65-95 lat wpłynęły znacząco na obniżenie stężeń markerów stresu oksydacyjnego takich jak MDA, 8-OHdG oraz na wzrost potencjału antyoksydacyjnego osocza.

Treningi nordic walking również wykazują korzystny efekt na równowagę prooksydacyjno-antyoksydacyjną u osób starszych. Badania Kortas i wsp. [118] wskazują na obniżenie stężenia MDA oraz wzrost zdolności redukującej osocza w wyniku 12 tygodni treningów nordic walking u 35 starszych kobiet powyżej 60 roku życia (średnia wieku $68 \pm 5,12$ lat). Aldehyd malonowy jako marker peroksydacji lipidów to główny produkt działania wolnych rodników występujący we krwi, stąd też wzrost jego stężenia obrazuje potencjał prooksydacyjny i wysoki poziom stresu oksydacyjnego.

W badaniach własnych wykazano zmiany w stężeniach MDA w wyniku wysiłku fizycznego – bliskie istotności statystycznej obniżenie stężenia tego wskaźnika nastąpiło u badanych z grupy trenującej już po 3 tygodniach treningów. Po 6 tygodniach treningów stężenie MDA nie zmieniło się, a 3 tygodnie po zakończeniu treningów jeszcze zmalał (istotnie statystycznie w porównaniu z poziomem bazowym). Uzyskane wyniki wskazują na pozytywny wpływ aktywności fizycznej w postaci treningów nordic walking na poziom peroksydacji lipidów osoczowych. Możliwe jednak, iż zwiększenie obciążeń treningowych lub wydłużenie czasu jego stosowania wpłynęłoby na dalsze obniżanie się stężenia tego wskaźnika.

Badania Rosłonec i wsp. [176] wykazały, iż udział w cyklu 12 tygodni tego typu treningów wpływa na poprawę równowagi redoks u badanych osób z chromaniem przestankowym (średnia wieku 66 ± 8 lat) – uzyskano istotny statystycznie wzrost średniej aktywności SOD oraz obniżenie się stężenia kwasu moczowego, jak również obniżenie się stężenia nadtlenków lipidów.

W badaniach własnych u chorych na szpiczaka plazmocytowego z grupy trenującej nordic walking w badaniach własnych wykazano jedynie istotny statystycznie wzrost aktywności CAT (ze 146,6 do 166,7 U/gHb) w wyniku udziału w treningach, aktywności

pozostałych badanych również enzymów wzrosły, jednak nieistotnie statystycznie, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano obniżenie aktywności tych enzymów.

Kwas moczowy powstaje w wyniku zarówno intensywnego, jak i umiarkowanego wysiłku fizycznego jako produkt degradacji puryn (cykl zasad purynowych). Jest to jeden z głównych antyoksydantów nieenzymatycznych osocza, jednak jego podwyższone stężenie paradoksalnie prowadzić może do wzrostu stresu oksydacyjnego i działać prozapalnie, prowadząc do wzrostu ryzyka zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego [177]. Kumulacja tego metabolitu może zachodzić w przypadku niewystarczającego usuwania przez nerki, co nasila jego działanie prooksydacyjne. U starszych osób w wyniku podejmowania regularnej aktywności fizycznej stężenie kwasu moczowego podnosi się – co wykazano w 12-miesięcznych badaniach z udziałem 424 starszych osób [178]. W badaniach Cebula i wsp. [119], w których brało udział 16 kobiet w wieku $58,1 \pm 2,02$ lat (BMI $26,74 \pm 2,72$ kg/m), prowadzących siedzący tryb życia poddawanych 6-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking odbywających się 3 razy w tygodniu oceniano parametry stresu oksydacyjnego i składu ciała. Wśród badanych wykazano istotne statystycznie obniżenie stężenia kwasu moczowego (z 285.46 ± 55.88 do 261.39 ± 49.50).

U chorych na szpiczaka plazmocytozowego biorących udział w treningach NW uzyskano podobne obniżenie stężenia kwasu moczowego w surowicy (z $281,7 \mu\text{mol/l}$ do $268,7 \mu\text{mol/l}$), jednak nie było ono istotne statystycznie. Obniżenie się średniego stężenia kwasu moczowego u pacjentów z grupy NW potwierdzają wyniki badań uzyskane przez Hellsten i wsp., w których wskazano, iż w czasie wysiłku fizycznego, mięśnie zdolne są do wyłapywania krążącego we krwi kwasu moczowego w reakcji na wytwarzane wolne rodniki [179].

Całkowity potencjał antyoksydacyjny osocza/surowicy zależy jest od sumarycznego działania poszczególnych składowych każdej z linii obrony antyoksydacyjnej zawartych we krwi. Wskazuje on na całkowitą zdolność zmiatania wolnych rodników. W badaniach Pilch i wsp. [116] prowadzonych na grupie 13 kobiet w wieku pomenopauzalnym poddanych 12-tygodniowemu cyklowi treningów nordic walking wykazano istotny statystycznie wzrost pojemności antyoksydacyjnej osocza. Podobne wyniki uzyskano w cytowanych już badaniach Kortasa i wsp. [118], wykorzystujących program treningów o tym samym czasie trwania. Również krótszy okres prowadzenia treningów wpływa korzystnie na potencjał antyoksydacyjny osocza. Jego korzystne zmiany wykazano

w omawianych wcześniej badaniach Cebula i wsp. [119] – w wyniku 6-tygodniowego cyklu treningów nordic walking u starszych kobiet zanotowano istotny statystycznie wzrost potencjału antyoksydacyjnego (z $314,10 \pm 40,32$ do $353,70 \pm 45,36$ $\mu\text{mol/l}$).

W badaniach własnych stężenie ImAnOx w grupie badanej początkowo uległ obniżeniu (z $374,7 \pm 16,1$ do $363,2 \pm 25,8$), a następnie wzrósł po 6 tygodniach treningów w wyniku adaptacji powyżej wartości początkowej ($379,4 \pm 17,4$ $\mu\text{mol/l}$), zmiana ta była jednak nieistotna statystycznie. Zaprzestanie treningów spowodowało u badanych znaczące obniżenie ImAnOx w badaniu po 3 tygodniach od ich zakończenia ($354,6 \pm 35,5$ $\mu\text{mol/l}$). Zanikanie korzystnego efektu może być związane z zaprzestaniem dostarczania regularnego bodźca treningowego. W grupie kontrolnej takie zmiany nie nastąpiły, co pozwala założyć, iż były one związane z udziałem chorych w treningach.

Reasumując, udział pacjentów w treningach wpłynął korzystnie na markery stresu oksydacyjnego. W wyniku treningów, już po 3 tygodniach u badanych nastąpiło obniżenie się stężenia MDA w surowicy, utrzymujący się po 3 tygodniach od ich zakończenia. Wykazano również wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych (SOD, CAT, GPx i GR) po zakończeniu treningów w stosunku do wartości bazowych, przy czym istotny statystycznie tylko dla CAT. Stężenie kwasu moczowego uległo obniżeniu u chorych trenujących po zakończeniu treningów. Potencjał antyoksydacyjny surowicy początkowo obniżył się, a następnie wzrósł nieco powyżej wartości początkowych i spadł po 9 tygodniach od rozpoczęcia badań.

5.5. Wpływ treningu na wskaźniki biochemiczne związane ze stanem zapalnym

U świeżo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym stężenia markerów stanu zapalnego takich jak CRP, B2M, IL-6 są podwyższone w stosunku do zdrowej grupy kontrolnej, natomiast stężenie TNF-alfa obniżone [180]. W badaniach Jurczyszyna i wsp. wykazano, iż u pacjentów leczonych przeciwnowotworowo poziomy IL-6, HGF, b-FGF, sIL-6R są również podwyższone [181]. W przytoczonych badaniach Dunan i wsp. wykazano, iż wraz z trwaniem terapii przeciwnowotworowej stężenia tych cytokin (za wyjątkiem TNF-alfa) obniżają się, jednak w dalszym ciągu są wyższe niż u osób zdrowych [180]. Stężenia w surowicy cytokin takich jak IL-6, IL-10, TNF-alfa wykazują korelację

z aktywnością choroby [182], a stężenie HGF jest wyższy u pacjentów z progresją choroby, niż u pacjentów w fazie remisji [181].

Interleukina 6 (IL-6) jest cytokiną uznawaną za czynnik sprzyjający wzrostowi komórek szpiczakowych [183] i indukującą ich oporność na leczenie [184]. Jej stężenie w surowicy wzrasta wraz ze stadium zaawansowania choroby [185]. W badaniach Jurczyszyna i wsp. wykazano, że stężenie tej interleukiny w osoczu uległo obniżeniu wraz z trwaniem terapii przeciwnowotworowej [181]. Działanie na komórki szpiczakowe ma głównie charakter parakryny i autokryny [186]. Adhezja szpiczakowych plazmocytoów do komórek zrębu szpiku powoduje wydzielanie IL-6 oraz innych cytokin [6] i jest to szlak mający największe znaczenie w szpiczaku plazmocytoowym. Jej działanie promujące rozwój i progresję nowotworu wynikać może z faktu, iż jest ona cytokiną pobudzającą wzrost plazmocytoów [187], proliferację oraz przeżywalność komórek szpiczakowych [182, 186, 188]. Terapia przeciwciałami skierowanymi przeciwko interleukinie 6 i elementom związanych z nią szlaków sygnałowych (np. tocilizumab, siltuximab, elisimomab) w stadium terminalnym choroby blokuje proliferację komórek szpiczaka [183]. Receptor interleukiny 6 (IL-6R) znajduje się na plazmocytoach zmienionych nowotworowo, nie występuje natomiast w innych plazmocytoach [182], co implikuje istotne znaczenie kliniczne zarówno IL-6 jak i jej receptora. Korzystnym działaniem IL-6 jest pobudzanie ekspresji genów mitochondrialnej zależnej od manganu dysmutazy ponadtlenkowej (Mn-SOD), co wpływa na zmniejszenie poziomu stresu oksydacyjnego podczas terapii przeciwnowotworowej [184]. W badaniach Thompson i wsp. [189] wykazano, iż wysokie stężenia TNF-alfa i IL-6 wiązały się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby. Produkcja IL-6 jest indukowana przez TNF-alfa [190]. TNF w sposób parakryny indukuje proliferację plazmocytoów szpiczakowych, a wraz z IL-6 jest ważnym czynnikiem prowadzącym do powstania towarzyszącej szpiczakowi choroby kostnej [182]. U podstaw tego wpływu leży blokowanie przez TNF-alfa osteoblastogenezy, a indukowanie proliferacji osteoklastów – komórek kościogubnych [190].

Wyjściowe wyniki uzyskane w badaniach własnych w grupie pacjentów ze szpiczakiem mieściły się w zakresie wartości referencyjnych dla danych cytokin. Początkowe stężenie IL-6 w obu grupach wynosił średnio 12,94 pg/ml, podczas gdy wartość odcięcia dla tego parametru wynosi 50 ng/ml. Dla TNF-alfa ustalony przez producenta testu zakres wartości referencyjnych to stężenie w przedziale 4,6-12,4 pg/ml, a średnie stężenie początkowe u pacjentów wyniosło 10,36 pg/ml. Mieszczące się w zakresie prawidłowym

stężenia badanych cytokin prozapalnych wynikały zapewne z tego, iż wszyscy dopuszczeni do udziału w badaniach pacjenci byli w stadium remisji choroby.

W badaniach własnych początkowo wykazano średnie stężenie CRP w normie, średni poziom u badanych wynosił 2,8 mg/l, podczas gdy za punkt odcięcia przyjęto wartość 5 mg/l. CRP białko ostrej fazy najczęściej badane jako swoisty marker reakcji zapalnej, wzrasta również w przypadku chorób sercowo-naczyniowych i nowotworów. Produkcja CRP w wątrobie stymulowana jest przede wszystkim przez interleukinę 6 [186]. Stężenie tego białka odzwierciedla aktywność IL-6 [191]. Pozytywna korelacja między stężeniem CRP w surowicy krwi a IL-6 zachodzi dla wielu nowotworów. W szpiczaku plazmocytowym CRP ma dużą wartość jako czynnik rokowniczy, a jego stężenie jest niezależne od stężenia beta-2-mikroglobuliny będącej uznanym markerem choroby [191]. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, iż CRP chroni komórki szpiczaka przed apoptozą indukowaną chemioterapią [192]. CRP przyczynia się również do przyspieszenia proliferacji komórek szpiczakowych [192]. Stężenie tego białka obniża się przy zastosowaniu terapii przeciwciałami monoklonalnymi anty-IL-6 [186]. W badaniach kohortowych Chakraborty i wsp. w Mayo Clinic na grupie 1111 pacjentów ze szpiczakiem dowiedziono również, iż podwyższone stężenie CRP przed przeszczepem ASCT, zwłaszcza wykonywanym później niż 12 miesięcy od diagnozy choroby, jest związany krótszym czasem przeżycia pacjentów, który wynosił 30 – w porównaniu z 73 miesiącami u pacjentów z CRP w granicach normy [193]. Mallard i wsp. [194] wskazują, iż stężenie CRP powyżej 54 mg/l jest czynnikiem ryzyka rozwoju kacheksji u pacjentów ze szpiczakiem i chorych na chłoniaki.

Wyniki badań prowadzonych na grupach zdrowych starszych osób sugerują, iż stężenia parametrów krwi związanych ze stanem zapalnym u osób podejmujących codzienną aktywność fizyczną na poziomie umiarkowanym do intensywnego są niższe niż u osób niepodejmujących aktywności fizycznej. Nie prowadzono jednak dotychczas obserwacji dotyczących tych parametrów w przypadku chorych na szpiczaka plazmocytoowego. W badaniach Parsons i wsp. [195] wykazano, iż wysoki poziom zwyczajowej aktywności fizycznej u starszych mężczyzn (1139 osób, średnia wieku 79 ± 5 lat) związany jest z niższymi stężeniami IL-6, CRP, tkankowego aktywatora plazminogenu, czynnika von Willebranda i D-dimerów. Każde dodatkowe 10 min umiarkowanej do wysokiej aktywności fizycznej wpływa na obniżenie stężeń wymienionych markerów.

Również u pacjentów po leczeniu nowotworów zaobserwowano korzystny wpływ podejmowanej aktywności fizycznej na parametry związane ze stanem zapalnym. U 138 kobiet (średnia wieku 55 ± 11 lat) poddawanych obserwacjom przez rok po przebytych nowotworze piersi wykazano, iż u kobiet podejmujących częściej umiarkowaną do intensywnej aktywność fizyczną stężenia CRP w surowicy były niższe niż u badanych mniej zaangażowanych [196]. W kolejnych badaniach prowadzonych na grupie 75 kobiet po przebytych nowotworze piersi wykonujących odbywające się 3 razy w tygodniu ćwiczenia aerobowe wykazano, iż stężenie IL-6 obniża się w wyniku udziału w treningach [197].

W badaniach prowadzonych nad wpływem regularnego wysiłku fizycznego na stężenia cytokin prozapalnych oraz białek ostrej fazy u starszych osób wykazano, iż są one różne w zależności od trwania oraz typu podejmowanej aktywności fizycznej [61]. Dla każdego z ocenianych typów aktywności procent osób z podwyższonym stężeniem CRP był niższy w grupach ją podejmujących przez dłuższy okres przed przystąpieniem do badania. We wspomnianych już badaniach Bachi i wsp. [174] w efekcie 18-miesięcznego cyklu treningów aerobowo-wytrzymałościowych wykazano, iż stężenia cytokin prozapalnych u kobiet z grupy trenującej były niższe niż w grupie niepoddanej interwencji treningowej. Badania Beavers i wsp. [178] prowadzone w ramach projektu LIFE z udziałem 182 osób w wieku 70-89 lat (średnia wieku $76,4 \pm 4,1$ lata) zakwalifikowanych do udziału w treningach odbywających się przez 6 miesięcy w ośrodku rehabilitacyjnym, składających się z 40-minutowych spacerów, 10 min ćwiczeń wzmacniających nogi i 10 min ćwiczeń równowagi, po tym okresie badani mieli wykonywać ćwiczenia w domu. Zmiany stężeń wskaźników biochemicznych związanych ze stanem zapalnym oceniano na początku, po 6 miesiącach i po roku. W grupie badanej uzyskano obniżenie stężenia CRP z podwyższonego ($5,63 \text{ mg/l}$) do mieszczącego się w normie ($3,57 \text{ mg/l}$), jednak zmiana była nieistotna statystycznie. Stężenie IL-6 obniżyło się istotnie statystycznie w badaniu po 12 miesiącach z $3,38 \pm 4,04 \text{ pg/ml}$ do $2,98 \pm 1,91 \text{ pg/ml}$, a stężenie TNF alfa uległo nieistotnemu statystycznie obniżeniu. We wspomnianych wcześniej badaniach Alghadir i wsp. [175] wykazano również obniżenie się stężenia hs-CRP u osób poddanych trwającej 24 tygodnie interwencji treningowej złożonej z ćwiczeń aerobowych o intensywności 60-70% HRmax. Średnie stężenie tego białka w grupie poddanej treningom obniżyło się istotnie statystycznie z $6,8 \pm 2,5$ na $2,8 \pm 1,3 \text{ mg/l}$. Badania Lima i wsp. [198] prowadzone na grupie 44 osób z nadciśnieniem w wieku 60-75 lat wskazują, iż 10-tygodniowy trening aerobowy wpływa na obniżenie stężenia IL-6, a połączony z wytrzymałościowym – na obniżenie

stężenia TNF-alfa w stosunku do grupy kontrolnej. Badania Rodrigues-Miguel i wsp. [199] prowadzone na grupie 26 starszych osób (średnia wieku 69,5 lat, 65-78 lat) wykazały natomiast, że stężenie TNF-alfa nie zmienia się pod wpływem treningu wytrzymałościowego wykonywanego 2 razy w tygodniu przez okres 8 tygodni, natomiast CRP obniża się znacząco. W wynikach badań Santiago i wsp. [200], w których brało udział 19 kobiet o średniej wieku $63 \pm 2,0$ lat poddawanych cyklowi treningów wytrzymałościowych przez 8 tygodni wykazano, iż po uczestnictwie w programie istotnie statystycznie obniżyły się stężenia TNF-alfa, IL-6 oraz CRP. Autorzy tłumaczą ten efekt działaniem immunomodulującym i przeciwzapalnym systematycznie podejmowanej aktywności fizycznej, gdyż sam wysiłek wytrzymałościowy powoduje wzrost wytwarzania cytokin, zwłaszcza produkowana w mięśniach IL-6, która działa jako antagonist TNF-alfa, ale też pobudza produkcję cytokin przeciwzapalnych [201]

W badaniach własnych zaobserwowano podobną zależność – po wzroście stężenia IL-6 i lekkim obniżeniu stężenia TNF-alfa w połowie okresu treningów (po 3 tygodniach) nastąpiło istotne obniżenie stężenia IL-6 oraz dalsze obniżenie stężenia TNF-alfa. Stężenie IL-6 po 3 tygodniach od zakończenia treningów spadł poniżej poziomu wyjściowego, co świadczy o korzystnym efekcie treningów. Brak istotnego obniżenia stężenia TNF-alfa, przy jednoczesnym wzroście stężenia IL-6 w połowie okresu treningowego oraz obniżenia po zakończeniu treningów, świadczy o obniżaniu ilości mięśniowej IL-6 w wyniku adaptacji do treningów [202].

Nordic walking to forma treningów korzystna dla starszych osób również pod względem obniżania stężeń markerów stanu zapalnego, na co wskazuje wiele danych literaturowych. W badaniach Hagner-Derengowskiej i wsp. [117] oceniano wpływ 10-tygodniowego cyklu treningów nordic walking na zmiany różnych parametrów biochemicznych u 32 starszych kobiet (średnia wieku: $59,6 \pm 5,9$ lat, BMI: $30,5 \pm 4,1$ kg/m²). W efekcie udziału w programie u badanych istotnie wzrosło średnie stężenie hormonu wzrostu i cholesterolu HDL, a obniżyły się stężenia hormonu luteinizującego, pozostałych składników lipidogramu, kinazy kreatynowej, CRP, dehydrogenazy mleczanowej, jak również BMI. U badanych kobiet stężenie CRP obniżyło się istotnie statystycznie średnio z 2,7 mg/l do 1,9 mg/l. W badaniach własnych średni stężenie CRP ciągle pozostawał w zakresie wartości referencyjnych, a jego obniżenie o 0,1 mg/l (z $2,6 \pm 1,4$ mg/l na $2,5 \pm 1,7$ mg/l) w grupie badanej nie było istotne statystycznie.

W badaniach Park i wsp. [143], w których brało udział 20 otyłych kobiet w wieku postmenopauzalnym (średnia wieku 57,20 lat), 10 z nich poddawano treningom na bieżni przez 12 tygodni. Autorzy sugerują, iż obniżenie stężenia TNF-alfa w surowicy może wspomagać utratę masy ciała u otyłych kobiet. W badaniach własnych jednak tego nie potwierdzono – mimo utrzymującego się obniżeniu stężenia tego białka u badanych z grupy NW po 6 tygodniach treningów nie wykazano istotnego obniżenia masy ciała ani zmian w składzie ciała mierzonego metodą bioimpedancji – zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Może to wynikać z przyjętej metodyki, ponieważ w przytoczonych badaniach ilość tłuszczu wisceralnego badano za pomocą bardziej czułej metody pomiarowej jaką jest tomografia komputerowa oraz dwukrotnie krótszego okresu trwania zastosowanego bodźca treningowego.

U 8 kobiet po nowotworze piersi w badaniach Gómez i wsp. [203] poddawanych 8-tygodniowemu cyklowi treningów aerobowych i siłowych odbywających się 3 razy w tygodniu oceniano zmiany w profilu cytokin w surowicy po przeprowadzonych treningach. Nie wykazano jednak zmian istotnych statystycznie w stężeniach badanych cytokin, również najistotniejszych dla tego nowotworu interleukin 6 i 8 oraz w stężeniu TNF-alfa.

W badaniach własnych również nie wykazano istotnych statystycznie zmian w stężeniach IL-6 i TNF-alfa między pobraniem przed rozpoczęciem treningów oraz tuż po ich zakończeniu. Jednak w badaniach Kiecolt-Glaser i wsp. [204] prowadzonych w grupie 100 kobiet poddawanych przez okres 1 tygodni ćwiczeniom hatha joga odbywającym się po 90 minut, 2 razy w tygodniu zanotowano istotne statystycznie obniżenia się stężeń wymienionych cytokin, co może świadczyć o tym, że zastosowany w badaniach własnych oraz opisywanych wcześniej badaniach Gómez czas trwania okresu treningowego był zbyt krótki lub obciążenia treningowe były zbyt niskie, aby znacznie obniżyć stężenia tych białek.

W badaniach własnych okres od zakończenia treningów do badania krwi wynosił tylko 3 tygodnie i zaobserwowano dalsze obniżanie się stężenia IL-6 (istotny statystycznie w stosunku do średniego stężenia w połowie okresu treningów) oraz wzrost stężenia TNF-alfa, jednak poniżej poziomu sprzed rozpoczęcia badań. We wspomnianych już badaniach Gómez po 3-miesięcznym okresie bez treningów stężenia IL-6 i TNF-alfa wzrosły u chorych powyżej poziomu bazowego.

Warto również zauważyć, że zbyt duża intensywność i częstotliwość podejmowanej aktywności fizycznej może zniwelować korzystny efekt ćwiczeń, co potwierdzają w swoich

badaniach z udziałem 6 starszych mężczyzn o średniej wieku 61 ± 4 lat Sahl i wsp. [205]. Badani codziennie przez 14 dni jeździli na rowerze w terenie, gdzie pokonywali dziennie średnio 193 kilometry. Po tym okresie nastąpił istotny statystycznie wzrost stężenia IL-6, a stężenie CRP obniżyło się nieistotnie statystycznie, podczas gdy TNF-alfa wzrosło nieistotnie. W niniejszej pracy zdecydowano się na prowadzenie zajęć o umiarkowanej intensywności 3 razy w tygodniu, z przerwą na regenerację w celu uniknięcia negatywnych efektów zbyt często powtarzanej i zbyt intensywnej aktywności fizycznej.

Reasumując, zaproponowany cykl 6 tygodni treningów nordic walking wpłynął pozytywnie na stężenia badanych cytokin prozapalnych (IL-6 i TNF-alfa) obniżając ich stężenia w surowicy, przy czym stężenie IL-6 wzrosło w badaniu w połowie okresu treningowego, po czym obniżyło się. Udział w treningach nie wpłynął natomiast znacząco na stężenie białka CRP. Wydłużenie okresu treningowego mogłoby wpłynąć na dalsze korzystne zmiany tych parametrów, na co wskazują wspomniane wcześniej badania innych autorów.

5.6. Trening a sarkopenia i zespół słabości

Kryteria diagnozowania sarkopenii nie są jednoznacznie zunifikowane. Prostem przesiewowym narzędziem jest kwestionariusz SARC-F, który pozwala na ocenę ryzyka sarkopenii u badanego [206]. W razie uzyskania pozytywnego wyniku, należy kontynuować diagnostykę [46].

W badaniach własnych kwestionariusz SARC-F wypełniany przez badanych przed udziałem w projekcie wskazał na wysokie ryzyko sarkopenii u 3 osób z grupy NW (1K, 2M) i 1 osoby z grupy kontrolnej (K), co stanowiło 14,3% badanej grupy. Podobne wyniki uzyskane zostały w badaniach Barrère i wsp. [207] prowadzonych z wykorzystaniem tego kwestionariusza w grupie 52 starszych (średnia wieku $72 \pm 8,4$ lat) pacjentów onkologicznych, spośród których 2 osoby chorowały na szpiczaka plazmocytozy. W tej grupie chorych ryzyko sarkopenii wykazano u 11,53% osób. Ryzyko sarkopenii było niezależne od BMI badanego, co również było zbieżne z wynikami badań własnych. W badaniach Barrère wykazano wyższe ryzyko sarkopenii u kobiet ($n=4$), niż u mężczyzn ($n=2$), w badaniach własnych nie wykazano takiej tendencji. Średnia wieku osób z podwyższonym ryzykiem sarkopenii w badaniach własnych wynosiła 66 lat i podobnie jak w cytowanych badaniach, była wyższa niż średnia wieku całej grupy badanej. Warto również zaznaczyć, iż po udziale w cyklu treningów u wszystkich 3 osób z grupy NW ryzyko

sarkopenii w kwestionariuszu SARC-F uległo obniżeniu, a u kobiety z grupy kontrolnej pozostało wysokie.

Kolejnym krokiem diagnozy sarkopenii jest wykonanie dodatkowych badań, które wymienione zostały w algorytmie stworzonym przez Europejską Grupę Roboczą ds. Sarkopenii (EWGSOP) [45]. Oceniana jest siła mięśniowa, co można wykonać poprzez sprawdzenie siły uścisku ręki lub testu wstawania z krzesła („Wstań i siądź”), będącego częścią testu Fullertona [46] – wynik odbiegający od normy wskazuje na potencjalną sarkopenię. Następnie ocenia się ilość i jakość mięśni za pomocą badania DEXA, metodą bioimpedancji lub z wykorzystaniem tomografii komputerowej bądź rezonansu magnetycznego. Dodatni wynik wskazuje na potwierdzenie sarkopenii. Do kompleksowej oceny sarkopenii wykorzystuje się również ocenę sprawności fizycznej wykonując próbę „Wstań i idź” (również składową testu Fullertona), 400-metrowy test marszu, czy ocenę prędkości chodu. Jeżeli u badanego występują odstępstwa od norm w wynikach wszystkich powyższych badań, cierpi on na ciężką postać sarkopenii. W przypadku pozytywnego wyniku testu SARC-F i negatywnych wyników kolejnych badań zaleca się obserwację badanego i wykonanie ponownej oceny [46].

W badaniach własnych, wśród osób, u których kwestionariusz SARC-F wskazał ryzyko sarkopenii tylko u kobiety z grupy NW uzyskano wynik próby „Wstań i siądź” (1) znacznie poniżej normy dla wieku i płci. Wyniki pozostałych osób mieściły się w zakresie wartości referencyjnych, co zgodnie z algorytmem postępowania nie kwalifikuje do dalszej diagnostyki. Sprawdzono jednak, iż pacjentka z obniżoną siłą mięśniową, w kolejnych etapach algorytmu diagnostycznego nie uzyskała wyników potwierdzających sarkopenię. U chorych biorących udział w projekcie nie wykazano wszystkich cech charakterystycznych dla sarkopenii, niemniej jednak u kilku osób parametry mięśniowe przyjmowały wartości graniczne, co przemawia za obserwacją tych chorych i powtórzeniem badań w razie subiektywnego pogorszenia sprawności na co wskazują cytowane wytyczne [45, 46].

W badaniach Akin i wsp. [208] oceniano parametry antropometryczne u 879 starszych osób, spośród których u 557 zdiagnozowano sarkopenię. Wśród osób z sarkopenią wykazano istotnie większe grubości fałdów skórno-tłuszczowych na ramieniu, istotnie niższy obwód talii, nieistotnie niższy obwód mięśni ramienia, przy istotnie statystycznie niższym obwodzie ramienia.

Badanych biorących udział w niniejszym projekcie charakteryzowały podobne wartości opisanych w cytowanej pracy parametrów, jednak u żadnego z badanych nie wykazano sarkopenii, stąd też nie jest zasadne porównanie wyników. Nie wykazano również istotnych statystycznie zmian w wymienionych parametrach pod wpływem treningu. Brak sarkopenii mógł być związany z dobrym ogólnym stanem zdrowia pacjentów w remisji szpiczaka plazmocytowego,

Jak również odpowiednim odżywianiem, gdyż w uzyskanych wynikach analizy żywienia nie wykazano niedoborów energetycznych ani w zakresie poszczególnych składników pokarmowych [111]. Również wyniki badań krwi wskazywały na odpowiedni poziom odżywienia, gdyż u wszystkich badanych w obu punktach pomiarowych stężenia białka i albumin w surowicy nie odbiegały od normy.

Dostępne w bazach literatury badania z udziałem chorych onkologicznych najczęściej prowadzone są w momencie diagnozy lub w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, co może sprzyjać utracie masy ciała, masy mięśniowej, a w skrajnych przypadkach – pojawianiu się kacheksji, która jednak w pełnej postaci występuje rzadko, co wskazano u pacjentów z nowotworem płuc [209]. U pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego utrata masy mięśniowej występuje nawet mimo kompletnego odżywiania parenteralnego nawet u 20% pacjentów z ostrą białaczką. Jednak wprowadzenie programu ćwiczeń fizycznych indywidualnie dopasowanych do potrzeb i problemów pacjenta w okresie okołoprzeszczepowym pozwala na zmniejszenie dolegliwości bólowych związanych z mięśniami i stawami, ale również utrzymanie masy mięśniowej [163]. U pacjentów biorących udział w tym badaniu w okresie po 5 tygodniach od przeszczepu, u grup wykonujących ćwiczenia 3 i 5 razy w tygodniu zaobserwowano niższy niż w grupie kontrolnej obniżenie się wartości wskaźnika MAMA i podobny do grupy kontrolnej wzrost wartości wskaźnika MAFA. W badaniach własnych u grupy NW po 6 tygodniach zaobserwowano podobne tendencje zmian wymienionych wskaźników, co w grupach ćwiczących w badaniach Cunningham, przy jednoczesnym obniżeniu się wartości MAMC w grupie badanej. Dodatkowo, wskaźniki FFMI i FMI omawiane przez Schutz i wsp. jako istotne w diagnozie otyłości sarkopenicznej [44], nie wskazują na wystąpienie tego zaburzenia u badanych w niniejszej pracy chorych.

Sarkopenia u starszych osób, jak już opisano, ma podłoże biochemiczne – związane z systemowym stanem zapalnym o niskim nasileniu. Harada i wsp.

w badaniach retrospektywnych na grupie 123 z chorobami układu krążenia spośród wielu wskaźników biochemicznych wybrali te, które różniły się istotnie między grupami osób z sarkopenią (39 osób) i bez niej (93 osoby) [42]. Na tej podstawie stworzono indeks sarkopeniczny, którego wartości korelują z wynikami tradycyjnej oceny sarkopenii. U osób z sarkopenią zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe od niesarkopenicznej grupy stężenia adiponektyny, albuminy oraz IL-6, natomiast niższe kwasu sjałowego i BMI. Badane osoby spełniały tradycyjne kryteria diagnozy sarkopenii.

Wyniki u chorych ze szpiczakiem nie wykazały istnienia u chorych biorących udział w projekcie występowania sarkopenii. Porównanie wartości średnich stężeń wyjściowych wskaźników z wynikami uzyskanymi przez Harada i wsp. [42] wykazuje podobieństwo badanej grupy do grupy niesarkopenicznej. Znaczne różnice wykazano jednak dla średnich wartości stężeń IL-6, CRP i adiponektyny, które były znacznie wyższe u chorych na szpiczaka, niż u chorych kardiologicznych oraz kwasu sjałowego, którego średnie stężenie w surowicy było znacznie niższe u pacjentów ze szpiczakiem niż w obu grupach z badań Harada. Obserwacje te wskazują, iż indeks sarkopeniczny może mieć ograniczone zastosowanie u chorych na szpiczaka, ze względu na istotne różnice stężeń adiponektyny i kwasu sjałowego u tych chorych w porównaniu z chorymi kardiologicznymi, dla których został on wyznaczony.

Sarkopenia jest jedną ze składowych zespołu słabości (*frailty*). Według badań Zweegman i wsp. [54] objawy *frailty* występują u ok. 65% pacjentów ze szpiczakiem. W niniejszych badaniach było to 39% w całej grupie chorych, a 53% w grupie trenującej NW, a w GK tylko u 23%. Wśród badanych biorących udział w niniejszym projekcie w grupie NW wyniki kwestionariusza PRISMA przed udziałem w treningach wykazały *frailty* u 8 z 15 osób, a w grupie kontrolnej u 3 z 13 osób. Po udziale w cyklu treningów na wystąpienie *frailty* wskazywały tylko 2 osoby, a w grupie kontrolnej nadal 3.

Wyniki badań wskazują, że u osób starszych podejmujących aktywność fizyczną parametry związane z sarkopenią i *frailty* poprawiają się. W badaniach Yamada i wsp. [210] prowadzonych na grupie 227 osób w wieku powyżej 65 lat wykazano, iż uczestnictwo w programie aktywności fizycznej polegającym na codziennym zwiększaniu liczby wykonywanych dziennie kroków o 10% co miesiąc przez okres pół roku, z dodatkową interwencją dietetyczną lub bez, podzielonych na podgrupy z *frailty* i bez. Wyniki te sugerują, że interwencja polegająca na chodzeniu w celu zapobiegania sarkopenii wpłynęła na wzrost

SMI szczególnie u osób z *frailty*. Również treningi nordic walking mogą przyczynić się do poprawy parametrów związanych z sarkopenią, co wykazał Ossowski i wsp. w badaniach prowadzonych na grupie post-menopauzalnych kobiet poddawany cyklowi 12-tygodni treningów NW [121], u których w wyniku udziału w zajęciach istotnej poprawie uległa masa mięśni, SMI oraz parametry siły mięśniowej i sprawności fizycznej, a obniżyła się masa ciała, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej i BMI.

Brak istotnych zmian w parametrach związanych z ilością i jakością mięśni w badaniach własnych mógł być związany ze zbyt krótkim okresem treningowym lub też zbyt niską intensywnością prowadzonych treningów. U trenujących pacjentów nastąpiła jednak istotna poprawa w zakresie siły mięśni oraz sprawności fizycznej ocenianej w teście Fullertona, podczas gdy w grupie kontrolnej zmiany nie były istotne statystycznie, co przemawia za wpływem zastosowanego bodźca treningowego na te aspekty związane z sarkopenią.

U osób z *frailty* po 70 roku życia biorących udział w badaniach Lee i wsp. [211] wykazano, iż treningi nordic walking prowadzone 3 razy w tygodniu po 60 min przez okres 12 tygodni wpływają korzystnie na parametry związane z tym zespołem: siłę kończyn, osłabienie, równowagę i objawy depresji, podczas gdy u osób wykonujących ćwiczenia ogólnorozwojowe poprawa nastąpiła tylko w zakresie równowagi. W badaniach, mimo krótszego okresu trwania interwencji treningowej, własnych u pacjentów trenujących NW nastąpiła znaczna poprawa parametrów funkcjonalnych związanych z zespołem słabości.

Reasumując, zaproponowany 6-tygodniowy cykl treningów był zbyt krótki do uzyskania wzrostu masy mięśniowej oraz istotnej zmiany innych parametrów składu ciała badanych, niemniej jednak wpłynął korzystnie na parametry funkcjonalne związane z ważnymi elementami w diagnostyce sarkopenii - siłą mięśniową oraz sprawnością fizyczną, jak również nastąpiła znaczna poprawa parametrów związanych z zespołem słabości. Ma to znaczenie w prewencji tych powiązanych ze sobą zaburzeń, które u chorych na szpiczaka może prowadzić do postępującego pogorszenia codziennego funkcjonowania, a w konsekwencji do unieruchomienia.

6. Wnioski

Z analizy uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski odpowiadające na postawione pytania badawcze:

1. Udział w treningach nordic walking chorych na szpiczaka plazmocytoowego nie spowodował istotnych zmian w składzie ciała oraz grubości fałdów skórno-tłuszczowych. Nastąpiła istotna statystycznie zmiana obwodu ud, pozostałe obwody zmieniły się nieistotnie statystycznie. Zaobserwowane zmiany w zakresie obwodów i fałdów skórno-tłuszczowych tłumaczyć można redystrybucją wody między ocenianymi partiami ciała. Najprawdopodobniej zastosowany czas trwania cykli treningów mógł być zbyt krótki do spowodowania bardziej znacznych zmian w parametrach składu ciała i somatycznych.
2. Wyniki testu Fulletrona wskazują na poprawę sprawności funkcjonalnej chorych na szpiczaka osób w wyniku udziału w 6-tygodniowym programie treningów nordic walking. Istotną statystycznie poprawę uzyskano w 4 na 6 prób (siła dolnej i górnej części ciała, wydolność aerobowa i równowaga). Korzystny efekt treningów potwierdzają również wyniki subiektywnej oceny sprawności przez badanych.
3. Prowadzony program treningów nordic walking wpłynął na zmianę parametrów związanych ze stresem oksydacyjnym w grupie trenującej. W statusie antyoksydacyjnym uzyskano początkowe obniżenie się jego średniego stężenia, a tuż po zakończeniu treningów wzrost do stężenia powyżej wartości początkowych. Stężenie MDA spadło istotnie statystycznie w grupie badanej już po 3 tygodniach treningów, spadek ten utrzymywał się w kolejnych punktach czasowych. Aktywności enzymów antyoksydacyjnych wzrosły po 6 tygodniach treningów, dla CAT wzrost w grupie trenującej był istotny statystycznie. Stężenie kwasu moczowego po 6 tygodniach treningów obniżyło się nieistotnie statystycznie. Jednocześnie, w grupie kontrolnej nie wykazano zmian istotnych statystycznie.
4. 6-tygodniowy program treningów wpłynął na zmianę poziomów badanych wskaźników stanu zapalnego. Stężenie IL-6 wśród wszystkich chorych uległo obniżeniu w porównaniu między pobraniem w 3-cim i 9-tym tygodniu badań, jednakże to w grupie trenującej wykazano istotną zmianę w czasie – wzrost po 3 tygodniach treningów w stosunku do poziomu bazowego i obniżenie

po 9 tygodniach (3 tygodnie po zakończeniu treningów) w stosunku do poziomu po 3 tygodniach od rozpoczęcia treningów. Stężenie TNF-alfa obniżyło się po 3 tygodniach treningów, następnie po 6 tygodniach i lekko wzrosło 3 tygodnie po ich zakończeniu (po 9 tygodniach). Stężenie CRP nie uległo u badanych znacznej zmianie.

5. Zastosowany cykl treningów wpłynął na parametry morfologii krwi obwodowej. U chorych trenujących nastąpił istotny wzrost liczby białych krwinek, w tym neutrofilii. Nie zaobserwowano natomiast znacznego wpływu udziału w treningach na parametry czerwonych krwinek i płytek.

Zastosowany trening wpłynął na obniżenie stężeń immunoglobulin klas IgA, IgG i IgM w surowicy, w tym dla IgG zmiany były istotne statystycznie.

Zastosowany trening wpłynął na obniżenie stężeń wolnych łańcuchów κ we krwi oraz stosunku κ/λ , dla stężeń łańcuchów λ , beta-2-mikroglobuliny i białka monoklonalnego nie zaobserwowano natomiast istotnych zmian.

Zastosowany trening spowodował istotne statystycznie podwyższenie poziomu białka i albumin we krwi.

Stężenie 25(OH)D₃ wzrosło istotnie statystycznie u wszystkich chorych z grupy trenującej, podczas gdy w kontrolnej wzrost był nieznaczny. Chorzy z wyższym wyjściowym stężeniem 25(OH)D₃ wskazali na poprawę objawów polineuropatii obwodowej, podczas gdy u chorych wskazujących na brak poprawy stężenie tej witaminy było istotnie statystycznie niższe.

6. Spośród parametrów diagnostycznych sarkopenii, zastosowany trening wpłynął na siłę mięśniową i sprawność fizyczną, jednak u żadnego z badanych nie zaobserwowano pełnoobjawowej sarkopenii. Zastosowany bodziec treningowy był za słaby lub dostarczany był przez zbyt krótki okres, aby wpłynąć na zmianę masy mięśni badanych. Zastosowany trening wpłynął natomiast korzystnie na badane parametry związane z zespołem słabości.

7. Piśmiennictwo

1. Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L et al. (2020) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. doi: 10.1016/j.achaem.2017.05.003
2. Rajkumar SV (2020) Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 95 (5): 548–567. doi: 10.1002/ajh.25791.
3. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Didkowska J (2018) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Krajowy rejestr nowotworów
4. Jurczyszyn A, Suska A (2020) Multiple Myeloma. In: *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*. Elsevier. pp 461–478.
5. Hansford BG, Silbermann R (2018) Advanced imaging of multiple myeloma bone disease. *Frontiers in Endocrinology* 9 (AUG): 1–8. doi: 10.3389/fendo.2018.00436.
6. Jurczyszyn A, Gdula-Argasińska J, Kosmaczewska A, Skotnicki AB (2015) Rola mikrośrodowiska szpiku kostnego w patogenezie szpiczaka plazmocytoowego. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* 69 521–533. doi: 10.5604/17322693.1150216.
7. Silbermann R, Roodman GD (2013) Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. *Journal of Bone Oncology* 2 (2): 59–69. doi: 10.1016/j.jbo.2013.04.001.
8. Giuliani N, Colla S, Morandi F et al. (2005) Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood* 106 (7): 2472–2483. doi: 10.1182/blood-2004-12-4986.
9. Edwards CM, Edwards JR, Lwin ST et al. (2008) Increasing wnt signaling in the bone marrow microenvironment inhibits the development of myeloma bone disease and reduces tumor burden in bone in vivo. *Blood* 111 (5): 2833–2842. doi: 10.1182/blood-2007-03-077685.
10. Heider U, Kaiser M, Mieth M et al. (2009) Serum concentrations of DKK-1 decrease in patients with multiple myeloma responding to anti-myeloma treatment. *European Journal of Haematology* 82 (1): 31–38. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01164.x.
11. Saad F, Lipton A, Cook R et al. (2007) Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 110 (8): 1860–1867. doi: 10.1002/cncr.22991.
12. Hussein MA, Vrionis FD, Allison R et al. (2008) The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 22 (8): 1479–1484. doi: 10.1038/leu.2008.127.
13. Bilińska M, Usnarska-Zubkiewicz L, Dmoszyńska A (2008) Polineuropatia wywołana talidomidem i bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego, możliwości leczenia bólu neuropatycznego. *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej. Wspolczesna Onkologia* 12 (10): 441–446.
14. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV (2017) Monoclonal Gammopathy Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings* 92 (5): 838–850. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.02.003.Monoclonal.
15. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ (2001) Clinical Spectrum of Chronic Acquired Demyelinating Polyneuropathies. *Muscle & Nerve* 24 (3): 311–324.
16. Lakshman A, Modi M, Prakash G et al. (2016) Predictive Value of Glycated Hemoglobin and Body Mass Index for Pretreatment Neuropathy in Patients with Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 16 (2): 89–95. doi: 10.1016/j.clml.2015.10.005.
17. Wang J, Udd KA, Vidisheva A et al. (2016) Low serum vitamin D occurs commonly among multiple myeloma patients treated with bortezomib and/or thalidomide and is associated with

- severe neuropathy. *Supportive Care in Cancer* 24 (7): 3105–3110. doi: 10.1007/s00520-016-3126-1.
18. Tan BL, Norhaizan ME, Liew WPP, Rahman HS (2018) Antioxidant and oxidative stress: A mutual interplay in age-related diseases. *Frontiers in Pharmacology* 9 (OCT): 1–28. doi: 10.3389/fphar.2018.01162.
 19. Ighodaro OM, Akinloye OA (2018) First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine* 54 (4): 287–293. doi: 10.1016/j.ajme.2017.09.001.
 20. Yang H, Villani RM, Wang H et al. (2018) The role of cellular reactive oxygen species in cancer chemotherapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 37 (1): 1–10. doi: 10.1186/s13046-018-0909-x.
 21. Kumari A, Dalal D, Kumar R (2018) Effect of Exercise in Biochemical Parameters in Athletes. 5 (March): 101–105.
 22. Kumari S, Badana AK, Murali Mohan G et al. (2018) Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. *Biomarker Insights*. doi: 10.1177/1177271918755391
 23. Pandey KB, Rizvi SI (2010) Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 3 (1): 2–12. doi: 10.4161/oxim.3.1.10476.
 24. Michalak A, Krzeszowiak J, Markiewicz-Górka I (2014) Starzenie sie organizmu a stres oksydacyjny oraz zmniejszona sprawność systemów naprawczych. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* 68 1483–1491. doi: 10.5604/17322693.1132010.
 25. Liguori I, Russo G, Curcio F et al. (2018) Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging* 13 757–772. doi: 10.2147/CIA.S158513.
 26. Vertuani S, Angusti A, Manfredini S (2005) The Antioxidants and Pro-Antioxidants Network: An Overview. *Current Pharmaceutical Design* 10 (14): 1677–1694. doi: 10.2174/1381612043384655.
 27. Sharma A, Tripathi M, Satyam A, Kumar L (2009) Study of antioxidant levels in patients with multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma* 50 (5): 809–815. doi: 10.1080/10428190902802323.
 28. Sonali P, Madhusnata D (2010) Changes in anti-oxidant enzyme profile during haematological malignancy. *International Journal of Human Genetics* 10 (4): 247–250. doi: 10.1080/09723757.2010.11886113.
 29. Reuter S., Gupta S., Chaturvedi M. AB (2011) Oxidative stress, inflammation, and cancer. *Free Radic Biol Med* 49 (11): 1603–1616. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.Oxidative.
 30. Harris IS, DeNicola GM (2020) The Complex Interplay between Antioxidants and ROS in Cancer. *Trends in Cell Biology* 1–12. doi: 10.1016/j.tcb.2020.03.002.
 31. Mehdi W, Zainulabdeen J, Mehde A (2013) Investigation of the antioxidant status in multiple myeloma patients: effects of therapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 14 (6): 3663–3667. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.6.3663.
 32. Dos Santos TN, Duarte FB, Filho PAM et al. (2016) Association of oxidative stress and DNA damage with grafting time in patients with multiple myeloma and lymphoma submitted to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 62 39–43. doi: 10.1590/1806-9282.62.Supp1.39.
 33. Michaud M, Balardy L, Moulis G et al. (2013) Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *Journal of the American Medical Directors Association* 14 (12): 877–882. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.

34. Tavenier J, Leng SX (2019) Inflammatory Pathways to Anemia in the Frail Elderly. *Clinics in Geriatric Medicine* 35 (3): 339–348. doi: 10.1016/j.cger.2019.03.005.
35. Sallam N, Laher I (2016) Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016 46–54. doi: 10.1155/2016/7239639.
36. Lodh M, Goswami B, Gupta N et al. (2012) Assessment of oxidative stress and inflammatory process in patients of multiple myeloma. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 27 (4): 410–413. doi: 10.1007/s12291-012-0222-y.
37. Craver BM, El Alaoui K, Scherber RM, Fleischman AG (2018) The critical role of inflammation in the pathogenesis and progression of myeloid malignancies. *Cancers* 10 (4): 1–18. doi: 10.3390/cancers10040104.
38. Musolino C, Allegra A, Innao V et al. (2017) Inflammatory and Anti-Inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma. *Mediators of Inflammation*. doi: 10.1155/2017/1852517
39. Skórka K, Giannopoulos K (2012) Budowa i funkcje jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF-κB) oraz jego znaczenie w przewlekłej białaczce limfocytowej. *Acta Haematologica Polonica* 43 (1): 54–62. doi: 10.1016/s0001-5814(12)31005-0.
40. Strzelecki A, Ciechanowicz R, Zdrojewski Z et al. (2011) Sarkopenia wieku podeszłego. *Gerontologia Polska* 19 (3): 3–4.
41. Farshidfar F, Shulgina V, Myrie SB (2016) Nutritional supplementations and administration considerations for sarcopenia in older adults. *Nutrition and Aging* 3 (2–4): 147–170. doi: 10.3233/NUA-150057.
42. Harada H, Kai H, Shibata R et al. (2017) New diagnostic index for sarcopenia in patients with cardiovascular diseases. *PLoS ONE* 12 (5): 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0178123.
43. Krzywińska-siemaszko R, Wieczorowska-tobis K (2012) Sarkopenia – w kierunku wystandaryzowanych kryteriów Sarcopenia – towards standardized criteria. 46–49.
44. Schutz Y, Kyle UUG, Pichard C (2002) Fat-free mass index and fat mass index percentiles in caucasians aged 18-98 y. *International Journal of Obesity* 26 (7): 953–960. doi: 10.1038/sj.ijo.0802037.
45. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. (2019) Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 48 (1): 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
46. Krzywińska-Siemaszko R (2018) Sarcopenia 2018 – updated diagnostic criteria to diagnosis muscle failure. *Geriatrics* 12 227–234.
47. Saum KU, Dieffenbach AK, Jansen EHJM et al. (2015) Association between Oxidative Stress and Frailty in an Elderly German Population: Results from the ESTHER Cohort Study. *Gerontology* 61 (5): 407–415. doi: 10.1159/000380881.
48. Roshanravan B, Gamboa J, Wilund K (2017) Exercise and CKD: Skeletal Muscle Dysfunction and Practical Application of Exercise to Prevent and Treat Physical Impairments in CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 69 (6): 837–852. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.051.
49. Obi Y, Qader H, Kovesdy C, Kalantar-Zadeh K (2015) Latest Consensus and Update on Protein Energy-Wasting in Chronic Kidney Disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 18 (3): 254–262. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023.Gut-Liver.
50. Yaman H, Ünal Z (2017) The validation of the PRISMA-7 questionnaire in community-dwelling elderly people living in Antalya, Turkey. *Electronic Physician* 10 (9): 3592–3597.
51. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. (2001) Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 56

- (3): 146–157. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
52. Marzetti E, Calvani R, Tosato M et al. (2017) Physical activity and exercise as countermeasures to physical frailty and sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research* 29 (1): 35–42. doi: 10.1007/s40520-016-0705-4.
 53. Engelhardt M, Ihorst G, Duque-Afonso J et al. (2020) Structured assessment of frailty in multiple myeloma as a paradigm of individualized treatment algorithms in cancer patients at advanced age. *Haematologica* 105 (5): 1183–1188. doi: 10.3324/haematol.2019.242958.
 54. Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A (2017) Elderly patients with multiple myeloma: Towards a frailty approach? *Current Opinion in Oncology* 29 (5): 315–321. doi: 10.1097/CCO.0000000000000395.
 55. Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N et al. (2020) A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia* 34 (1): 224–233. doi: 10.1038/s41375-019-0539-0.
 56. Rosko AE, Huang Y, Benson DM et al. (2019) Use of a comprehensive frailty assessment to predict morbidity in patients with multiple myeloma undergoing transplant. *Journal of Geriatric Oncology* 10 (3): 479–485. doi: 10.1016/j.jgo.2018.05.015.
 57. Mahmoud FA, Rivera NI (2002) The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Current oncology reports* 4 (3): 250–255. doi: 10.1007/s11912-002-0023-1.
 58. Życzkowska J, Grądalski T (2010) Zespół słabości (frailty) — co powinien o nim wiedzieć onkolog? *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 6 (2): 79–84.
 59. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A et al. (2015) Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 7 (4): 17. doi: 10.4251/wjgo.v7.i4.17.
 60. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G et al. (2012) Exercise and the aging immune system. *Ageing Research Reviews* 11 (3): 404–420. doi: 10.1016/j.arr.2012.03.003.
 61. King DE, Carek P, Mainous AG, Pearson WS (2003) Inflammatory markers and exercise: Differences related to exercise type. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 35 (4): 575–581. doi: 10.1249/01.MSS.0000058440.28108.CC.
 62. Finaud J, Lac G, Filaire E (2006) Oxidative stress relationship with exercise and training. *Sports Medicine* 36 (4): 327–58.
 63. Rahal A, Kumar A, Singh V et al. (2014) Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: The interplay. *BioMed Research International*. doi: 10.1155/2014/761264
 64. Repka CP, Hayward R (2016) Oxidative stress and fitness changes in cancer patients after exercise training. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 48 (4): 607–614. doi: 10.1249/MSS.0000000000000821.
 65. Radak Z, Zhao Z, Koltai E et al. (2013) Oxygen consumption and usage during physical exercise: The balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxidants and Redox Signaling* 18 (10): 1208–1246. doi: 10.1089/ars.2011.4498.
 66. Rousseau AS, Margaritis I, Arnaud J et al. (2006) Physical activity alters antioxidant status in exercising elderly subjects. *Journal of Nutritional Biochemistry* 17 (7): 463–470. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.10.001.
 67. De Gonzalo-Calvo D, Fernández-García B, De Luxán-Delgado B et al. (2013) Chronic training increases blood oxidative damage but promotes health in elderly men. *Age* 35 (2): 407–417. doi: 10.1007/s11357-011-9358-6.
 68. Wu SH, Shu XO, Chow W-H et al. (2014) Nonexercise Physical Activity and Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Women. *Journal of Women’s Health* 23 (2): 159–167. doi: 10.1089/jwh.2013.4456.

69. Hamer M, Sabia S, Batty GD et al. (2012) Physical activity and inflammatory markers over 10 years: Follow-up in men and women from the whitehall II cohort study. *Circulation* 126 (8): 928–933. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.103879.
70. Guinan EM, Doyle SL, O’Neill L et al. (2017) Effects of a multimodal rehabilitation programme on inflammation and oxidative stress in oesophageal cancer survivors: the ReStOre feasibility study. *Supportive Care in Cancer* 25 (3): 749–756. doi: 10.1007/s00520-016-3455-0.
71. Lee JH, Jun HS (2019) Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Frontiers in Physiology* 10 (JAN): 1–9. doi: 10.3389/fphys.2019.00042.
72. Wood LJ, Nail LM, Winters KA (2009) Does Muscle-Derived Interleukin-6 Mediate Some of the Beneficial Effects of Exercise on Cancer Treatment-Related Fatigue? *Oncology Nursing Forum* 36 (5): 519–524. doi: 10.1188/09.ONF.519-524.
73. Tidball JG (2005) Inflammatory processes in muscle injury and repair. *American Journal of Physiology - Integrative and Comparative Physiology* 288 345–353. doi: 10.1152/ajpregu.00454.2004.
74. Bator A, Kasperczyk T (2000) Trening zdrowotny z elementami fizjoterapii. Akademia Wychowania Fizycznego w Krakowie. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004
75. Zuzda J, Latosiewicz R (2010) Zasady i komponenty treningu rekreacyjnego - regulacja intensywności rekreacyjnych ćwiczeń systemu Step Reebok. *Ekonomia i Zarządzanie* 2 (2): 111–126.
76. WHO (2011) Global recommendations on physical activity for health: 65 years and above. Geneva: World Health Organization 60.
77. Kocur P, Wiernicka M, Wilski M et al. (2015) Does nordic walking improves the postural control and gait parameters of women between the age 65 and 74: A randomized trial. *Journal of Physical Therapy Science* 27 (12): 3733–3737. doi: 10.1589/jpts.27.3733.
78. Tschentscher M, Niederseer D, Niebauer J (2013) Health benefits of nordic walking: A systematic review. *American Journal of Preventive Medicine* 44 (1): 76–84. doi: 10.1016/j.amepre.2012.09.043.
79. Sánchez-Lastra MA, Torres J, Martínez-Lemos I, Ayán C (2019) Nordic walking for women with breast cancer: A systematic review. *European Journal of Cancer Care* 28 (6): 1–18. doi: 10.1111/ecc.13130.
80. Fields J, Richardson A, Hopkinson J, Fenlon D (2016) Nordic Walking as an Exercise Intervention to Reduce Pain in Women With Aromatase Inhibitor–Associated Arthralgia: A Feasibility Study. *Journal of Pain and Symptom Management* 52 (4): 548–559. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.03.010.
81. Rutkowska A, Jastrzebski D, Rutkowski S et al. (2019) Exercise Training in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer During In-Hospital Chemotherapy Treatment: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 39 (2): 127–133. doi: 10.1097/HCR.0000000000000410.
82. Büntzel J, Büntzel H, Mücke R et al. (2016) Sport in the rehabilitation of patients after total laryngectomy. *Anticancer Research* 36 (6): 3191–3194.
83. Bergenthal N, Will A, Streckmann F et al. (2014) Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.CD009075.pub2.www.cochranelibrary.com
84. Paul KL (2011) Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. *Am J Phys Med Rehabil* 90 S88-94. doi: 10.1097/PHM.0b013e31820be055.
85. Cheng DS, O’Dell MW (2011) Inpatient Rehabilitation in Persons With Multiple Myeloma-Associated Fractures: An Analysis of 8 Consecutive Inpatient Admissions. *PM and R* 3 (1):

- 78–84. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.09.001.
86. Czerwińska-Ledwig O, Szaporów T, Majcher P, Jurczyszyn A (2018) Problemy rehabilitacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. *Przegląd Lekarski* 75 (3): 131–135.
 87. Heinrich M, Fisher A, Paton B et al. (2016) Lifestyle in Multiple Myeloma - a longitudinal cohort study protocol. *BMC Cancer* 16 (1): 387. doi: 10.1186/s12885-016-2407-x.
 88. Koutoukidis DA, Land J, Hackshaw A et al. (2020) Fatigue, quality of life and physical fitness following an exercise intervention in multiple myeloma survivors (MASCOT): an exploratory randomised Phase 2 trial utilising a modified Zelen design. *British Journal of Cancer* (February): 1–9. doi: 10.1038/s41416-020-0866-y.
 89. Jeevanantham D, Rajendran V, McGillis Z et al. (2020) Mobilization and Exercise Intervention for Patients With Multiple Myeloma: Clinical Practice Guidelines Endorsed by the Canadian Physiotherapy Association. *Physical Therapy*. doi: 10.1093/ptj/pzaa180
 90. Body JJ, Terpos E, Tombal B et al. (2016) Bone health in the elderly cancer patient: A SIOG position paper. *Cancer Treatment Reviews* 51 46–53. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.10.004.
 91. Crevenna R, Kainberger F, Wiltschke C et al. (2020) Cancer rehabilitation: current trends and practices within an Austrian University Hospital Center*. *Disability and Rehabilitation* 42 (1): 2–7. doi: 10.1080/09638288.2018.1514665.
 92. Keilani M, Kainberger F, Patariaia A et al. (2019) Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma. *Wiener Klinische Wochenschrift* 131 (21–22): 567–575. doi: 10.1007/s00508-019-1524-3.
 93. Sheill G, Guinan EM, Peat N, Hussey J (2018) Considerations for Exercise Prescription in Patients With Bone Metastases: A Comprehensive Narrative Review. *PM and R* 10 (8): 843–864. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.02.006.
 94. Craike M, Hose K, Livingston PM (2013) Physical activity participation and barriers for people with multiple myeloma. *Supportive Care in Cancer* 21 (4): 927–934. doi: 10.1007/s00520-012-1607-4.
 95. Craike MJ, Hose K, Courneya KS et al. (2013) Perceived benefits and barriers to exercise for recently treated patients with multiple myeloma : a qualitative study. *BMC Cancer* 13 (1): 1. doi: 10.1186/1471-2407-13-319.
 96. Shallwani S, Dalzell M-A, Sateren W, O'Brien S (2015) Exercise compliance among patients with multiple myeloma undergoing chemotherapy: a retrospective study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 23 (10): 3081–8. doi: 10.1007/s00520-015-2680-2.
 97. Jeevanantham D, Rajendran V, Tremblay L et al. (2018) Evidence-based guidelines for physiotherapy management of patients with multiple myeloma: Study protocol. *Systematic Reviews* 7 (1): 1–8. doi: 10.1186/s13643-018-0785-7.
 98. Baumann FT, Zopf EM, Nykamp E et al. (2011) Physical activity for patients undergoing an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Benefits of a moderate exercise intervention. *European Journal of Haematology* 87 (2): 148–156. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01640.x.
 99. Coleman EA, Goodwin JA, Kennedy R et al. (2012) Effects of exercise on fatigue, sleep, and performance: a randomized trial. *Oncology nursing forum* 39 (5): 468–477. doi: 10.1188/12.ONF.468-477.
 100. Groeneveldt L, Mein G, Garrod R et al. (2013) A mixed exercise training programme is feasible and improves quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors. *BMC Cancer* 13:31
 101. Coon SK, Coleman EA (2004) Exercise decisions within the context of multiple myeloma,

- transplant, and fatigue. *Cancer nursing* 27 (2): 108–118.
102. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C et al. (2010) American college of sports medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 42 (7): 1409–1426. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
 103. Craike M, Hose K, Courneya KS et al. (2017) Physical Activity Preferences for People Living with Multiple Myeloma. *Cancer Nursing* 40 (5): E1–E8. doi: 10.1097/NCC.0000000000000425.
 104. Woźniewski M (2013) Rehabilitacja chorych na nowotwory. Zalecenia PTOK odnośnie rehabilitacji chorych na nowotwory złośliwe. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_XX_Rehabilitacja_internet2014.pdf. (2013) Accessed:
 105. Haykowsky MJ, Scott JM, Hudson K, Denduluri N (2017) Lifestyle Interventions to Improve Cardiorespiratory Fitness and Reduce Breast Cancer Recurrence. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 37 57–64. doi: 10.14694/edbk_175349.
 106. Pollán M, Casla-Barrio S, Alfaro J et al. (2020) Exercise and cancer: a position statement from the Spanish Society of Medical Oncology. *Clinical and Translational Oncology* 22 (10): 1710–1729. doi: 10.1007/s12094-020-02312-y.
 107. Jones, J., Rikli R (2002) Fitness of older adults. *The Journal on Active Aging* (April): 24–30. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.054.
 108. Ratkowski W, Grabowska-Skorb P, Bzdawski M et al. (2015) Sprawność fizyczna osób w wieku emerytalnym z aglomeracji miejskiej = Fitness of retirement age with urban agglomeration. *Journal of Education, Health and Sport formerly Journal of Health Sciences* 5 (4): 2015;5(4):177–194. doi: 10.5281/zenodo.16726.
 109. Biernat E, Stupnicki R, Gajewski AK (2007) Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej (IPAQ) – wersja polska. *Wychowanie Fizyczne i Sport* 51 (1): 47–54.
 110. Nes BM, Janszky I, Wisløff U et al. (2013) Age-predicted maximal heart rate in healthy subjects: The HUNT Fitness Study. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 23 (6): 697–704. doi: 10.1111/j.1600-0838.2012.01445.x.
 111. Jarosz M (2017) Normy żywienia dla populacji Polski. Normy żywienia dla populacji Polski. doi: 10.1186/1743-0003-7-21
 112. Brończyk-Puzoń A, Koszowska A, Bieniek J (2018) Basic anthropometric measurements and derived ratios in dietary counseling: Part one. *Nursing and Public Health* 8 (3): 217–222. doi: 10.17219/pzp/92366.
 113. Aebi H (1974) Catalase. In: *Methods of Enzymatic Analysis*, Verlag Chemie/Academic Press Inc., Weinheim/NewYork, pp 673–680.
 114. Paglia DE, Valentine WN (1967) Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 70 (1): 158–169. doi: 10.5555/uri:pii:0022214367900765.
 115. Glatzle D, Vuilleumier JP, Weber F, Decker K (1974) Glutathione reductase test with whole blood, a convenient procedure for the assessment of the riboflavin status in humans. *Experientia* 30 (6): 665–667. doi: 10.1007/BF01921531.
 116. Pilch W, Tota L, Piotrowska A et al. (2018) Effects of nordic walking on oxidant and antioxidant status: Levels of calcidiol and proinflammatory cytokines in middle-aged women. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi: 10.1155/2018/6468234
 117. Hagner-Derengowska M, Kałużny K, Hagner W et al. (2015) The effect of a 10-week Nordic walking training program on the level of GH and LH in elderly women. *Climacteric* 18 (6): 835–840. doi: 10.3109/13697137.2015.1058354.

118. Kortas J, Kuchta A, Prusik K et al. (2017) Nordic walking training attenuation of oxidative stress in association with a drop in body iron stores in elderly women. *Biogerontology* 18 (4): 517–524. doi: 10.1007/s10522-017-9681-0.
119. Cebula A, Tyka AK, Pilch W et al. (2017) Effects of 6-week nordic walking training on body composition and antioxidant status for women > 55 years of age. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 30 (3): 445–454. doi: 10.13075/ijomeh.1896.00860.
120. Cebula A, Tyka AK, Tyka A et al. (2020) Physiological response and cardiorespiratory adaptation after a 6-week Nordic Walking training targeted at lipid oxidation in a group of post-menopausal women. *PLoS ONE* 15 (4): 1–16. doi: 10.1371/journal.pone.0230917.
121. Ossowski ZM, Skrobot W, Aschenbrenner P et al. (2016) Effects of short-term nordic walking training on sarcopenia-related parameters in women with low bone mass: A preliminary study. *Clinical Interventions in Aging* 11 1763–1771. doi: 10.2147/CIA.S118995.
122. Geffken DF, Cushman M, Burke GL et al. (2001) Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *American Journal of Epidemiology* 153 (3): 242–250. doi: 10.1093/aje/153.3.242.
123. Plewa M, Markiewicz A (2007) Aktywność fizyczna w profilaktyce i leczeniu otyłości. *Forum Medycyny Rodzinnej* 1 (1): 35–44.
124. Janiszewska R, Orawiec R (2015) Ocena składu ciała , otłuszczenia ogólnego i dystrybucji tkanki tłuszczowej u kobiet w procesie starzenia. *Probl Hig Epidemiol* 2 (96): 517–522.
125. Zaniewicz D, Kostka T (2004) Trening aerobowy i anaerobowy a czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Medicina Sportiva* 8 (2): 5–16.
126. Di Blasio A, Morano T, Bucci I et al. (2016) Physical exercises for breast cancer survivors: Effects of 10 weeks of training on upper limb circumferences. *Journal of Physical Therapy Science* 28 (10): 2778–2784. doi: 10.1589/jpts.28.2778.
127. Knols RH, De Bruin ED, Uebelhart D et al. (2011) Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: A randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplantation* 46 (9): 1245–1255. doi: 10.1038/bmt.2010.288.
128. Streckmann F, Kneis S, Leifert JA et al. (2014) Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Annals of Oncology* 25 (2): 493–499. doi: 10.1093/annonc/mdt568.
129. Umiastowska D, Kupczyk J (2020) Factors differentiating the level of functional fitness in polish seniors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. doi: 10.3390/ijerph17051699
130. Fiodorenko-Dumas Ź, Paprocka-Borowicz M, Małecki R (2015) Effects of physical activity on Fullerton test results in the elderly. 9 211–217.
131. Takeshima N, Islam MM, Rogers ME et al. (2013) Effects of Nordic walking compared to conventional walking and band-based resistance exercise on fitness in older adults. *Journal of Sports Science and Medicine* 12 (3): 422–430.
132. Kortas J, Ziemann E, Juszczak D et al. (2020) Iron status in elderly women impacts myostatin, adiponectin and osteocalcin levels induced by nordic walking training. *Nutrients*. doi: 10.3390/nu12041129
133. Virág A, Karóczy CK, Jakab Á et al. (2015) Short-term and long-term effects of nordic walking training on balance, functional mobility, muscle strength and aerobic endurance among Hungarian community-living older people: a feasibility study. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 55 (11): 1285–92.
134. Marchewka A, Żołądź J, Dąbrowski Z (2012) Fizjologia starzenia się. *Profilaktyka i*

- rehabilitacja. *Fizjologia starzenia się Profilaktyka i rehabilitacja* 166, 167, 180, 219, 220, 227.
135. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R (2015) Exercise and the Regulation of Immune Functions. 1st ed. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. doi: 10.1016/bs.pmbs.2015.08.001
 136. Dimitrov S, Lange T, Born J (2010) Selective Mobilization of Cytotoxic Leukocytes by Epinephrine. *The Journal of Immunology* 184 (1): 503–511. doi: 10.4049/jimmunol.0902189.
 137. Kim SD, Kim HS (2006) A series of bed exercises to improve lymphocyte count in allogeneic bone marrow transplantation patients. *European Journal of Cancer Care* 15 (5): 453–457. doi: 10.1111/j.1365-2354.2006.00668.x.
 138. Stiller K, Phillips A (2003) Safety aspects of mobilising acutely ill inpatients. *Physiotherapy Theory and Practice* 19 (4): 239–257. doi: 10.1080/09593980390246751.
 139. Dimeo FC, Tilmann MHM, Bertz H et al. (1997) Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer* 79 (9): 1717–1722. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970501)79:9<1717::AID-CNCR12>3.0.CO;2-0.
 140. Melo-Diaz LL (2017) Thrombocytopenia and Physical Activity among Older Adults: The Tenuous Line between Bleeding Prevention and Physical Functional Decline. *Open Access Journal of Gerontology & Geriatric Medicine* 1 (5): 12–14. doi: 10.19080/OAJGGM.2017.01.555571.
 141. Garai B, Chatterjee S, Mondal S et al. (2017) Effect of exercise on platelet variables: An overview. *International Journal of Physical Education, Sports and Health* 4 (3): 506–510.
 142. Dmoszyńska A, Giannopoulos K (2015) Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytoje. *Wydawnictwo Czelej*.
 143. Park SM, Kwak YS, Ji JG (2015) The effects of combined exercise on health-related fitness, endotoxin, and immune function of postmenopausal women with abdominal obesity. *Journal of Immunology Research*. doi: 10.1155/2015/830567
 144. Lee JI (2006) Effects of walking exercise intensities on fatigue, serum lipids and immune function among middle-aged women. *Taehan Kanho Hakhoe chi* 36 (1): 94–102. doi: 10.4040/jkan.2006.36.1.94.
 145. Boullosa DA, Abreu L, Tonello L et al. (2013) Exercise is medicine: Case report of a woman with smoldering multiple myeloma. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 45 (7): 1223–1228. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182880359.
 146. Campbell JP, Eijsvogels TMH, Wang Y et al. (2016) Assessment of serum free light chain levels in healthy adults immediately after marathon running. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 54 (3): 459–465. doi: 10.1515/cclm-2015-0431.
 147. Heaney JLJ, Phillips AC, Drayson MT, Campbell JP (2016) Serum free light chains are reduced in endurance trained older adults: Evidence that exercise training may reduce basal inflammation in older adults. *Experimental Gerontology* 77 69–75. doi: 10.1016/j.exger.2016.02.011.
 148. Jacobs JFM, Eijsvogels TMH, Van Der Geest KSM et al. (2014) The impact of exercise on the variation of serum free light chains. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 52 (11): e239–e242. doi: 10.1515/cclm-2014-0352.
 149. De Veas Silva JLG, Guitarte CB, Valladares PM et al. (2016) Prognostic value of serum free light chains measurements in multiple myeloma patients. *PLoS ONE* 11 (11): 1–17. doi: 10.1371/journal.pone.0166841.
 150. Merlini G, Perfetti V, Gobbi PG et al. (1993) Acute phase proteins and prognosis in multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 83 (4): 595–601. doi: 10.1111/j.1365-

2141.1993.tb04696.x.

151. Drücke TB (2000) B2-Microglobulin and Amyloidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 15 (SUPPL. 1): 17–24. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027958.
152. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH et al. (2017) Rediscovering Beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Frontiers in Medicine*. doi: 10.3389/fmed.2017.00073
153. Kim M, Suzuki T, Kojima N et al. (2017) Association Between Serum β 2-Microglobulin Levels and Prevalent and Incident Physical Frailty in Community-Dwelling Older Women. *Journal of the American Geriatrics Society* 65 (4): e83–e88. doi: 10.1111/jgs.14733.
154. Busti C, Migliacci R, Falcinelli E, Gresele P (2009) Plasma levels of β 2-microglobulin, a biomarker of peripheral arterial disease, are not affected by maximal leg exercise in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 203 (1): 38–40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.023.
155. Nagashima K, Cline GW, Mack GW et al. (2000) Intense exercise stimulates albumin synthesis in the upright posture. *Journal of Applied Physiology* 88 (1): 41–46. doi: 10.1152/jappl.2000.88.1.41.
156. Mason RS, Sequeira VB, Gordon-Thomson C (2011) Vitamin D: The light side of sunshine. *European Journal of Clinical Nutrition* 65 (9): 986–993. doi: 10.1038/ejcn.2011.105.
157. Piotrowska AM, Czerwińska-Ledwig O, Podhorecki A, Pilch W (2019) Aktywne formy witaminy D a zdrowie. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 4 (61): 343–351.
158. Pilch W, Tyka A, Cebula A et al. (2017) Effects of a 6-week Nordic walking training on changes in 25(OH)D blood concentration in women aged over 55. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 57 (1–2): 124–129. doi: 10.23736/S0022-4707.16.05964-X.
159. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. (2000) Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 72 (3): 690–693. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
160. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW (2002) Vitamin D and Muscle Function. *Osteoporosis International* 13 187–194.
161. Majerczak J, Szkutnik Z, Duda K et al. (2008) Effect of pedalling rates and myosin heavy chain composition in the vastus lateralis muscle on the power generating capability during incremental cycling in humans. *Physiological Research* 57 (6): 1–26.
162. Sikiru L, Okoye GC (2014) Therapeutic effect of continuous exercise training program on serum creatinine concentration in men with hypertension: a randomized controlled trial. *Ghana medical journal* 48 (3): 135–142. doi: 10.4314/gmj.v48i3.3.
163. Cunningham BA, Morris G, Cheney CL et al. (1986) Effects of resistive exercise on skeletal muscle in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 10 (6): 558–563. doi: 10.1177/0148607186010006558.
164. Bacharach D, Petit M, Rundell K (1996) Relationship of blood urea nitrogen to training intensity of elite female biathlon skiers. *Journal of Strength and Conditioning Research* 10 (2): 105–108.
165. Haralambie G, Berg A (1976) Serum urea and amino nitrogen changes with exercise duration. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 36 (1): 39–48. doi: 10.1007/BF00421632.
166. Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, Galaris D (2005) Uric Acid and Oxidative Stress. *Current Pharmaceutical Design* 11 (32): 4145–4151. doi: 10.2174/138161205774913255.
167. Zima T, Špička I, Štípek S et al. (1996) Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in patients with multiple myeloma. *Neoplasma* 43 (2): 69–73.

168. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB et al. (1997) Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: Reference interval and effects of life-style factors. *Clinical Chemistry* 43 (7): 1209–1214. doi: 10.1093/clinchem/43.7.1209.
169. Radak Z, Chung HY, Koltai E et al. (2008) Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Research Reviews* 7 (1): 34–42. doi: 10.1016/j.arr.2007.04.004.
170. Tomasello B, Malfa GA, Strazzanti A et al. (2017) Effects of physical activity on systemic oxidative/DNA status in breast cancer survivors. *Oncology Letters* 13 (1): 441–448. doi: 10.3892/ol.2016.5449.
171. Fraile-Bermúdez AB, Kortajarena M, Zarrazquin I et al. (2015) Relationship between physical activity and markers of oxidative stress in independent community-living elderly individuals. *Experimental Gerontology* 70 26–31. doi: 10.1016/j.exger.2015.07.005.
172. Kozakiewicz M, Kornatowski M, Andrzej D et al. (2019) Relation of Moderate Physical Activity to Blood Markers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense in the Elderly. 2019
173. Yu Y, Gao Q, Xia W et al. (2018) Association between Physical Exercise and Biomarkers of Oxidative Stress among Middle-Aged and Elderly Community Residents with Essential Hypertension in China. *BioMed Research International*. doi: 10.1155/2018/4135104
174. Bachi ALL, Barros MP, Vieira RP et al. (2019) Combined Exercise Training Performed by Elderly Women Reduces Redox Indexes and Proinflammatory Cytokines Related to Atherogenesis. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2019 6469213. doi: 10.1155/2019/6469213.
175. Alghadir AH, Gabr SA, Al-Eisa ES (2016) Effects of Moderate Aerobic Exercise on Cognitive Abilities and Redox State Biomarkers in Older Adults. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi: 10.1155/2016/2545168
176. Rosloniec E, Wiecek M, Mika P (2018) The effects of nordic walking training on blood antioxidant defence in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 275 (2018): e112. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.314.
177. Sautin YY, Johnson RJ (2008) Uric acid: The oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* 27 (6–7): 608–619. doi: 10.1080/15257770802138558.
178. Beavers KM, Hsu FC, Serra MC et al. (2014) The effects of a long-term physical activity intervention on serum uric acid in older adults at risk for physical disability. *Journal of Aging and Physical Activity* 22 (1): 25–33. doi: 10.1123/JAPA.2012-0018.
179. Hellsten Y, Svensson M, Sjödin B et al. (2001) Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. *Free Radical Biology and Medicine* 31 (11): 1313–1322. doi: 10.1016/S0891-5849(01)00631-1.
180. Duan L, Li C, Yang, RY (2015) Values of Detecting the Levels of β 2-MG, TNF- α , CRP, IL-6 in the Patients with Multiple Myeloma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 23 (5): 1009–2137. doi: 10.1042/BJ20112019.
181. Jurczynsyn A, Czepiel J, Biesiada G et al. (2014) HGF, sIL-6R and TGF- β 1 play a significant role in the progression of multiple myeloma. *Journal of Cancer* 5 (7): 518–524. doi: 10.7150/jca.9266.
182. Kovacs-Benke E (2017) Monitoring Disease Status in Multiple Myeloma in View of. *Journal of Hematology & Multiple Myeloma* 2 (1): 1–3.
183. Klein B, Tarte K, Jourdan M et al. (2003) Survival and proliferation factors of normal and malignant plasma cells. *International Journal of Hematology* 78 (2): 106–113. doi: 10.1007/BF02983377.
184. Brown CO, Salem K, Wagner BA et al. (2012) Interleukin-6 counteracts therapy-induced cellular oxidative stress in multiple myeloma by up-regulating manganese superoxide

- dismutase. *Biochemical Journal* 444 (3): 515–527. doi: 10.1042/BJ20112019.
185. Alexandrakis MG, Passam FH, Sfiridaki A et al. (2003) Elevated serum concentration of hepatocyte growth factor in patients with multiple myeloma: Correlation with markers of disease activity. *American Journal of Hematology* 72 (4): 229–233. doi: 10.1002/ajh.10304.
 186. Yao X, Huang J, Zhong H et al. (2014) Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacology and Therapeutics* 141 (2): 125–129. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.004.
 187. Klein B, Bataille R (1992) Cytokine network in human multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 6 (2): 273–284.
 188. Jurczyszyn A, Gdula-Argasińska J, Kosmaczewska A, Skotnicki A (2015) Rola mikrośrodowiska szpiku kostnego w patogenezie szpiczaka plazmocytoowego. *Postepy Hig Med Dosw* 69 521–533. doi: 10.5604/17322693.1150216.
 189. Thompson M, Witzig T, Kumar S et al. (2003) Plasma levels of tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 predict progression-free survival following thalidomide therapy in patients with previously untreated multiple myeloma. *Br J Haematol* 123 (2): 305–308.
 190. Lee C, Oh JI, Park J et al. (2013) TNF α mediated IL-6 secretion is regulated by JAK/STAT pathway but not by MEK phosphorylation and AKT phosphorylation in U266 multiple myeloma cells. *BioMed Research International*. doi: 10.1155/2013/580135
 191. Bataille R, Boccadoro M, Klein B et al. (1992) C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 80 (3): 733–7.
 192. Pan SY, Morrison H (2011) Physical Activity and Hematologic Cancer Prevention. In: *Physical Activity and Cancer (Recent Results in Cancer Research)*. pp 255–274.
 193. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK et al. (2018) Elevated pre-transplant C-reactive protein identifies a high-risk subgroup in multiple myeloma patients undergoing delayed autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 53 (2): 155–161. doi: 10.1038/bmt.2017.228.
 194. Mallard J, Gagez A-L, Baudinet C et al. (2019) C-Reactive Protein Level: A Key Predictive Marker of Cachexia in Lymphoma and Myeloma Patients. *Journal of Hematology* 8 (2): 55–59. doi: 10.14740/jh536.
 195. Parsons TJ, Sartini C, Welsh P et al. (2017) Physical Activity, Sedentary Behavior, and Inflammatory and Hemostatic Markers in Men. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 49 (3): 459–465. doi: 10.1249/MSS.0000000000001113.
 196. Sabiston CM, Wrosch C, Castonguay AL, Sylvester BD (2018) Changes in physical activity behavior and C-reactive protein in breast cancer patients. *Annals of Behavioral Medicine* 52 (7): 545–551. doi: 10.1093/abm/kax010.
 197. Jones SB, Thomas GA, Hesselsweet SD et al. (2013) Effect of Exercise on Markers of Inflammation in Breast Cancer Survivors : The Yale Exercise and Survivorship Study. *Cancer Prevention Research* 6 (2): 1–16. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0278.Effect.
 198. Lima LG, Bonardi JMT, Campos GO et al. (2015) Effect of aerobic training and aerobic and resistance training on the inflammatory status of hypertensive older adults. *Aging Clinical and Experimental Research* 27 (4): 483–489. doi: 10.1007/s40520-014-0307-y.
 199. Rodriguez-Miguel P, Fernandez-Gonzalo R, Almar M et al. (2014) Role of Toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways on the inflammatory response to resistance training in elderly subjects. *Age*. doi: 10.1007/s11357-014-9734-0
 200. Santiago L, Ąngelo M, Neto LGL, Pereira GB et al. (2018) Effects of resistance training on immunoinflammatory response, TNF-alpha gene expression, and body composition in elderly women. *Journal of Aging Research*. doi: 10.1155/2018/1467025

201. Petersen AMW, Pedersen BK (2005) The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology* 98 (4): 1154–1162. doi: 10.1152/jappphysiol.00164.2004.
202. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P (2001) Muscle-derived interleukin-6: Possible biological effects. *Journal of Physiology* 536 (2): 329–337. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0329c.xd.
203. Gómez AM, Martínez C, Fiuza-Luces C et al. (2011) Exercise training and cytokines in breast cancer survivors. *International Journal of Sports Medicine* 32 (6): 461–467. doi: 10.1055/s-0031-1271697.
204. Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R et al. (2014) Yoga's impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 32 (10): 1040–1049. doi: 10.1200/JCO.2013.51.8860.
205. Sahl RE, Andersen PR, Gronbaek K et al. (2017) Repeated excessive exercise attenuates the anti-inflammatory effects of exercise in older men. *Frontiers in Physiology* 8 (JUN): 6–11. doi: 10.3389/fphys.2017.00407.
206. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM et al. (2016) SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 7 (1): 28–36. doi: 10.1002/jcsm.12048.
207. Noronha Barrére AP, Guimarães Lopes G, de Assis T et al. (2018) Identification of Sarcopenia Risk in Oncology Outpatients using the SARC-F Method. *Journal of Nutritional Health & Food Science* 6 (5): 1–5. doi: 10.15226/jnhfs.2018.001139.
208. Akin S, Mucuk S, Öztürk A et al. (2015) Muscle function-dependent sarcopenia and cut-off values of possible predictors in community-dwelling Turkish elderly: Calf circumference, midarm muscle circumference and walking speed. *European Journal of Clinical Nutrition* 69 (10): 1087–1090. doi: 10.1038/ejcn.2015.42.
209. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M et al. (2010) Body composition in patients with non-small cell lung cancer: A contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 91 (4): 1133–1137. doi: 10.3945/ajcn.2010.28608C.
210. Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N et al. (2015) Mail-Based Intervention for Sarcopenia Prevention Increased Anabolic Hormone and Skeletal Muscle Mass in Community-Dwelling Japanese Older Adults: The INE (Intervention by Nutrition and Exercise) Study. *Journal of the American Medical Directors Association* 16 (8): 654–660. doi: 10.1016/j.jamda.2015.02.017.
211. Lee HS, Park JH (2015) Effects of Nordic walking on physical functions and depression in frail people aged 70 years and above. *Journal of Physical Therapy Science* 27 (8): 2453–2456. doi: 10.1589/jpts.27.2453.

Wykaz skrótów

4HNE – trans-4-hydroksy-2-nonenal

8-OhdG – 8-hydroksy-2’deoksyguanozyna

ADS (ang. *antioxidant defense system*) – antyoksydacyjny układ ochronny

ACSM (ang. *American College of Sports Medicine*)

API (ang. *alpha-1-proteinase inhibitor*) – inhibitor alfa-1-proteinazy

ASM (ang. *appendicular skeletal muscles*) – masa mięśni szkieletowych kończyn

ASMI (ang. *appendicular skeletal muscles index*) – indeks mięśni szkieletowych kończyn

auto-HSCT (ang. *auto-hematopoietic stem cell transplantation*) – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych

B2M – beta2-mikroglobulina

BASO (ang. *basophils*) – bazofile

b-FGF (ang. *basic fibroblast growth factor*) – czynnik wzrostu fibroblastów

BIA (ang. *bioelectrical impedance analysis*) – analiza bioimpedancji bioelektrycznej/analiza bioimpedancyjna

BMI (ang. *body mass indeks*) – wskaźnik masy ciała

CAT (ang. *catalase*) – katalaza

CIPN (ang. *chemotherapy induced polyneuropathy*) – polineuropatia obwodowa indukowana chemioterapią

CRAB – zestaw kryteriów diagnostycznych szpiczaka plazmocytozowego (C – ang. *calcium*, R – ang. *renal insufficiency*, A – ang. *anemia*, B – ang. *bone lesions*)

CRP (ang. *C-reactive protein*) – białko C-reaktywne

CSHA (ang. *Canadian Study of Health and Aging*)

DEXA, DXA (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*) – absorpcjometria dwóch wiązek promieni rentgenowskich

DNA (ang. *deoxyribonucleic acid*) – kwas deoksyrybonukleinowy

ECLIA (ang. *electrochemiluminescence*) – elektrochemiluminescencja

ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – skala sprawności według

EDTA (ang. *ethylenediaminetetraacetic acid*) – kwas wersenowy

EC (ang. *enzyme class*) – klasa enzymów

eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*) – test immunoenzymatyczny

EO (ang. *eosinophils*) – eozynofile

EWGSOP (ang. *European Working Group on Sarcopenia in Older People*) – Europejska Grupa Robocza ds. Sarkopenii

FFM (ang. *fat-free mass*) – beztłuszczowa masa ciała

FFMI (ang. *fat free mass index*) – wskaźnik beztłuszczowej masy ciała

FM (ang. *fat mass*) – masa tłuszczu

FMI (ang. *fat mass index*) – wskaźnik tłuszczowej masy ciała

GK – grupa kontrolna

GPx (ang. *glutathione peroxidase*) – peroksydaza glutationowa

GR (ang. *glutathione reductase*) – reduktaza glutationowa

GSH (ang. *reduced glutathione*) – zredukowany glutation

GSSG (ang. *oxidized glutathione*) – utleniony glutation

Hb (ang. *hemoglobin*) – hemoglobina

Hct (ang. *hematocrit*) – hematokryt

HDT (ang. *high dose chemotherapy*) – wysokodawkowa chemioterapia

HGF (ang. *hepatocyte growth factor*) – czynnik wzrostu hepatocytów

HLA (ang. *human leukocyte antigens*) – ludzkie antygeny leukocytarne

HR (ang. *heart rate*) – częstość skurczów serca

HRmax (ang. *maximum heart rate*) – tętno maksymalne

Ig – immunoglobuliny

IG (ang. *immature granulocytes*) – niedojrzałe granulocyty

IGF-1 (ang. *insulin-like growth factor*) – insulinopodobny czynnik wzrostu

IL (ang. *interleukin*) – interleukina

IL-6R/sIL-6R (ang. *IL-6 receptor/IL-6 soluble receptor*) – receptor interleukiny 6/rozpuszczalny receptor IL-6

ImAnOX – całkowita pojemność antyoksydacyjna osocza

INT – chlorek 2-(4-jodofenylo)-3-(4-nitrofenylo)-5-fenylo-2H-tetrazolowy

IPAQ (ang. *international Physical Activity Questionnaire*) – Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej

LYMPH (ang. *lymphocytes*) – limfocyty

MAFA (ang. *mid-arm fat area*) – powierzchnia przekroju tkanki tłuszczowej ramienia

MAMA (ang. *mid-arm muscle area*) – powierzchnia przekroju mięśni ramienia

MAMC (ang. *mid-arm muscle circumference*) – obwód mięśni ramienia

MDA (ang. *malonyl dialdehyde*) – malonyldialdehyd

MGUS (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) – gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu

MM (ang. *multiple myeloma*) – szpiczak mnogi (plazmocytowy)

MMP (ang. *matrix metalloproteinases*) – metaloproteinazy

MONO (ang. *monocytes*) – monocyty

NEUT (ang. *neutrophils*) – neutrofile

NW – Nordic walking

NYHA (ang. *New York Heart Association*) – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

OD (ang. *optical density*) – gęstość optyczna

PAL (ang. *physical activity level*) – poziom aktywności fizycznej

PLT (ang. *platelets*) – płytki krwi

PRISMA – kwestionariusz do oceny ryzyka wystąpienia *frailty*

RANK/RANKL (ang. *receptor activator of nuclear factor κ B/receptor activator of nuclear factor κ B ligand*) – aktywator receptora κ B /ligand aktywatora receptora κ B

RBC (ang. *red blood cells*) – erytrocyty

RFT, ROS – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*)

SARC-F – kwestionariusz do oceny ryzyka wystąpienia sarkopenii

SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe

SI (ang. *sarcopenic index*) – indeks sarkopeniczny

SLiM – rozszerzenie zestawu kryteriów diagnostycznych szpiczaka plazmocytozowego CRAB (S – ang. *sixty*, Li – ang. *light chains*, M – ang. *magnetic resonance*)

SMI% (ang. *skeletal muscles index*) – indeks mięśni szkieletowych

SMM (ang. *smoldering myeloma*) – szpiczak tłący się

SOD (ang. *superoxide dysmutase*) – dysmutaza ponadtlenkowa

TAC (ang. *total antioxidative capacity*) – całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza

TBARS (ang. *thiobarbituric acid reactive substances*) – związki reagujące z kwasem tiobrabiurowym

TNF (ang. *tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworu

UV (ang. *ultraviolet light*) – światło ultrafioletowe

VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu

WBC (ang. *white blood cells*) – leukocyty

WHO (ang. *World Health Organisation*) – Światowa Organizacja Zdrowia

WHR (ang. *waist-hips ratio*) – współczynnik talia-biodra

WHtR (ang. *waist-height ratio*) – współczynnik talia-wysokość ciała

Wykaz rycin

Rysunek 1 Nakładanie się wieku i obecności choroby nowotworowej a pogorszenie funkcjonowania w szpiczaku plazmocytowym	24
Rysunek 2 Diagram przepływu pacjentów	30
Rysunek 3 Schemat planu badań	33
Rysunek 4 Zmiany parametrów stresu oksydacyjnego w surowicy u chorych z obu grup w trakcie trwania projektu (NW - grupa trenująca, GK - grupa kontrolna)	62
Rysunek 5 Zmiany stężeń cytokin prozapalnych chorych z obu grup w trakcie trwania projektu	65
Rysunek 6 Zmiany stężeń adiponektyny i kwasu sjalowego u chorych z obu grup w trakcie trwania projektu	70

Wykaz tabel

<i>Tabela 1 Schemat pobrań krwi uczestników projektu.</i>	36
Tabela 2 Charakterystyka osób biorących udział w badaniach jako grupa trenująca (NW) i kontrolna (GK)	44
Tabela 3 Zmiany wartości parametrów składu ciała u obu grup	45
Tabela 4 Zmiany wartości obwodów u chorych z obu grup przed przystąpieniem do udziału w badaniach i po 6 tygodniach	46
Tabela 5 Zmiany grubości fałdów skórno-tłuszczowych u obu grup.....	47
Tabela 6 Zmiany średniego poziomu aktywności fizycznej mierzonej za pomocą kwestionariusza IPAQ (wersja skrócona).....	48
Tabela 7 Zawartość wybranych składników pokarmowych w diecie pacjentów obu grup biorących udział w badaniach	49
Tabela 8 Zmiany wyników testu Fullertona w obu grupach pacjentów biorących udział w badaniach.....	51
Tabela 9 Subiektywna ocena ruchomości kończyn górnych, dolnych oraz stabilności chodu w wyniku udziału w 6-tygodniowym programie treningów nordic walking u pacjentów z grupy badanej (n=15).....	53
Tabela 10 Zmiany średnich wartości wskaźników białokrwinkowych u chorych z obu grup biorących udział w badaniach	55
Tabela 11 Zmiany średnich wartości wskaźników czerwokrwinkowych u chorych z obu grup biorących udział w badaniach	56
Tabela 12 Zmiany średnich wartości wskaźników płytkowych u chorych z obu grup biorących udział w badaniach	57
Tabela 13 Zmiany średnich wartości parametrów aktywności choroby u chorych z obu grup biorących udział w badaniach	58
Tabela 14 Zmiany w biochemicznych parametrach funkcji nerek u obu grup chorych biorących udział w badaniach	59
Tabela 15 Zmiany średnich wartości stężeń wskaźników związanych ze stanem odżywienia, stanem zapalnym, uszkodzeniem mięśni oraz metabolizmem kostnym	60

Tabela 16 Zmiany stężeń parametrów stresu oksydacyjnego w surowicy u chorych z obu grup biorących udział w badaniach	62
Tabela 17 Zmiany aktywności enzymów antyoksydacyjnych w krwinkach czerwonych u pacjentów obu grup biorących udział w badaniach.....	63
Tabela 18 Zmiany stężeń cytokin prozapalnych u chorych z obu grup biorących udział w badaniach.....	65
Tabela 19 Zmiany wartości wybranych wskaźników antropometrycznych u pacjentów z obu grup biorących udział w badaniach	66
Tabela 20 Zmiany wartości wybranych wskaźników antropometrycznych związanych z zawartością tkanki mięśniowej i tłuszczowej w prawym ramieniu u pacjentów z obu grup biorących udział w badaniach	67
Tabela 21 Zmiany wartości wskaźników związanych z zespołem słabości i sarkopenii na podstawie kwestionariuszy	68
Tabela 22 Zmiany wartości indeksu sarkopenicznego (SI) oraz stężeń wskaźników biochemicznych z nim związanych	70

Aneks

Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej (IPAQ)

Pytania będą dotyczyły czynności związanych z **aktywnością fizyczną w ciągu ostatnich 7 dni**, tzn. od (podać dzień tygodnia) do wczoraj.

Na ile ostatnie 7 dni były typowe, biorąc pod uwagę normalnie wykonywane czynności.

Czy w ciągu ostatnich 7 dni, tzn. od (podać dzień tygodnia) do wczoraj:

- a) przez cały czas lub część czasu przebywał P. w szpitalu.....Tak Nie
- b) przez cały czas lub część czasu był P. chory.....Tak Nie
- c) przez cały czas lub część czasu odbywał P zajęcia rehabilitacyjne..... Tak Nie
- d) przez cały czas lub część czasu przebywał P na urlopie..... Tak Nie
- e) jest P. w okresie rekonwalescencji po przebytej chorobie.....Tak Nie
- f) (tylko dla kobiet) Czy jest P. w ciąży?.....Tak Nie

Proszę teraz pomyśleć o **wszystkich czynnościach wykonywanych w ciągu ostatnich 7 dni** w domu i w jego otoczeniu, w pracy zawodowej, związanych z przemieszczaniem się z miejsca na miejsce, np. drodze do pracy i z pracy, robieniu zakupów. Proszę także uwzględnić czynności wykonywane w czasie wolnym, tj. spacer, rekreacja, praca na działce, ćwiczenia fizyczne oraz sport. Najpierw zapytam P. o czynności wymagające dużego wysiłku fizycznego, następnie o czynności wymagające umiarkowanego, średniego wysiłku, a na koniec o spacer i inne czynności związane z chodzeniem oraz siedzeniem.

Na początek proszę przypomnieć sobie wszystkie czynności wymagające **intensywnego wysiłku fizycznego**, wykonywane w ciągu **ostatnich 7 dni**.

Intensywny wysiłek fizyczny wywołuje bardzo szybkie oddychanie i bardzo szybkie bicie serca.

Intensywnego wysiłku fizycznego wymaga np. dźwiganie ciężkich przedmiotów, kopanie ziemi, aerobik, szybki bieg, szybka jazda rowe-rem. Interesują nas tylko czynności, które trwały co najmniej 10min. bez przerwy.

1. Czy w ciągu ostatnich 7 dni wykonywał/a P. czynności wymagające intensywnego wysiłku fizycznego?

- a) Tak – przez ile dni w ciągu ostatniego tygodnia? dni
- b) Nie (przejsć do pyt. 3)
- c) Nie wiem/Nie jestem pewien(a) (przejsć do pyt. 3)

2. Przeciętnie, ile czasu wykonywał/a P. czynności wymagające intensywnego wysiłku fizycznego w ciągu takiego dnia?

- a) minut dziennie
- b) Nie wiem/Nie jestem pewien(a)

A teraz proszę przypomnieć sobie wszystkie czynności wymagające **umiarkowanego (średniego) wysiłku fizycznego** wykonywane w ciągu **ostatnich 7 dni**.

Umiarkowany wysiłek fizyczny prowadzi do trochę szybszego oddychania i trochę szybszego bicia serca.

Umiarkowanego wysiłku fizycznego wymaga np. noszenie lżejszych ciężarów, jazda rowerem w normalnym tempie, gra w siatkówkę lub bardzo szybki marsz. Proszę jednak nie brać pod uwagę chodzenia. Chodzi znowu tylko czynności, które trwały co najmniej 10 minut bez przerwy.

3. Czy w ciągu ostatnich 7 dni wykonywał/a P. czynności wymagające umiarkowanego, średniego wysiłku fizycznego?

- a) Tak – przez ile dni w ciągu ostatniego tygodnia? dni
- b) Nie (przejdź do pyt. 5)
- c) Nie wiem/Nie jestem pewien(a) (przejdź do pyt. 5)

4. Przeciętnie, ile czasu wykonywał/a P. czynności wymagające umiarkowanego wysiłku fizycznego w ciągu takiego dnia?

- a) minut dziennie
- b) Nie wiem/Nie jestem pewien(a)

Teraz proszę przypomnieć sobie, ile czasu zajęło Panu/Pani **chodzenie** w ciągu **ostatnich 7 dni**. Interesuje nas chodzenie związane z pracą, chodzenie ulicą, np. po zakupy, do pracy, a także o spacerów.

Chodzi znowu o chodzenie, które trwało co najmniej 10 minut bez przerwy.

5. Czy w ciągu ostatnich 7 dni chodził/a P. co najmniej 10 min. bez przerwy?

- a) Tak – przez ile dni w ciągu ostatniego tygodnia? dni
- b) Nie (przejdź do pyt. 7)
- c) Nie wiem/Nie jestem pewien(a) (przejdź do pyt. 7)

6. Przeciętnie, ile czasu poświęcał/a P. na chodzenie lub spacerów w ciągu takiego dnia?

- c) minut dziennie
- d) Nie wiem/Nie jestem pewien(a)

Ile czasu w ostatnim tygodniu spędzał Pan/Pani **siedząc**? Tym razem proszę uwzględnić **tylko dni powszednie**, tzn. pro-szę pominąć sobotę i niedzielę. Chodzi np. o siedzenie przy biurku, siedzenie podczas odwiedzin u znajomych, podczas czytania, a także siedzenie lub leżenie podczas oglądania telewizji. Proszę uwzględnić czas spędzony na siedzeniu w do-mu, w pracy, w szkole, w pojazdach i w innych miejscach.

7. Biorąc pod uwagę dni powszednie w ciągu ostatniego tygodnia, ile zazwyczaj czasu w ciągu dnia spędzał/a P. siedząc?

- a) minut dziennie
- b) Nie wiem/Nie jestem pewien(a)

Kwestionariusz SARC-F

(Źródło: Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(8):531-42, Krzywińska-Siemaszko R. Sarcopenia 2018 – updated diagnostic criteria to diagnosis muscle failure. Geriatria. 2018; 12:227-234)

Proszę o zaznaczenie krzyżykiem prawidłowej odpowiedzi:

		Nie sprawia mi żadnych trudności	Odczuwam pewne trudności	Odczuwam duże trudności
1.	Jak dużą trudność sprawia Panu/Pani podnoszenie i przenoszenie ciężaru około 5 kg?			
2.	Jak dużą trudność sprawia Panu/Pani przejście przez pokój?			
3.	Jak dużą trudność sprawia Panu/Pani przemieszczanie się z krzesła lub z łóżka?			
4.	Jaką ma Pan/Pani trudność z wejściem po 10 schodach?			
		W ogóle nie upadłem/am	Od 1-3 upadków	Przynajmniej 4 upadki
5.	Ile razy zdarzyło się Panu/Pani upaść w ciągu ubiegłego roku?			

Czy cierpi Pan/Pani na polineuropatię: **TAK / NIE**

Kwestionariusz PRISMA-7

(Źródło: Raïche M, Hébert R, Dubois M-F. PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. Archives of gerontology and geriatrics. 2008;47(1):9–18.)

		TAK	NIE
1.	Czy ma Pan/Pani 85 lat i więcej?		
2.	Płeć: męczyzna		
3.	Czy ma Pan/Pani jakieś problemy zdrowotne, które ograniczają codzienną aktywność?		
4.	Czy potrzebuje Pan/Pani kogoś do pomocy w codziennych czynnościach?		
5.	Czy ma Pan/Pani jakieś problemy zdrowotne, które wymagają pozostawania w domu?		
6.	Jeśli potrzebuje Pan/Pani pomocy, czy Pan/Pani liczy na pomoc kogoś bliskiego?		
7.	Czy Pan/Pani regularnie używa kuli, laski, balkonika/chodzika albo wózka, żeby się przemieszczać?		

Ankieta satysfakcji

Szanowni Państwo, chcielibyśmy podziękować za udział w 6-tygodniowym cyklu treningów Nordic walking dla Pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym oraz prosić o wypełnienie ankiety.

Imię i nazwisko:.....

1. Jakie **problemy związane z układem mięśniowo-szkieletowym** miał(a) Pan(i) przed rozpoczęciem udziału w cyklu treningów marszowych z kijami?
 - a) **Bóle mięśniowe** (okolica ciała:)
 - b) **Bóle kostne** (okolica ciała:)
 - c) **Bóle stawów** (okolica ciała:)
 - d) **Inne dolegliwości:**
2. Czy nasilenie tych dolegliwości zmieniło się? (Proszę wpisać, których problemów dotyczy zmiana)
 - a) Znaczna poprawa:
 - b) Lekka poprawa:
 - c) Brak poprawy:
 - d) Lekkie pogorszenie:
 - e) Znaczne pogorszenie:
3. Czy zmieniła się **ruchomość barków?**
 - a) Znaczna poprawa
 - b) Lekka poprawa
 - c) Brak poprawy
 - d) Lekkie pogorszenie
 - e) Znaczne pogorszenie
4. Czy zmieniła się **ruchomość kończyn dolnych?**
 - a) Znaczna poprawa
 - b) Lekka poprawa
 - c) Brak poprawy
 - d) Lekkie pogorszenie
 - e) Znaczne pogorszenie
5. Czy zmieniła się **stabilność chodu?**
 - a) Znaczna poprawa
 - b) Lekka poprawa
 - c) Brak poprawy
 - d) Lekkie pogorszenie
 - e) Znaczne pogorszenie
6. Czy przed rozpoczęciem cyklu treningów miał(a) Pan(i) objawy **polineuropatii?**
TAK/NIE

Jeśli tak, to jakie i w jakiej okolicy ciała?

Czy zmieniły się objawy związane z **polineuropatią?** (Jeśli tak, to które?)

- a) Znaczna poprawa:
- b) Lekka poprawa:
- c) Brak poprawy:
- d) Lekkie pogorszenie:
- e) Znaczne pogorszenie:

7. Czy udział w projekcie miał wpływ na codzienne funkcjonowanie:

TAK/NIE

Jaki?.....

8. Czy pojawiły się nowe dolegliwości bólowe?

Okolica ciała:

Nasilenie:

Czas trwania (kiedy się rozpoczęły, jak długo trwały:

9. Czy zaobserwowano inne negatywne skutki udziału w treningach:

TAK/NIE

Okolica ciała:

Nasilenie:.....

Czas trwania (kiedy się rozpoczęły, jak długo trwały:

10. Proszę opisać, jak zmienił się Pani/Pana stan zdrowia/sprawność fizyczna w związku z udziałem w treningach:

.....

Treningi:

11. Co się Pani/Panu podobało najbardziej w prowadzonych treningach?

.....

12. Czy było coś, co powinniśmy zmienić?

.....

13. Inne uwagi:

Streszczenie

Temat: Wpływ treningu nordic walking na sprawność funkcjonalną oraz poziom wskaźników stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego we krwi chorych na szpiczaka plazmocytozowego

Wstęp: Szpiczak plazmocytozowy to złośliwy nowotwór stanowiący ok. 10-15% wszystkich nowotworów hematologicznych. Choroba ta dotyka głównie osoby starsze – mediana wieku w momencie diagnozy to 69 lat. W szpiczaku dochodzi do rozrostu klonalnego nowotworowo zmienionych plazmocytozów, które produkują białko monoklonalne będące fragmentem immunoglobuliny. Objawy szpiczaka są niespecyficzne, a diagnoza opiera się na wykryciu białka monoklonalnego w surowicy lub moczu oraz potwierdzenie jego typu metodą immunofiksacji oraz spełnienia kryteriów narządowych określanych skrótem CRAB. W związku z leczeniem, jak i samą chorobą, jej powikłaniami oraz często zaawansowanym wiekiem u chorych pojawiają się znaczne dysfunkcje funkcjonalne, które mogą prowadzić do postępującego unieruchomienia. Stosowanie odpowiednio dopasowanego treningu fizycznego może przyczynić się do poprawy funkcjonowania chorego oraz poprawy parametrów krwi związanych z chorobą.

Celem pracy była ocena wpływu 6-tygodniowego programu treningów zdrowotnych z kijami (nordic walking) parametry biochemiczne krwi związane ze stresem oksydacyjnym, stanem zapalnym, nasileniem sarkopenii oraz aktywnością choroby u chorych na szpiczaka plazmocytozowego. Ponadto, oceniano zmiany w parametrach antropometrycznych, składzie ciała oraz funkcjach motorycznych.

Materiał i metody: Chorzy rekrutowani byli spośród pacjentów Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Udział w badaniach wzięło 33 chorych, a ukończyło 28, z czego 15 w grupie poddawanej treningom i 13 w kontrolnej. Przed rozpoczęciem programu treningów i tuż po ich zakończeniu u wszystkich zakwalifikowanych pacjentów wykonano następujące procedury: wywiad, test funkcjonalny Fullertona, pomiary antropometryczne oraz analiza składu ciała. U wszystkich chorych wykonano również pobrania krwi żyłnej, które powtórzono 4-krotnie: przed rozpoczęciem treningów, po 3, 6 i 9 tygodniach.

Treningi nordic walking prowadzone były 3 razy w tygodniu. Każda jednostka treningowa trwała 60 minut i składała się z 10-minutowej rozkrzewki, części głównej trwającej 45 min oraz części uspokajającej (5 min). Przy kolejnych treningach w części

głównej stopniowo wydłużano czas oraz dystans marszu z kijami z zachowaniem prawidłowej techniki – zgodnie z przyjętymi zasadami treningu zdrowotnego. Przez cały czas trwania treningu chorzy ćwiczyli w zakresie 60-70% tętna maksymalnego, więc wysiłek miał charakter umiarkowany.

Wyniki: Udział w treningach nordic walking chorych na szpiczaka nie spowodował istotnych zmian w składzie ciała oraz parametrach antropometrycznych. Wpłynął jednak znacznie poprawę parametrów sprawności funkcjonalnej (siła dolnej i górnej części ciała, wydolność aerobowa i równowaga). Prowadzony cykl treningów wpłynął korzystnie na zmiany w parametrach związanych ze stresem oksydacyjnym, zwłaszcza na obniżenie poziomu peroksydacji lipidów oraz wzrost aktywności katalazy. Spośród parametrów stanu zapalnego zaobserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia interleukiny 6 po 3 tygodniach treningów, następnie nastąpiło jego obniżenie po 6 tygodniach i spadek poniżej poziomu wyjściowego po 9. Nie zaobserwowano wpływu treningów na parametry czerwonych krwinek oraz płytkowe, nastąpił jednak istotny wzrost liczby białych krwinek, w tym neutrofilii. Wykazano istotne obniżenie się po 6 tygodniach treningów stężeń immunoglobulin, wolnych łańcuchów lekkich κ oraz stosunku κ/λ . Nie zaobserwowano istotnych zmian w przypadku pozostałych badanych parametrów choroby. U chorych trenujących wzrosły istotnie statystycznie stężenia białka i albumin we krwi. Zaobserwowane zmiany mieściły się w wartościach referencyjnych. Stężenie 25(OH)D₃ wzrosło istotnie statystycznie w wyniku udziału w treningach, a chorzy z wyższym wyjściowym stężeniem tej witaminy wykazali na poprawę objawów polneuropatii obwodowej. U chorych biorących udział w badaniach nie wykazano pełnoobjawowej sarkopenii, w wyniku treningów nastąpiło jednak obniżenie ryzyka jej wystąpienia, jak również spadło prawdopodobieństwo pojawienia się zespołu słabości.

Wnioski: Zastosowany cykl treningów nie wpłynął na zmiany parametrów somatycznych oraz składu ciała, gdyż okres ich trwania mógł być zbyt krótki lub bodziec treningowy był zbyt słaby. Korzystny wpływ zastosowanego treningu na badane parametry biochemiczne, jak również znaczna poprawa ocenianych parametrów funkcjonalnych wskazują na bezpieczeństwo i użyteczność prowadzonych zajęć nordic walking u chorych na szpiczaka plazmocytozy.

Summary

Title: Effect of Nordic walking training on functional fitness and the levels of indicators of oxidative stress and inflammation in the blood of patients with multiple myeloma

Background: Multiple myeloma is a malignant cancer which accounts for about 10-15% of all hematological malignancies. The disease mainly affects the elderly – the median age at diagnosis is 69 years. In the patient's bone marrow malignant clonal plasma cells proliferate and produce a monoclonal protein that is an immunoglobulin fragment. Symptoms of myeloma are non-specific, and the diagnosis is based on the detection of monoclonal protein in serum or urine and confirmation of its type by immunofixation and the presence of organ-specific CRAB features. Due to treatment, as well as the disease itself, its complications and often advanced age, patients develop significant functional dysfunctions, which may lead to progressive immobilization. The application of properly adjusted physical training can contribute to the improvement of the patient's functioning and blood parameters related to the disease.

The aim of the study was to evaluate the impact of a 6-week program of health training with poles (Nordic walking) on blood biochemical parameters related to oxidative stress, inflammation, sarcopenia severity and disease activity in the blood of patients with multiple myeloma. In addition, changes in anthropometric parameters, body composition and motor functions were assessed.

Material and methods: Patients were recruited from among patients of the Department of Hematology of the University Hospital in Krakow. A total of 33 patients took part in the study and 28 completed it, including 15 in the training group and 13 in the control group. Before the beginning of training program and just after its completion, the following procedures were performed in all the patients: interview, Fullerton fitness test, anthropometric measurements and body composition analysis. Venous blood collection was also performed in all patients and repeated 4 times: before the training cycle, after 3, 6 and 9 weeks. Nordic walking training sessions were conducted 3 times a week. Each training unit lasted 60 minutes and consisted of a 10-minute warm-up, a 45-minutes main part and a calming part (5 minutes). During subsequent trainings in the main part, the time and distance of the march with poles were gradually extended, while maintaining the correct technique – in accordance with the principles of health training. Throughout the training, the patients exercised within 60-70% of their maximum heart rate, so the physical effort was of moderate intensity.

Results: Participation of patients with myeloma in Nordic walking trainings did not cause significant changes in the body composition and anthropometric parameters. However, it significantly improved functional fitness parameters (upper and lower body strength, aerobic capacity, and balance). The conducted cycle of trainings had a beneficial effect on parameters related with oxidative stress, in particular on the reduction of the level of lipid peroxidation and an increase in catalase activity. Among the parameters of inflammation, a statistically significant increase in interleukin 6 concentration was observed after 3 weeks of training, then it decreased after 6 weeks and decreased below the baseline level after 9. There was no effect of training on red blood cell and platelet parameters, but there was a significant increase in the number of white blood cells, including neutrophils. The concentrations of immunoglobulins, free κ light chains and κ/λ ratio decreased significantly after 6 weeks of training. No significant changes were observed for the other disease-related parameters. Blood protein and albumin concentrations increased statistically significantly in patients from training group. Observed changes were within the reference ranges. The concentration of 25(OH)D₃ increased statistically as a result of participation in training, and patients with a higher initial concentration of this vitamin showed an improvement in the symptoms of peripheral polyneuropathy. Full-blown sarcopenia was not demonstrated in patients participating in this study, however, as a result of training, the risk of its occurrence lowered, as well as the probability of the appearance of frailty syndrome.

Conclusions: The applied training cycle did not affect the somatic parameters and body composition, as their duration could be too short or the training stimulus was too weak. The beneficial influence of the applied training on the examined biochemical parameters, as well as a significant improvement in the assessed functional parameters, indicate the safety and usefulness of Nordic walking in patients with multiple myeloma.