

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2025

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. HABIL. DOINA ECATERINA TOFOLEAN

DOCTORAND:
ANDREEA-BIANCA VRĂJITORU (CĂS. UZUN)

CONSTANȚA

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2025

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**RECUPERAREA RESPIRATORIE
CU HIPOXIE-HIPEROXIE
INTERMITENTĂ LA PACIENȚII
CU SINDROM METABOLIC**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. HABIL DOINA ECATERINA TOFOLEAN

ÎNDRUMĂTORII DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. HABIL. SIMONA CLAUDIA CAMBREA
PROF. UNIV. DR. HABIL ELENA DANTEȘ
CONF. UNIV. DR. HABIL LASZLO IRSAY

DOCTORAND:
ANDREEA-BIANCA VRĂJITORU (CĂS. UZUN)

Teza de doctorat cuprinde:

- STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII – organizat în 4 capitole
- CONTRIBUȚIA PERSONALĂ – organizată în două capitole
- 350 referințe bibliografice
- 187 figuri
- 63 tabele

NOTĂ:

- Cuprinsul din rezumat este cel original al tezei.
- Indicii bibliografici apar în ordine crescătoare, dar nu sunt numerotați consecutiv, deoarece s-a păstrat numerotarea din teza integrală.
- La finalul rezumatului este inclusă întreaga bibliografie utilizată în teză.

CUPRINS

INTRODUCERE.....	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	3
Capitolul 1. Sindromul metabolic.....	5
1.1. Prezentare generală.....	5
1.1.1. Definiția sindromului metabolic.....	5
1.1.2. Importanța studiului sindromului metabolic în raport cu sănătatea publică și statisticile la nivel global.....	6
1.2. Fiziopatologia sindromului metabolic.....	8
1.3. Factorii de risc ai sindromului metabolic.....	10
1.4. Consecințele sindromului metabolic asupra sănătății.....	12
1.4.1. Sindromul metabolic și patologiile cardio-vasculare.....	12
1.4.2. Sindromul metabolic și DZ tip 2.....	13
1.4.3. Sindromul metabolic și accidentul vascular cerebral.....	14
1.4.4. Sindromul metabolic și cancerul.....	15
1.5. Tratamentul sindromului metabolic.....	16
Capitolul 2. Obezitatea.....	18
2.1. Prezentare generală.....	18
2.1.1. Definiția obezității.....	18
2.1.2. Importanța studiului obezității în raport cu sănătatea publică și statisticile la nivel global.....	19
2.1.3. Țesutul adipos – Tipuri și funcții.....	21
2.2. Cauzele obezității.....	25
2.2.1. Factorii nemodificabili.....	26
2.2.2. Factorii modificabili.....	27
2.3 Consecințele obezității asupra sănătății.....	33
2.3.1. Obezitatea și DZ tip 2.....	34
2.3.2. Obezitatea și patologiile cardiovasculare.....	35
2.3.3. Obezitatea și sindromul ovarelor polichistice.....	35
2.3.4. Obezitatea și cancerul.....	36
2.3.5. Obezitatea și patologiile musculo-scheletale.....	36
2.4. Tratamentul obezității.....	37
Capitolul 3. Funcția pulmonară, obezitatea și sindromul metabolic.....	39
Capitolul 4. Terapia cu hipoxie-hiperoxie intermitentă.....	45
4.1. Introducere.....	45
4.2. Istoria implementării antrenamentului hipoxic.....	46
4.3. Antrenamentul hipoxic intermitent.....	47
4.4. Potențialul terapeutic al antrenamentului hipoxic intermitent.....	49
4.5. Evidențe științifice privind eficiența terapiei cu hipoxie-hiperoxie intermitentă.....	51
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	58
Capitolul 1. Studiul I – Terapia cu hipoxie-hiperoxie intermitentă la pacienții obezi.....	60

1.1. Introducere.....	60
1.2. Ipoteză de lucru/ Obiective.....	61
1.3. Material și metodă.....	61
1.3.1. Materiale necesare.....	61
1.3.2. Intervenția terapeutică.....	62
1.4. Rezultate.....	69
1.4.1. Caracteristicile loturilor.....	70
1.4.2. Parametrii studiați	83
1.4.3. Date statistice - Evoluția parametrilor studiați	105
1.4.4. Corelații parametrice și neparametrice	109
1.5. Discuții.....	120
1.6. Concluzii	131
Capitolul 2. Studiul II– Terapia cu hipoxie-hiperoxie intermitentă la pacienții cu sindrom metabolic.....	134
2.1. Introducere.....	134
2.2. Ipoteză de lucru/ Obiective.....	135
2.3. Material și metodă.....	136
2.3.1. Materiale necesare.....	136
2.3.2. Intervenția terapeutică.....	137
2.4. Rezultate.....	145
2.4.1. Caracteristicile loturilor.....	145
2.4.2. Date statistice – Evoluția parametrilor studiați	170
2.4.3. Corelații parametrice și neparametrice	226
2.5. Discuții.....	243
2.6. Concluzii	259
ORIGINALITATEA TEZEI	262
BIBLIOGRAFIE.....	263
ANEXE	284
LISTA DE PUBLICAȚII.....	291

INTRODUCERE

Sindromul metabolic reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, având o prevalență în continuă creștere și fiind strâns asociat cu dezvoltarea unor patologii importante, cum ar fi patologiiile pulmonare, cardio-vasculare, diabetul zaharat de tip 2 și hipertensiunea arterială. Conform Organizației Mondiale a Sănătății, sindromul metabolic afectează aproximativ 25% din populația adultă globală, iar impactul său asupra sănătății publice este considerabil. În România, prevalența acestuia este alarmantă, iar acest fenomen subliniază nevoia urgentă de intervenții eficiente pentru prevenirea și tratamentul acestuia.

Sindromul metabolic este asociat cu modificări pulmonare, prin intermediul proceselor inflamatorii sistemice, al disfuncției endoteliale și al efectelor mecanice ale obezității asupra funcției respiratorii.

În ciuda progreselor înregistrate în tratamentele convenționale pentru sindromul metabolic, cum ar fi modificările stilului de viață și medicamentele, mulți pacienți nu obțin rezultate satisfăcătoare în urma acestor intervenții. Astfel, terapiile inovative, cum este terapia cu hipoxie-hiperoxie intermitentă, care utilizează stimularea fiziologică a organismului pentru a promova adaptări benefice, reprezintă o abordare cu un potențial semnificativ.

În contextul inovațiilor din domeniul medical, terapia cu hipoxie-hiperoxie intermitentă este un subiect de mare actualitate, aducând împreună domenii diverse, cum ar fi medicina, fiziologia, biochimia și tehnologia medicală, iar cercetarea sa în gestionarea sindromului metabolic este deosebit de importantă. Terapia cu hipoxie-hiperoxie intermitentă reprezintă o abordare terapeutică relativ recentă, dar promițătoare, care presupune alternarea perioadelor de expunere la oxigen scăzut (hipoxie) și oxigen crescut (hiperoxie), stimulând regenerarea celulară, procesele de eritropoieză, angiogeneză și îmbunătățirea sensibilității la insulină. Aceasta poate reprezenta o strategie importantă în sindromul metabolic, prin capacitatea sa de a stimula adaptări benefice la nivel pulmonar, precum creșterea eficienței ventilatorii, îmbunătățirea oxigenării și reducerea disfuncției pulmonare asociate obezității.

Studiul acestei terapii în contextul sindromului metabolic are potențialul de a adresa o nevoie medicală semnificativă, oferind o abordare terapeutică suplimentară, cu posibilitatea de a îmbunătăți tratamentele actuale și de a contribui la scăderea prevalenței și impactului sindromului metabolic la nivel global. Această temă se aliniază cu eforturile globale de a aborda patologiiile cronice prin strategii preventive și terapii inovatoare.

Motivația personală include dorința de a contribui la dezvoltarea unor terapii personalizate ale pacienților cu sindrom metabolic. Investigarea terapiei cu hipoxie-hiperoxie intermitentă oferă oportunitatea de a ajusta tratamentele, în funcție de nevoile individuale ale pacienților.

Literatura de specialitate a fost sistematizată într-o secțiune dedicată (Partea generală), structurată în 4 capitole, în cadrul cărora au fost analizate în detaliu concepte fundamentale și teoriile care susțin demersul științific al tezei. Fiecare capitol a abordat aspecte esențiale, explicând bazele teoretice ale terapiei propuse, a patologiei abordate, a legăturii dintre patologia abordată și funcția pulmonară, precum și studiile relevante care au contribuit la dezvoltarea acestei cercetări.

Partea specială a lucrării a fost structurată în 2 capitole și a urmat structura clasică a unui studiu original, incluzând secțiunile de obiective, material și metodă, rezultate, discuții și concluzii, toate fundamentate pe principiile medicinei bazate pe dovezi.

Pe parcursul derulării studiului, am respectat legislația națională, în acord cu cea a Uniunii Europene, în vigoare, referitoare la etica cercetării, la identificarea și atribuirea drepturilor de proprietate intelectuală asupra rezultatelor și la consimțământul informat al pacienților.

Această lucrare va contribui cu siguranță la avansarea cercetării științifice privind potențialul terapeutic al terapiei cu hipoxie-hiperoxie intermitentă în tratamentul pacienților cu obezitate și sindrom metabolic. Desfășurarea cercetărilor în această direcție va facilita dezvoltarea de noi abordări terapeutice, atât pentru obezitate și sindromul metabolic, cât și pentru alte afecțiuni asociate.

Capitolul 1. Sindromul metabolic

Sindromul metabolic (SM) este un complex de anomalii metabolice, care servește ca factor de risc pentru diabetul zaharat (DZ) de tip 2 și patologiile cardiovasculare. Principalele componente caracteristice includ hiperglicemia, creșterea tensiunii arteriale, niveluri crescute de trigliceride, niveluri scăzute de lipoproteine cu densitate mare (HDL- colesterol) și obezitate (în special adipozitatea centrală) [1].

Prevalența SM variază în întreaga lume și adesea corespunde cu prevalența obezității. Există o mare variație în prevalență în funcție de vârstă, sex, etnie și criteriile utilizate pentru diagnostic. SM afectează o cincime sau mai mult din populația SUA și aproximativ un sfert din populația Europei. Asia de Sud-Est are o prevalență mai scăzută, dar se îndreaptă rapid către rate similare cu lumea vestică [6]. În România, prevalența SM la adulții cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani a fost de 38.5%, prevalența obezității a fost 31.9%, iar prevalența supraponderalității a fost 34.7% (Studiul Predatorr). De asemenea, 73.9% din populația adultă a României prezenta obezitate abdominală [12].

Opțiunile de tratament pentru pacienții cu SM includ modificarea stilului de viață și terapia medicamentoasă. Modificarea stilului de viață poate fi rezumată la modificări ale dietei, exerciții fizice și renunțare la fumat. Terapia medicamentoasă indicată pentru reducerea riscului cardiometabolic include antihipertensive, sensibilizante la insulină și agenți de scădere a colesterolului [69]. Terapia farmacologică pentru profilul lipidic și pentru hipertensiunea arterială este necesară în majoritatea cazurilor. Hipertensiunea arterială trebuie gestionată atent, cu o țintă de 130/80 mmHg [19].

Cu toate acestea, există inconsecvențe și lacune în dovezi și sunt necesare cercetări suplimentare pentru a defini cele mai adecvate terapii pentru SM [74].

Capitolul 2. Obezitatea

Obezitatea este o afecțiune complexă, multifactorială, caracterizată prin excesul de grăsime corporală, având un impact negativ asupra sănătății, prin asocierea sa cu riscul de dezvoltare a DZ, a patologiilor cardiovasculare, a hipertensiunii arteriale și a hiperlipidemiei [75,76].

IMC este folosit conform ghidurilor OMS. La adulți, OMS definește excesul de greutate ca un IMC de 25.0 până la 29.9 și obez ca un $IMC \geq 30.0$. Obezitatea este clasificată în trei

niveluri de severitate: clasa I (30.0 – 34.9 kilograme/metri pătrați - kg/m²), clasa II (35.0 – 39.9 kg/m²) și clasa III (≥ 40 kg/m²) [75,82]. Totuși există variații individuale, iar IMC-ul utilizat [79].

Obezitatea este o problemă de sănătate publică la nivel global, iar creșterea sa este alarmantă. Aceasta este considerată o epidemie, afectând unul din trei adulți și unul din șase copii în SUA. Totodată, multe țări din întreaga lume au înregistrat o dublare sau chiar triplare a prevalenței obezității în ultimele trei decenii, fenomen atribuit, cel mai probabil, urbanizării, stilului de viață sedentar și consumului crescut de alimente procesate, bogate în calorii [84,85].

Prevalența obezității a atins niveluri alarmante în Uniunea Europeană, inclusiv în România, unde există o prevalență estimată la 20-25% [87]. Prevalența raportată a supraponderalității și obezității pediatrice în România este neclară: unele studii estimează rata supraponderalității la 15-20% și rata obezității la 8.7-10.7%, cu o prevalență în creștere constantă din 1980 până în 2016 [88].

Implementarea strategiilor de management al greutateii urmărește atât prevenirea, cât și tratamentul afecțiunilor asociate obezității, având un rol esențial în îmbunătățirea sănătății generale a individului. Aceste intervenții sunt dezvoltate pentru a aborda complexitatea obezității și pentru a influența în mod pozitiv multiple aspecte ale stilului de viață, stării de sănătate și funcționării optime a organismului [99].

Tratamentul bazat pe dovezi al obezității include 5 categorii majore:

- Intervenții comportamentale;
- Nutriție;
- Activitate fizică;
- Farmacoterapie;
- Proceduri metabolice/ bariatrice [171].

Capitolul 3. Funcția pulmonară, obezitatea și sindromul metabolic

Obezitatea are efecte complexe și incomplet înțelese asupra sistemului respirator. Există tot mai multe dovezi că adipozitatea în exces are un impact negativ asupra funcției respiratorii statice și dinamice, măsurate prin volumele pulmonare și capacitatea de exercițiu, în grade diferite. Există dovezi care susțin rolul pierderii în greutate în realizarea normalizării parametrilor funcției pulmonare, dar în cazul obezității, există provocări enorme în realizarea acestui obiectiv pentru mulți subiecți [179].

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Obezitatea a fost recunoscută mult timp ca având efecte semnificative asupra funcției respiratorii. Volumele pulmonare tind să fie scăzute, în special volumul expirator de rezervă. Distribuția grăsimii, adică partea superioară versus cea inferioară a corpului, poate fi mai importantă decât IMC-ul 180].

O revizuire sistematică realizată de către L.C. Melo și colaboratorii a concluzionat faptul că persoanele obeze au demonstrat volume și capacități pulmonare reduse comparativ cu persoanele cu greutate normală. Deși investigațiile au demonstrat prezența modificărilor funcției pulmonare la populația obeză, mecanismele fiziologice care duc la o astfel de situație nu sunt încă clare [181].

Adipozitatea poate altera funcția pulmonară afectând mișcarea peretelui toracic, dimensiunea căilor respiratorii, funcția mușchilor respiratori și raportul ventilație/ perfuzie. Țesutul adipos depus în tractul respirator superior, diafragm, peretele toracic și peretele abdominal determină scăderea complianței toracice, ceea ce induce afectarea funcției de ventilație pulmonară într-un model restrictiv. În special, s-a descoperit că adipozitatea abdominală este asociată cu disfuncția respiratorie [185].

Obezitatea este dăunătoare funcției pulmonare. Cadrele medicale ar trebui să fie conștiente de efectele adverse ale acesteia asupra funcției pulmonare, iar controlul greutateii ar trebui luat în considerare în gestionarea bolilor căilor respiratorii la persoanele obeze [209]. Având în vedere prevalența largă a SM în populația generală, este necesar să se înțeleagă cum această tulburare metabolică afectează plămânul și cum se pot preveni complicațiile acesteia [186].

Capitolul 4. Terapia cu hipoxie-hiperoxie intermitentă

Un principiu nou de antrenament periodic adaptativ pe termen scurt, bazat pe varierea nivelului de oxigen de la hipoxie la hiperoxie, este fundamentat atât teoretic, cât și experimental. Adaptarea pe termen scurt la hipoxie-normoxie a produs un efect de protecție membranară în inimă și cortexul cerebral, însă a crescut sensibilitatea la oxidarea radicalilor liberi și a scăzut nivelul componentelor sistemului de apărare antioxidantă în ficat. Adaptarea la hipoxie-hiperoxie a avut un efect de stabilizare a membranei în inimă, creier și ficat, care a fost mai pronunțat comparativ cu efectul antrenamentului hipoxie-normoxie. Spre deosebire de adaptarea la hipoxie-normoxie, în cazul antrenamentului hipoxic-hiperoxic, apărarea adaptativă s-a dezvoltat încă din primele 15 zile de la începutul antrenamentului [237].

În ultimul deceniu a început să intre în practica clinică și cea sportivă o altă metodă de antrenament, terapie cu hipoxie-hiperoxie intermitentă (THHI), când perioadele de respirație cu aer atmosferic sunt înlocuite cu respirația unui amestec hiperoxid care conține 30-40% O₂. Conform unor cercetători, livrarea secvențială de stimuli hipoxici și hiperoxici (în locul celor normoxici) în timpul THHI permite amplificarea semnalului indus de SRO fără a intensifica hipoxia [238].

Combinarea hipoxiei cu perioadele de hiperoxie într-un protocol terapeutic se bazează pe principiul paradoxului hipoxic-hiperoxid, având fundament fiziologic solid. Hipoxia stimulează procesele de mitogeneză și modificări ale metabolismului mitocondrial prin inducerea HIF-1, a factorului de creștere a endoteliului vascular, a altor căi moleculare importante, precum și proliferarea celulelor stem. Stimulii hiperoxici, care implică o disponibilitate crescută de oxigen, favorizează generarea de SRO și captarea acestora, activând aceleași cascade moleculare ca și hipoxia [239].

Această terapie s-a dovedit a fi sigură și eficientă în rândul pacienților incluși în studiile efectuate. Hipoxia-hiperoxia și hipoxia-normoxia par a fi strategii promițătoare de intervenție non-farmacologică, bine tolerate de către pacienți. Prin urmare, se poate presupune că aceste terapii pot fi incluse în managementul terapeutic al diferitelor patologii [241].

Capitolul 1. Studiul I – Terapia cu hipoxie-hiperoxie intermitentă la pacienții obezi

Ipoteză de lucru/ Obiective

➤ Obiectivul principal al acestui studiu:

-Efectele THHI asupra funcției pulmonare la pacienții obezi – Acest obiectiv își propune să analizeze impactul THHI asupra funcționării sistemului respirator la pacienții obezi. Obezitatea poate influența negativ funcția pulmonară, prin creșterea riscului de apnee în somn, scăderea capacității pulmonare și modificări ale ritmului respirator. Această evaluare va ajuta la înțelegerea potențialelor beneficii ale THHI în îmbunătățirea funcției respiratorii.

➤ Obiectivele secundare ale cercetării de față includ:

-Evaluarea creșterii toleranței la efort la pacienții incluși în studiu – Obezitatea poate reduce capacitatea de efort din cauza oboselii precoce și a respirației dificile. Un obiectiv secundar important al studiului este acela de a observa dacă aplicarea THHI contribuie la îmbunătățirea

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

toleranței la efort, obiectiv care, de asemenea, se poate referi și la îmbunătățirea calității vieții prin creșterea nivelului de activitate fizică;

-Determinarea parametrilor biologici potențial modificabili în urma aplicării THHI –

Acest obiectiv se concentrează pe identificarea parametrilor biologici care pot fi influențați de THHI. Studiul va analiza modul în care THHI poate contribui la îmbunătățirea acestor parametri, care sunt esențiali în gestionarea obezității și a comorbidităților asociate;

-Influența THHI asupra patologiilor preexistente –

Obezitatea este adesea asociată cu patologii precum hipertensiunea arterială, DZ de tip 2, dislipidemia sau alte patologii cardiovasculare. Acest obiectiv își propune să investigheze modul în care THHI poate influența aceste afecțiuni. De exemplu, se va analiza dacă terapia poate contribui la îmbunătățirea controlului glicemiei sau la reducerea nivelurilor de colesterol, având astfel un impact pozitiv asupra sănătății generale.

Material și metodă

Materiale necesare

- Aparatul care utilizează THHI (CellOxy);
- Aparatul pentru realizarea spirometriilor;
- Echipamente medicale (pulsoximetru, tensiometru, cântarul Tanita RD-953);
- Dotările Sanatoriului Balnear și de Recuperare Techirghiol (SBRT): cabinete medicale, spații de tratament, echipamentele tehnice
- Foaia de observație clinică generală a pacienților;
- Anexe: Formularul de informare al pacientului (Anexa 1), consimțământul informat al pacientului (Anexa 2), chestionar obezitate (Anexa 3), chestionar pentru testul de mers de 6 minute (Anexa 4).

Intervenția terapeutică

Lucrarea de față se bazează pe studiul a două loturi de pacienți:

1. Lotul intervențional (lotul THHI) - A inclus 40 de pacienți obezi care au efectuat THHI generată de aparatul CellOxy;
2. Lotul control – A inclus 40 de pacienți obezi care nu au efectuat această terapie.

Pacienții ambelor grupuri au beneficiat de tratament complex de reabilitare medicală. În plus, cei din lotul intervențional au beneficiat și de THHI.

Eșantionul de studiu compus din cei 80 de pacienți, a fost selectat conform criteriilor de includere și excludere (Tabel I).

Tabel I – Criterii de includere și excludere

Criterii de includere	Criterii de excludere
Pacienții cu IMC ≥ 30 kg/m ²	Pacienții cu IMC < 30 kg/m ²
Pacienții eligibili pentru THHI	Pacienții ce prezintă contraindicațiile THHI (instabilitate cardiovasculară și/sau pulmonară; infecții acute sistemice; intoleranța la hipoxie; patologii decompensate; epilepsie; stimulator cardiac; neoplazii; aritmii cardiace; infuzii cu vitamina C sau administrarea unor doze mari de vitamina C (oral peste 1000 mg/zi) sau administrarea de betablocante)
Acordul pacientului privind înrolarea în studiu	Refuzul semnării consimțământului informat al pacientului
Pacienții ce urmează un tratament medicamentos optim pentru patologii asociate	Pacienții ce nu urmează un tratament medicamentos optim pentru patologii asociate
Vârsta cuprinsă între 20-80 de ani	Vârsta sub 20 de ani sau peste 80 de ani
	Contraindicațiile generale pentru efectuarea curei balneare
	Contraindicațiile generale pentru efectuarea procedurilor de fizioterapie

THHI a fost administrată utilizând dispozitivul CelloOxy, produs de către compania Physiomed [267]. Dispozitivul CelloOxy este un sistem ce implică respirația alternativă de aer hipoxic (nivel scăzut de oxigen) cu interval de aer normoxic sau hiperoxic (nivel ridicat de oxigen). În timpul terapiei pacientul a stat întins într-o poziție confortabilă, inspirând încet amestecul de aer furnizat printr-o mască [268].

Înainte de a începe terapia propriu-zisă, pacienții au efectuat două teste prelabile: testul hipoxic 1 și testul hipoxic 2, pentru a evalua tipul de rezistență și pentru a stabili parametrii optimi pentru tratament.

După stabilirea profilului individual al fiecărui pacient, care a inclus determinarea tipului de rezistență și a saturației țintă, a fost inițiată terapia propriu-zisă. Dispozitivul a calculat și planificat automat ședințele personalizate pentru fiecare pacient, pe baza datelor obținute.

După realizarea celor două teste hipoxice în prima zi de internare, începând cu ziua următoare, pacienții din grupul intervențional au fost supuși THHI, conform următorului protocol: hipoxie cu 9-16% O₂ timp de 5-7 minute, urmată de expunerea la hiperoxie ~ 35% O₂ timp de 2-5 minute, un număr de 3-5 cicluri [268].

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Pe parcursul spitalizării de 12 zile în cadrul SBRT, pacienții din grupul intervențional au beneficiat de un total de nouă sesiuni de THHI. Pe lângă IHHT, pacienții au primit zilnic tratament reabilitare medicală complex. În schimb, grupul de control a primit doar tratamentul complex de reabilitare, fără nicio IHHT, nici real, nici placebo.

Rezultate și discuții

În contextul creșterii continue a prevalenței obezității la nivel global și a impactului său multidimensional asupra sănătății publice, studiile din domeniul medical au început să acorde o atenție sporită metodelor inovatoare și noninvazive. Printre acestea, THHI reprezintă o abordare care atrage un interes științific tot mai crescut, datorită potențialului său de a influența pozitiv parametrii metabolici, inflamatori și hormonal, asociați SM și obezității [241].

În urma aplicării testului Wilcoxon Signed Ranks Test, s-au observat rezultate semnificative statistice ale îmbunătățirii indicelui HTi ($p < 0.001$). Distribuția pacienților din lotul intervențional a arătat un rezultat pozitiv al acestuia, având în vedere că 35 din cei 40 de participanți au înregistrat îmbunătățiri ale acestuia, având o valoare mai mare la externare a indicelui HTi, decât valoarea de la internare. Aceste date sugerează o reacție favorabilă la intervenția aplicată, indicând astfel eficiența tratamentului pentru majoritatea participanților.

Distribuția pacienților din lotul intervențional în funcție de existența unei valori mai mari a indicelui HTi pe parcursul internării decât valoarea de la externare a arătat că 25 din cei 40 de pacienți au înregistrat valori mai mari ale acestuia pe durata internării, în comparație cu valoarea finală de la externare. Deși majoritatea pacienților au prezentat o valoare mai mare la externare decât la internare, este important de menționat că pe parcursul internării au avut valori chiar și mai mari ale acestui indice.

Rezultatele obținute la testul de mers de 6 minute pentru grupul intervențional au arătat diferențe semnificative statistice între valorile de la internare și cele de la externare ($p < 0.001$), conform testului Wilcoxon Signed Ranks. Aceste date sugerează o creștere a toleranței fizice a pacienților, având în vedere că majoritatea au parcurs o distanță mai mare la externare decât la internare. Acest rezultat indică faptul că THHI a avut un impact pozitiv asupra capacității fizice a pacienților, contribuind la îmbunătățirea rezistenței la efort, un factor esențial în gestionarea obezității și a comorbidităților asociate. Aceste date se aliniază cu concluziile revizuirii sistematice realizate de către T. Behrendt, care a demonstrat că THHI poate duce la îmbunătățirea consumului maxim de oxigen și la creșterea toleranței la efort fizic [254].

În cadrul grupului intervențional, valorile ureei au prezentat doar o ușoară variație, fără a atinge un nivel convingător din punct de vedere statistic ($p = 0.057$). În contrast, s-a remarcat

o diminuare clară a acidului uric ($p = 0.027$), ceea ce sugerează un posibil efect terapeutic favorabil. De asemenea, creatinina a înregistrat o scădere evidentă ($p = 0.001$), aspect ce poate reflecta o ameliorare a funcției renale. Aceste date concordă cu concluziile unor studii anterioare care indică faptul că terapia prin hipoxie intermitentă poate avea un impact pozitiv asupra markerilor biochimici și asupra stării generale de sănătate a pacienților [241].

Pentru grupul de intervenție, modificările nivelurilor de glucoză din sânge pe parcursul perioadei de studiu nu au atins semnificație statistică, așa cum indică rezultatele analizei. Nu s-a observat nici o diferență notabilă între măsurătorile inițiale și cele finale ($p = 0.053$). Deși rezultatul nu a depășit pragul semnificației statistice, valoarea p este foarte apropiată de 0.05, ceea ce ar putea sugera un efect discret al THHI asupra controlului glicemic, ce merită explorat în studii viitoare sau pe un eșantion mai mare. Literatura de specialitate oferă dovezi solide privind efectele benefice ale terapiei asupra metabolismului glucozei. Studiile au arătat că aceasta poate contribui la scăderea nivelului de glucoză din sânge și la îmbunătățirea homeostaziei glucozei, atât la subiecții sănătoși, cât și la persoanele cu prediabet [254, 283].

Pentru grupul intervențional, analiza statistică realizată cu ajutorul testului Wilcoxon Signed Ranks a evidențiat prezența unor diferențe semnificative statistice între valorile colesterolului total la internare și cele de la externare ($p = 0.020$). Aceste date sugerează un impact benefic al intervenției asupra profilului lipidic al pacienților. Rezultatul acesta este susținut și de literatura de specialitate, care indică faptul că THHI poate contribui la reducerea nivelului de colesterol total, reprezentând astfel o abordare complementară eficientă în managementul dislipidemiei la pacienții cu obezitate [239, 251, 284].

Comparativ cu lotul control, rezultatele privind parametrii funcției hepatice în lotul intervențional au arătat un efect diferit al intervenției asupra enzimelor hepatice. Testul Wilcoxon Signed Ranks a indicat existența unor diferențe semnificative statistice între valorile AST la internare și cele de la externare ($p = 0.005$), sugerând o posibilă ameliorare a acestui marker hepatic în urma terapiei. În schimb, valorile ALT nu au prezentat modificări semnificative ($p = 0.640$), ceea ce a sugerat că intervenția nu a influențat în mod notabil acest parametru hepatic pe parcursul studiului. Literatura de specialitate evidențiază efectele benefice ale THHI asupra funcției hepatice, în special în contextul afecțiunilor metabolice. Studiile disponibile au demonstrat că THHI poate avea un impact pozitiv semnificativ, contribuind la reducerea gradului de steatoză hepatică și la scăderea nivelului de fibroză hepatică [284].

Analiza valorilor indicelui Tiffeneau în grupul intervențional cu ajutorul testului Wilcoxon Signed Ranks, a evidențiat diferențe semnificative statistice între momentul internării și cel al externării ($p < 0.001$), ceea ce indică o îmbunătățire notabilă a funcției pulmonare.

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Acest rezultat sugerează că THHI a avut un efect benefic asupra funcției respiratorii, aspect esențial în contextual obezității, unde funcția pulmonară este frecvent afectată. Având în vedere aceste observații, pacienții obezi ar trebui încurajați să slăbească pentru a reduce riscul de a dezvolta patologii respiratorii sau pentru a ameliora afecțiunile preexistente [285].

Concluzii

Obezitatea reprezintă una dintre cele mai răspândite probleme de sănătate publică la nivel global, fiind asociată cu multiple comorbidități metabolice, cardiovasculare și respiratorii. În acest context, identificarea unor intervenții terapeutice eficiente, sigure și accesibile capătă o importanță majoră. THHI s-a conturat tot mai mult ca o metodă promițătoare în arsenalul terapeutic destinat pacienților cu obezitate, având potențialul de a induce o serie de beneficii fiziologice cu impact clinic semnificativ.

Referitor la funcția pulmonară, indicele Tiffeneau a cunoscut o îmbunătățire semnificativă, sugerând un beneficiu respirator în rândul pacienților obezi supuși terapiei. Îmbunătățirea indicelui Tiffeneau reprezintă un rezultat valoros, mai ales în contextul obezității, unde funcția pulmonară este adesea compromisă. Din cauza greutății în exces și a limitării mecanice asupra toracelui, respirația devine mai dificilă, iar capacitatea de ventilație este mai redusă. De aceea, orice semn de ameliorare a funcției respiratorii este deosebit de important pentru acești pacienți, contribuind nu doar la confortul respirator, ci la o mai bună toleranță la efort și la o stare generală de sănătate îmbunătățită.

Creșterea distanței parcurse la testul de mers de 6 minute indică o îmbunătățire a capacității funcționale globale, a eficienței cardiovasculare și respiratorii. În cazul pacienților cu obezitate, o astfel de modificare reflectă un răspuns pozitiv la terapie și o mai bună toleranță la efortul fizic zilnic.

Creșterea valorii indicelui HTi în lotul intervențional indică o adaptare pozitivă a organismului la expunerea intermitentă la hipoxie-hiperoxie, ceea ce sugerează o capacitate crescută de răspuns la stresul hipoxic. Un HTi mai mare presupune că pacientul devine mai eficient în utilizarea oxigenului, ceea ce poate avea implicații favorabile asupra metabolismului energetic și asupra rezistenței la efort.

Scăderea valorilor acidului uric, a creatininei și a colesterolului total poate indica o ameliorare generală a stării metabolice și a sănătății sistemice. Niveleurile mai mici de acid uric sugerează o ameliorare a metabolismului purinic și o reducere a stresului oxidativ. În același timp, scăderea creatininei poate reflecta o îmbunătățire a funcției renale, posibil prin diminuarea

inflamației sistemice. Reducerea colesterolului total evidențiază o îmbunătățire a profilului lipidic, contribuind la scăderea riscului de ateroscleroză și evenimente cardiovasculare.

În ceea ce privește funcția hepatică, s-a observat o îmbunătățire a valorilor AST, sugerând o posibilă ameliorare a statusului hepatic. Deși ALT nu a prezentat o modificare semnificativă statistic, tendința descrescătoare apropiată de pragul semnificativ statistic poate indica un efect benefic, care ar putea deveni mai evident în cadrul unui studiu desfășurat pe o durată mai lungă.

Un alt element important al acestui studiu este faptul că terapia a fost bine tolerată, fără reacții adverse raportate în timpul studiului, ceea ce susține profilul său favorabil de siguranță. Acest aspect este esențial în contextul aplicării unei astfel de intervenții la scară largă, inclusiv la pacienții cu comorbidități multiple, unde tolerabilitatea terapiei este un criteriu major în decizia terapeutică.

În acest studiu, nu toate variabilele măsurate în grupul intervențional au prezentat rezultate semnificative din punct de vedere statistic. Totuși, este esențial de subliniat că, în ciuda absenței semnificației statistice, au fost observate tendințe favorabile la unii pacienți, care pot indica un răspuns pozitiv individual la THHI. Astfel de tendințe pot reflecta începutul unor procese de adaptare fiziologică, care ar putea deveni mai evidente în cadrul unor intervenții desfășurate pe durate mai lungi sau pe cohorte mai extinse. Acestea pot reprezenta o direcție care merită explorată în cercetările viitoare.

În concluzie, THHI se dovedește a fi o strategie inovatoare și eficientă, cu un profil favorabil de siguranță și eficacitate, care merită să fie inclusă în viitoarele ghiduri terapeutice dedicate obezității și a complicațiilor asociate acesteia. Având în vedere dovezile privind efectul benefic al terapiei asupra funcției pulmonare, includerea acesteia în planul terapeutic ar trebui considerată cu seriozitate în cazul pacienților cu obezitate, la care afectarea respiratorie reprezintă un risc semnificativ.

Capitolul 2. Studiul II– Terapia cu hipoxie-hiperoxie intermitentă la pacienții cu sindrom metabolic

Ipoteză de lucru/ Obiective

Prezenta lucrare își propune să analizeze modul în care THHI poate influența starea de sănătate a pacienților diagnosticați cu SM, prin observarea variațiilor în parametrii monitorizați.

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Această abordare poate oferi o perspectivă mai clară asupra potențialului terapeutic al metodei și asupra factorilor care ar putea condiționa răspunsul la tratament.

➤ Obiectivul principal al acestui studiu:

-Efectul THHI asupra funcției pulmonare la pacienții cu SM – Având în vedere că THHI implică expunerea repetată la variații controlate ale concentrației de oxigen, este important să se evalueze în ce măsură această intervenție poate influența parametrii respiratori. Studiul își propune să observe eventualele modificări ale funcției pulmonare și să determine dacă această metodă poate aduce beneficii suplimentare în gestionarea SM.

➤ Obiectivele secundare ale cercetării de față includ:

-Determinarea parametrilor respiratori ai aparatului PowerBreathe potențial modificabili în urma aplicării terapiei – Prin acest obiectiv, se urmărește evaluarea efectului THHI asupra funcției pulmonare, utilizând dispozitivul PowerBrethe, care măsoară diferiți parametri respiratori. Se dorește identificarea potențialului acestei terapii bazate pe alternarea expunerii la hipoxie și hiperoxie, în vederea îmbunătățirii eficienței și rezistenței sistemului respirator.

-Creșterea toleranței la efort la pacienții incluși în studiu – Acest obiectiv urmărește evaluarea capacității pacienților de a susține un efort fizic mai intens în urma THHI. Se vizează observarea eventualelor îmbunătățiri ale toleranței la efort, care ar putea indica o adaptare pozitivă a sistemului respirator, cardiovascular și muscular, contribuind astfel la o calitate crescută a vieții pentru pacienții cu SM.

-Determinarea profilului lipidic potențial modificabil în urma aplicării terapiei – Acest obiectiv presupune evaluarea THHI asupra nivelurilor componentelor lipidice din sânge, precum colesterolul total, LDL colesterol, HDL colesterol și trigliceride. Prin monitorizarea acestor parametri înainte și după aplicarea terapiei, se urmărește identificarea unor modificări care ar putea indica un impact favorabil asupra metabolismului lipidic al pacienților cu SM.

-Determinarea profilului glucidic potențial modificabil în urma aplicării terapiei – Acest obiectiv vizează monitorizarea valorilor glicemice ale pacienților supuși THHI, pentru a evidenția eventualele modificări care pot apărea în urma acestei intervenții. Această analiză poate oferi informații utile privind potențialul THHI de a contribui la menținerea unui echilibru glicemic la pacienții studiați.

-Determinarea compoziției corporale cu ajutorul cântarului Tanita, potențial modificabilă în urma aplicării terapiei – În cadrul studiului, se vor analiza modificările compoziției corporale prin utilizarea cântarului Tanita, care permite evaluarea unor parametri precum: grăsimea corporală, apa corporală, masa musculară, calitatea musculară, scorul muscular, masa

osoasă, grăsimea viscerală și vârsta metabolică. Scopul este acela de a observa dacă THHI determină schimbări favorabile în structura corporală, cum ar fi reducerea masei adipoase și îmbunătățirea masei musculare, indicatori relevanți în contextul SM.

Material și metodă

Materiale necesare

- Aparatul care utilizează THHI (CellOxy);
- Aparatul pentru realizarea spirometriilor;
- Aparatul pentru realizarea radiografiilor pulmonare;
- Ecograf pentru realizarea ecografiilor abdominale;
- Aparatul PowerBreathe;
- Echipamente medicale (pulsoximetru, tensiometru, cântarul Tanita RD-953);
- Dotările Sanatoriului Balnear și de Recuperare Techirghiol (SBRT): cabinete medicale, spații de tratament, echipamentele tehnice;
- Foaia de observație clinică generală a pacienților;
- Anexe: Formularul de informare al pacientului (Anexa 1), consimțământul informat al pacientului (Anexa 2), Scala de dispnee modificată a Consiliului Medical de Cercetare = Modified Medical Research Council Dyspnea Scale - mMRC (Anexa 3) , chestionar pentru testul de mers de 6 minute (Anexa 4).

Intervenția terapeutică

Această lucrare are la bază analiza comparativă a două loturi de pacienți:

1. Lotul intervențional (lotul THHI) – A inclus 39 de pacienți diagnosticați cu SM, care au efectuat THHI generată de aparatul CelloOxy;
2. Lotul control – A inclus 40 de pacienți diagnosticați cu SM, care au efectuat simulat (placebo) THHI.

Pe durata spitalizării în cadrul SBRT, pacienții au urmat zilnic tratamentul balneo-fizical-kinetic complex. Acesta a inclus THHI (real în cazul lotului intervențional și simulat pentru pacienții din lotul control), hidrokinetoterapie în bazinul cu apă din lacul Techirghiol, peloidoterapie, electroterapie, masoterapie și kinetoterapie (efectuate de către pacienții ambelor loturi).

Studiul a fost realizat pe o perioadă de 12 zile, în cadrul căreia pacienții au beneficiat de tratament 10 zile, distribuite pe 5 zile în fiecare săptămână, cu pauză în weekend. Tratamentul

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

a fost aplicat conform unui plan terapeutic prestabilit, ajustat în funcție de necesitățile individuale ale fiecărui pacient.

Selecția grupului de studiu format din 79 de pacienți, a fost realizată pe baza criteriilor de includere și excludere, respectând standardele metodologice specifice unei cercetări științifice (Tabel I).

Tabel I – Criterii de includere și excludere

Criterii de includere	Criterii de excludere
Pacienții cu diagnostic cert de SM	Pacienții care nu au diagnostic cert de SM
Pacienții eligibili pentru THHI	Pacienții ce prezintă contraindicațiile THHI (instabilitate cardiovasculară și/sau pulmonară; infecții acute sistemice; intoleranța la hipoxie; patologii decompensate; epilepsie; stimulator cardiac; neoplazii; aritmii cardiace; infuzii cu vitamina C sau administrarea unor doze mari de vitamina C (oral peste 1000 mg/zi) sau administrarea de betablocante)
Acordul pacientului privind înrolarea în studiu	Refuzul semnării consimțământului informat al pacientului
Pacienții ce urmează un tratament medicamentos optim pentru patologiile asociate	Pacienții ce nu urmează un tratament medicamentos optim pentru patologiile asociate
Vârsta cuprinsă între 20-80 de ani	Vârsta sub 20 de ani sau peste 80 de ani
	Contraindicațiile generale pentru efectuarea curei balneare
	Contraindicațiile generale pentru efectuarea procedurilor de fizioterapie
	Contraindicațiile aparatului PowerBreathe (accident vascular cerebral recent (hemoragic sau ischemic); neoplazii; demență; boli virale sau somatice acute; istoric de pneumotorax spontan; pacienții cu astm bronșic cu exacerbări frecvente; leziuni traumatice pulmonare care nu s-au vindecat complet; hipertensiunea pulmonară; bule mari pe radiografia toracică; osteoporoză marcată cu istoric de fracturi costale; timpan spart care nu s-a vindecat complet sau orice altă afecțiune a timpanului)

În cadrul acestui studiu, pacienții au beneficiat de THHI generată de dispozitivul CelloOxy, produs de compania Physiomed [267].

Pentru stabilirea parametrilor optimi de tratament și evaluarea nivelului de rezistență, pacienții au fost supuși anterior terapiei la două teste preliminare: testul hipoxic 1 și testul hipoxic 2. Pe baza profilului individual, stabilit prin tipul de rezistență și saturația țintă, a fost demarată terapia propriu-zisă. Dispozitivul a generat automat un plan personalizat de ședințe

pentru fiecare pacient, folosind datele obținute. După efectuarea celor două teste hipoxice în prima zi de internare, pacienții din lotul intervențional au început THHI în următoarea zi. Procedura a constat în 3-5 cicluri, fiecare având o fază de hipoxie (9-16% O₂, 5-7 minute) urmată de hiperoxie (~ 35% O₂, 2-5 minute) [268].

Pacienții din lotul intervențional au urmat nouă ședințe de THHI pe parcursul celor 12 zile de internare. Pacienții din lotul control au urmat terapia în aceleași condiții ca și lotul intervențional, însă aceasta a fost administrată sub formă de placebo, pacienții primind aer atmosferic pe mască, fără a beneficia efectiv de THHI, deși testele hipoxice 1 și 2 au fost realizate și pentru acești pacienți. Concomitent cu THHI (real sau placebo), pacienții au beneficiat zilnic și de tratamentul complex de reabilitare medicală.

Rezultate și discuții

În fața provocărilor tot mai evidente legate de eficiența și aderența la tratamentele convenționale pentru SM, THHI se conturează ca o opțiune terapeutică alternativă, non-invazivă și sigură. Studiile disponibile în literatura de specialitate confirmă atât profilul de siguranță, cât și eficacitatea THHI, subliniind aplicabilitatea sa practică în gestionarea unui spectru variat de afecțiuni [241].

Rezultatele testului Wilcoxon Signed Ranks privind evoluția funcției pulmonare, reflectată prin indicele Tiffeneau, au fost diferite în cele două loturi. În lotul intervențional, valorile acestui indice au înregistrat o creștere de la internare la externare, semnificativă statistic ($p < 0.001$). Acest rezultat sugerează un răspuns favorabil la THHI, prin ameliorarea funcției respiratorii. În schimb, în lotul control, indicele Tiffeneau nu a prezentat modificări semnificative, ceea ce indică faptul că terapia aplicată placebo nu a determinat nici o îmbunătățire a acestui parametru. Îmbunătățirea valorilor indicelui Tiffeneau în lotul intervențional este în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care susțin eficiența THHI în ameliorarea parametrilor respiratori. Astfel, rezultatele întăresc ideea că această metodă poate fi benefică pentru pacienții cu patologii respiratorii [330].

În lotul intervențional, unde s-a aplicat THHI, s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a rezultatelor testului de mers de 6 minute ($p < 0.001$), conform testului Wilcoxon Signed Ranks, ceea ce sugerează un impact pozitiv al intervenției asupra capacității funcționale. Având în vedere că testul de mers de 6 minute este recomandat de ghiduri ca instrument de evaluare a toleranței la efort și de estimare a prognosticului în afecțiunea de bază [331], rezultatele obținute confirmă potențialul benefic al THHI, susținând ipoteza că aceasta poate contribui la menținerea și îmbunătățirea capacității funcționale, dar și a toleranței la efort.

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Rezultatele privind evoluția scalei de dispnee mMRC indică o tendință favorabilă în lotul intervențional, în care pacienții au urmat THHI. În contrast, în lotul control, unde s-a aplicat terapia simulată, nu s-a observat nici o îmbunătățire a acestei scale. Această diferență sugerează că THHI ar putea avea un efect benefic asupra percepției dispneei, deși proporția pacienților cu ameliorare rămâne relativ modestă. Absența oricărei îmbunătățiri în lotul control sprijină ideea că ameliorarea observată este probabil legată de THHI și nu de alți factori ai reabilitării medicale. Cu toate acestea, pentru a confirma această tendință, ar fi necesare studii suplimentare, eventual pe o durată mai lungă de timp.

În urma aplicării testului Wilcoxon Signed Ranks, s-au observat rezultate semnificative statistic ale îmbunătățirii indicelui HTi ($p < 0.001$). Distribuția pacienților din lotul intervențional a arătat un rezultat pozitiv a acestuia, deoarece 32 din cei 39 de participanți au înregistrat îmbunătățiri. Aceste date sugerează o reacție favorabilă la intervenția aplicată, indicând astfel eficiența tratamentului pentru majoritatea participanților.

Rezultatele testului Wilcoxon Signed Ranks pentru ambele loturi arată că nu există diferențe semnificative statistic între valorile leucocitelor la internare și la externare ($p = 0.978$ în lotul intervențional, $p = 0.558$ în lotul control, ambele > 0.05). Acest lucru indică faptul că nivelul leucocitelor a rămas stabil pe parcursul perioadei de tratament, atât în lotul care a beneficiat de THHI real, cât și în lotul care a beneficiat de THHI placebo.

Analiza parametrilor hematologici a evidențiat evoluții diferite în funcție de lotul analizat. Pentru lotul intervențional, s-au observat creșteri semnificative statistic atât în ceea ce privește numărul de eritrocite ($p = 0.001$), cât și concentrația hemoglobinei ($p = 0.014$), între momentul internării și cel al externării. Aceste rezultate sugerează un efect benefic al THHI asupra stimulării eritropoiezei, efect susținut și de literatura de specialitate, care a evidențiat că expunerea intermitentă la hipoxie activează producția de EPO. Câteva minute de expunere la hipoxie sunt suficiente pentru a stabiliza HIF-1 alfa, rezultând transcripția și producerea genei EPO [332]. În schimb, în lotul control, nu s-au înregistrat modificări semnificative ale valorilor eritrocitelor ($p = 0.245$), însă valorile hemoglobinei au crescut semnificativ statistic ($p = 0.014$). Această modificare izolată poate fi atribuită unor factori nespecfici, având în vedere că doar hemoglobina a fost modificată, în timp ce valoarea eritrocitelor nu a prezentat modificări semnificative. În concluzie, doar în lotul intervențional se observă o modificare hematologică coerentă și semnificativă statistic a parametrilor eritrocitari, ceea ce susține potențialul THHI de a stimula componentele hematologice implicate în transportul oxigenului.

Analiza parametrilor biochimici ai funcției renale (uree, acid uric și creatinină) a evidențiat diferențe notabile între cele două loturi. În cel intervențional, s-au observat scăderi

semnificative statistic ale valorii ureei ($p = 0.023$) și ale acidului uric ($p = 0.047$), ceea ce indică un efect benefic al THHI asupra funcției renale. În schimb, valorile creatininei au rămas stabile ($p = 0.325$). În lotul control, nu s-au observat modificări semnificative ale ureei ($p = 0.648$) și acidului uric ($p = 0.830$), iar în privința creatininei s-a constatat o modificare negativă semnificativ statistică ($p = 0.038$, creatinina la externare a fost mai mare decât cea de la internare), ceea ce indică o lipsă a modificărilor relevante a acestor parametri renali. Literatura științifică actuală oferă dovezi promițătoare privind efectele benefice ale THHI asupra funcției renale [330].

Aplicarea testului Wilcoxon Signed Ranks a evidențiat existența unor diferențe semnificative între valorile glicemiei la internare și cele de la externare, atât în lotul intervențional, cât și în cel control. În cazul lotului intervențional, $p = 0.001$, indicând o scădere clară a valorilor glicemice la externare, comparativ cu momentul internării. În lotul control, deși a fost aplicată intervenția placebo, s-a observat totuși o scădere a glicemiei la externare ($p = 0.014$). Cu toate acestea, nivelul semnificației statistice este mai redus comparativ cu lotul intervențional, ceea ce poate indica o eficiență superioară a THHI față de tratamentul placebo. Aceste rezultate pot fi interpretate în contextul literaturii de specialitate care sugerează că, printre efectele benefice ale THHI, se numără și îmbunătățirea sensibilității la insulină [268].

Analiza evoluției profilului lipidic prin aplicarea testului Wilcoxon Signed Ranks a evidențiat diferențe semnificative între cele două loturi, pe perioada intervenției. În lotul intervențional, s-au observat îmbunătățiri semnificative statistic ale colesterolului total ($p = 0.017$), ale trigliceridelor ($p = 0.039$), precum și ale HDL colesterolului ($p < 0.001$). Aceste modificări indică un efect favorabil al intervenției asupra metabolismului lipidic. În schimb, valorile LDL colesterolului nu au suferit modificări semnificative statistic ($p = 0.238$), sugerând o posibilă influență limitată a THHI asupra acestui parametru. În lotul control, s-a evidențiat doar o îmbunătățire semnificativă a HDL colesterolului ($p = 0.040$), iar ceilalți parametri lipidici nu au prezentat modificări semnificative statistic ($p = 0.477$ pentru colesterolul total, $p = 0.554$ pentru LDL colesterol, $p = 0.752$ pentru trigliceride). În literatura de specialitate, THHI este asociată cu o serie de beneficii metabolice, printre care se evidențiază și reducerea valorilor profilului lipidic [268]. Rezultatele obținute în acest studiu, vin în susținerea acestei afirmații.

Evaluarea parametrilor funcției hepatice (AST și ALT) în cadrul acestui studiu prin aplicarea testului Wilcoxon Signed Ranks a evidențiat o evoluție diferită în cele două loturi. În cel intervențional, s-a constatat o scădere semnificativă statistic a valorilor AST la externare, comparativ cu momentul internării ($p = 0.025$), sugerând o posibilă ameliorare a statusului hepatic. În ceea ce privește valorile ALT, acestea nu au prezentat modificări semnificative

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

statistic în nici unul din cele două loturi ($p = 0.102$ pentru lotul intervențional și $p = 0.856$ pentru cel control), indicând o stabilitate a acestui marker hepatic pe tot parcursul perioadei analizate. În lotul control, pe lângă valorile stabile ale ALT, nici AST nu a prezentat variații semnificative statistic ($p = 0.856$), sugerând că terapia placebo nu a putut influența funcția hepatică. THHI a atras tot mai mult interesul în literatura științifică datorită efectelor sale favorabile inclusiv asupra funcției hepatice. Cercetările efectuate la pacienții cu tulburări metabolice au evidențiat îmbunătățirea semnificativă a enzimelor hepatice [239, 330].

Concluzii

Rezultatele obținute conturează un profil complex de acțiune al THHI, sugerând nu doar beneficii punctuale, ci efecte sistemice.

Unul dintre cele mai semnificative rezultate ale studiului a fost îmbunătățirea funcției pulmonare, evidențiată prin creșterea valorilor indicelui Tiffeneau. Acest parametru este esențial în evaluarea funcției pulmonare și, implicit, în detectarea precoce a eventualelor patologii. În contextul SM, unde inflamația cronică și stresul oxidativ pot influența negativ funcția pulmonară, îmbunătățirea acestui indice reprezintă un câștig important.

Testul de mers de 6 minute, ca indicator al capacității de efort, a înregistrat îmbunătățiri semnificative în lotul care a beneficiat de THHI, reflectând o capacitate respiratorie și cardiovasculară superioară. Acest rezultat este deosebit de important în contextul SM, unde sedentarismul și capacitatea redusă de efort contribuie la agravarea stării generale. Îmbunătățirea toleranței la efort este corelată nu doar cu ameliorarea funcției pulmonare, ci și cu o eficientizare a utilizării oxigenului la nivel muscular.

THHI a generat modificări semnificative la nivel hematologic, evidențiate prin creșterea concentrației eritrocitelor și a hemoglobinei. Aceste rezultate susțin literatura de specialitate care atribuie acestei terapii capacitatea de a stimula angiogeneza și eritropoeza. Îmbunătățirea capacității de transport a oxigenului în sânge are implicații directe asupra performanței fizice, metabolismului energetic și rezistenței generale a organismului.

Efectele observate în acest studiu susțin ideea că THHI este o terapie cu mecanisme multiple de acțiune, care ar putea ocupa un loc important în strategiile personalizate de tratament la pacienții cu SM. În ciuda limitărilor privind parametrii care nu au fost îmbunătățiți semnificativ statistic, rezultatele sunt încurajatoare și justifică extinderea cercetărilor în direcția acestei metode de tratament.

Studiul confirmă faptul că THHI reprezintă o strategie terapeutică promițătoare și sigură în SM, cu efecte favorabile pe multiple planuri: respirator, metabolic, hematologic și funcțional.

Focalizarea pe îmbunătățirea funcției pulmonare, asociată cu o capacitate crescută de efort și cu ameliorări ale parametrilor metabolici, conturează un profil terapeutic complex și eficient.

THHI se distinge nu doar prin rezultatele obiective favorabile, ci și prin caracterul său non-invaziv și adaptabil pentru diverse categorii de pacienți.

ORIGINALITATEA TEZEI

Motivația personală în realizarea acestei teze a fost ghidată de dorința de a contribui la dezvoltarea unor intervenții terapeutice mai accesibile, mai sigure și mai bine adaptate nevoilor pacienților diagnosticați cu obezitate și SM. Un accent deosebit a fost pus pe optimizarea funcției pulmonare – componentă adesea neglijată, dar esențială în managementul complex al acestor afecțiuni.

Această teză reprezintă prima și, până în prezent, singura lucrare de cercetare din România care a investigat și aplicat THHI într-un studiu științific structurat.

Deși în literatura de specialitate există studii care investighează efectele THHI la pacienții cu SM, originalitatea prezentului studiu constă în faptul că parametrii studiați nu au fost analizați concomitent și într-un cadru experimental similar, care să includă un protocol strict al intervenției și o urmărire dinamică a răspunsului terapeutic.

Până în prezent, cercetările existente nu oferă studii care să investigheze asocierea dintre obezitate, SM, funcția pulmonară și THHI. Această lacună evidențiază necesitatea explorării unor posibile interacțiuni între componenta respiratorie și markerii metabolici, în vederea identificării unor strategii terapeutice personalizate.

Elementul de noutate este dat, nu doar de designul experimental, ci și de maniera în care sunt corelate rezultatele, oferind o perspectivă unică asupra răspunsului organismului la această intervenție.

Teza aduce un plus de originalitate prin evaluarea complexă a parametrilor obținuți prin spirometrie, prin utilizarea aparatului PowerBreathe și a cântarului Tanita RD, precum și prin efectuarea unui set complet de investigații paraclinice, efectuarea unei radiografii pulmonare pentru identificarea eventualelor modificări radiologice, efectuarea unei ecografii abdominale pentru identificarea steatozei hepatice, efectuarea de teste și scale, corelate cu alți parametri relevanți. Această abordare multidimensională este inovatoare deoarece integrează instrumente și metode de evaluare care nu au fost anterior explorate împreună în literatura de specialitate. Prin combinarea acestor date, teza oferă o perspectivă complexă și detaliată asupra impactului

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

asupra funcției respiratorii, compoziției corporale și a altor factori metabolici esențiali, contribuind astfel semnificativ la îmbogățirea cunoștințelor existente în domeniul medical.

Consider că THHI poate reprezenta o soluție complementară valoroasă, cu potențial de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților și de a optimiza diverși parametri de sănătate, precum funcția pulmonară și cea metabolică.

BIBLIOGRAFIE

1. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 31;20(1):128. doi: 10.3390/ijms20010128;
2. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 26;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z;
3. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. 2022 Oct 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29083742;
4. Swarup S, Ahmed I, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. 2024 Mar 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29083742;
5. <https://jamestownspine.com/metabolic-syndrome/>;
6. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Aug;11(8):215-225. doi: 10.1177/1753944717711379;
7. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356–359;
8. Miller JM, Kaylor MB, Johannsson M, et al. Prevalence of metabolic syndrome and individual criterion in US adolescents: 2001–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12(10): 527–532;
9. Dev R, Behlouli H, Parry M, Raparelli V, Norris CM, Pilote L; GOING-FWD Consortium. Impact of Sex and Gender on Metabolic Syndrome in Adults: A Retrospective Cohort Study From the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *Can J Diabetes.* 2024 Feb;48(1):36-43.e2. doi: 10.1016/j.cjcd.2023.08.008;
10. Hiramatsu Y, Ide H, Furui Y. Differences in the components of metabolic syndrome by age and sex: a cross-sectional and longitudinal analysis of a cohort of middle-aged and older Japanese adults. *BMC Geriatr.* 2023 Jul 17;23(1):438. doi: 10.1186/s12877-023-04145-0;
11. Slagter SN, van Waateringe RP, van Beek AP, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BHR, van Vliet-Ostaptchouk JV. Sex, BMI and age differences in metabolic syndrome: the Dutch Lifelines Cohort Study. *Endocr Connect.* 2017 May;6(4):278-288. doi: 10.1530/EC-17-0011;
12. Ștefan AG, Clenciu D, Mitrea A, Vladu IM, Protasiewicz-Timofticiuc DC, Roșu MM, Maria DT, Dinu IR, Gheonea TC, Vladu BE, Efrem IC, Moța E, Moța M. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Romania. *Int J Mol Sci.* 2025 Mar 7;26(6):2389. doi: 10.3390/ijms26062389;
13. Liang X, Or B, Tsoi MF, Cheung CL, Cheung BMY. Prevalence of metabolic syndrome in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2011-18. *Postgrad Med J.* 2023 Aug 22;99(1175):985-992. doi: 10.1093/postmj/qgad008;

14. Blanquet M, Legrand A, Pélissier A, Mourgues C. Socio-economics status and metabolic syndrome: A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 May-Jun;13(3):1805-1812. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.003;
15. Chong KS, Chang YH, Yang CT, Chou CK, Ou HT, Kuo S. Longitudinal economic burden of incident complications among metabolic syndrome populations. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Jul 10;23(1):246. doi: 10.1186/s12933-024-02335-7;
16. Scholze J, Alegria E, Ferri C, Langham S, Stevens W, Jeffries D, Uhl-Hochgraeber K. Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy; a prevalence-based model. *BMC Public Health*. 2010 Sep 2;10:529. doi: 10.1186/1471-2458-10-529;
17. Dhondge RH, Agrawal S, Patil R, Kadu A, Kothari M. A Comprehensive Review of Metabolic Syndrome and Its Role in Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms, Risk Factors, and Management. *Cureus*. 2024 Aug 21;16(8):e67428. doi: 10.7759/cureus.67428;
18. Noce A, Di Lauro M, Di Daniele F, Pietroboni Zaitseva A, Marrone G, Borboni P, Di Daniele N. Natural Bioactive Compounds Useful in Clinical Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2021 Feb 16;13(2):630. doi: 10.3390/nu13020630;
19. Zieve FJ. The metabolic syndrome: diagnosis and treatment. *Clin Cornerstone*. 2004;6 Suppl 3:S5-13. doi: 10.1016/s1098-3597(04)80093-0;
20. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017;
21. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021 Mar 1;320(3):C375-C391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020;
22. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(Suppl. 3): 14–23;
23. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000; 247(4): 425–431;
24. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, et al. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003; 1(7): 1575–1579;
25. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Sep 1;25(9):771-782. doi: 10.5551/jat.RV17023;
26. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care* 1996; 19(4): 390–393;
27. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al.; on behalf of the WOSCOPS Executive Committee. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104(25): 3052–3056;
28. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360(9326): 57–58;
29. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Jan 31;6(1):12. doi: 10.1186/1758-5996-6-12;
30. Vanecková I, Maletínská L, Behuliak M, et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol* 2014; 223(3): R63–R78;
31. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292(1): C82–C97;
32. Dai Y, Mercanti F, Dai D, et al. LOX-1, a bridge between GLP-1R and mitochondrial ROS generation in human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 437(1): 62–66;

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

33. Sypniewska G. Pro-Inflammatory and Prothrombotic Factors and Metabolic Syndrome. EJIFCC. 2007 Feb 26;18(1):39-46;
34. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91(11): 4854–4858;
35. Tsigos C, Kyrou I, Chala E, et al. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal *versus* peripheral obesity. Metabolism 1999; 48(10): 1332–1335;
36. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(3): 847–850;
37. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(9): 3338–3342;
38. Abou Ziki MD, Mani A. Metabolic syndrome: genetic insights into disease pathogenesis. Curr Opin Lipidol. 2016 Apr;27(2):162-71. doi: 10.1097/MOL.0000000000000276;
39. Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. Food Chem Adv. 2023;3:100335;
40. Hsu CN, Hou CY, Hsu WH, Tain YL. Early-Life Origins of Metabolic Syndrome: Mechanisms and Preventive Aspects. Int J Mol Sci. 2021 Nov 2;22(21):11872. doi: 10.3390/ijms222111872;
41. Rus M, Crisan S, Andronie-Cioara FL, Indries M, Marian P, Pobirci OL, Ardelean AI. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Prospective Study on Cardiovascular Health. Medicina (Kaunas). 2023 Sep 25;59(10):1711. doi: 10.3390/medicina59101711;
42. Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018 Aug 21;72(8):914-926. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.085;
43. Marc J. Genetic Susceptibility to Metabolic Syndrome. EJIFCC. 2007 Feb 26;18(1):7-14;
44. Bermudez V, Olivar LC, Torres W, Navarro C, Gonzalez R, Espinoza C, Morocho A, Mindiola A, Chacin M, Arias V, Añez R, Salazar J, Riaño-Garzon M, Diaz-Camargo E, Bautista MJ, Rojas J. Cigarette smoking and metabolic syndrome components: a cross-sectional study from Maracaibo City, Venezuela. F1000Res. 2018 May 10;7:565. doi: 10.12688/f1000research.14571.3;
45. Godala M, Krzyżak M, Maślach D, Gaszyńska E. Relationship between Dietary Behaviors and Physical Activity and the Components of Metabolic Syndrome: A Case-Control Study. Int J Environ Res Public Health. 2022 May 27;19(11):6562. doi: 10.3390/ijerph19116562;
46. Bhalwar R. Metabolic syndrome: The Indian public health perspective. Med J Armed Forces India. 2020 Jan;76(1):8-16. doi: 10.1016/j.mjafi.2019.12.001;
47. Magkos F, Yannakoulia M, Chan JL, Mantzoros CS. Management of the metabolic syndrome and type 2 diabetes through lifestyle modification. Annu Rev Nutr. 2009;29:223-56. doi: 10.1146/annurev-nutr-080508-141200;
48. Jha BK, Sherpa ML, Imran M, Mohammed Y, Jha LA, Paudel KR, Jha SK. Progress in understanding metabolic syndrome and knowledge of its complex pathophysiology. Diabetology. 2023;4:134–159;
49. Das D, Shruthi NR, Banerjee A, Jothimani G, Duttaroy AK, Pathak S. Endothelial dysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, and the metabolic syndrome: molecular insights and combating strategies. Front Nutr. 2023 Aug 8;10:1221438. doi: 10.3389/fnut.2023.1221438;
50. Moghadam-Ahmadi A, Soltani N, Ayoobi F, Jamali Z, Sadeghi T, Jalali N, Vakilian A, Lotfi MA, Khalili P. Association between metabolic syndrome and stroke: a population based cohort study. BMC Endocr Disord. 2023 Jun 6;23(1):131. doi: 10.1186/s12902-023-01383-6;
51. Senst B, Tadi P, Basit H, Jan A. Hypercoagulability. 2023 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan;

52. Oktay AA, Paul TK, Koch CA, et al. Diabetes, cardiomyopathy, and heart failure. In: Endotext. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc.; 2000;
53. Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, Toledo E, Moreno-Iribas C; RIVANA Study Investigators. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Nov 22;19(1):195. doi: 10.1186/s12933-020-01166-6;
54. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJ, Toplak H, Schwiers M, Troupin B, Day WW. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care*. 2014 Apr;37(4):912-21. doi: 10.2337/dc13-1518;
55. Shin JA, Lee JH, Lim SY, Ha HS, Kwon HS, Park YM, Lee WC, Kang MI, Yim HW, Yoon KH, Son HY. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *J Diabetes Investig*. 2013 Jul 8;4(4):334-43. doi: 10.1111/jdi.12075;
56. Chakraborty S, Verma A, Garg R, Singh J, Verma H. Cardiometabolic Risk Factors Associated With Type 2 Diabetes Mellitus: A Mechanistic Insight. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2023 Dec 25;16:11795514231220780. doi: 10.1177/11795514231220780;
57. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015 Dec;13(10):423-44. doi: 10.1089/met.2015.0095;
58. Guebre-Egziabher F, Alix PM, Koppe L, Pelletier CC, Kalbacher E, Fouque D, Soulage CO. Ectopic lipid accumulation: A potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function. *Biochimie*. 2013 Nov;95(11):1971-9. doi: 10.1016/j.biochi.2013.07.017;
59. Moghadam-Ahmadi A, Soltani N, Ayoobi F, Jamali Z, Sadeghi T, Jalali N, Vakilian A, Lotfi MA, Khalili P. Association between metabolic syndrome and stroke: a population based cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2023 Jun 6;23(1):131. doi: 10.1186/s12902-023-01383-6;
60. Li X, Li X, Lin H, Fu X, Lin W, Li M, Zeng X, Gao Q. Metabolic syndrome and stroke: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Neurosci*. 2017 Jun;40:34-38. doi: 10.1016/j.jocn.2017.01.018;
61. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssönen K, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke*. 2006 Mar;37(3):806-11. doi: 10.1161/01.STR.0000204354.06965.44;
62. Zhang F, Liu L, Zhang C, Ji S, Mei Z, Li T. Association of Metabolic Syndrome and Its Components With Risk of Stroke Recurrence and Mortality: A Meta-analysis. *Neurology*. 2021 Aug 17;97(7):e695-e705. doi: 10.1212/WNL.00000000000012415;
63. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2402-11. doi: 10.2337/dc12-0336;
64. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci*. 2011;7(7):1003-15. doi: 10.7150/ijbs.7.1003;
65. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38. doi: 10.1056/NEJMoa021423;
66. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009 Aug;7(4):279-88. doi: 10.1089/met.2008.0065;
67. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. 2004 Jun 15;159(12):1160-7. doi: 10.1093/aje/kwh161;

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

68. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015 Oct 10;6(13):1246-58. doi: 10.4239/wjd.v6.i13.1246;
69. Fujioka K. Metabolic syndrome treatment strategies. *Pharmacotherapy*. 2006 Dec;26(12 Pt 2):222S-226S. doi: 10.1592/phco.26.12part2.222S;
70. Healthy diet [Internet]. World Health Organization; 2024 Aug [cited 2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>;
71. Gorski MT, Roberto CA. Public health policies to encourage healthy eating habits: recent perspectives. *J Healthc Leadersh*. 2015 Sep 23;7:81-90. doi: 10.2147/JHL.S69188;
72. Alomar AO, Shaheen MF, Almanee AS, Althaqeb EK, Alshahrani ZM, Jarman YA, Alhabdan S. The Effect of Bariatric Surgery on Metabolic Syndrome: A Three-center Experience in Saudi Arabia. *Obes Surg*. 2021 Aug;31(8):3630-3636. doi: 10.1007/s11695-021-05461-3;
73. Cordero P, Li J, Oben JA. Bariatric surgery as a treatment for metabolic syndrome. *J R Coll Physicians Edinb*. 2017 Dec;47(4):364-368. doi: 10.4997/JRCPE.2017.414;
74. Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev*. 2017 May 1;75(5):307-326. doi: 10.1093/nutrit/nux014;
75. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 6;12:706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978;
76. Panuganti KK, Nguyen M, Kshirsagar RK. Obesity. 2023 Aug 8. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan;
77. Balke H, Nocito A. Vom Schönheitsideal zur Krankheit - eine Reise durch die Geschichte der Adipositas [A trip through the history of obesity]. *Praxis (Bern 1994)*. 2013 Jan 16;102(2):77-83;
78. Ghesmaty Sangachin M, Cavuoto LA, Wang Y. Use of various obesity measurement and classification methods in occupational safety and health research: a systematic review of the literature. *BMC Obes*. 2018;5:28;
79. Lim Y, Boster J. Obesity and Comorbid Conditions. 2024 Jun 27. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan;
80. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 26, 2023;
81. Ballard RJ, Dewanti RA, Sayuti S, Umar N. Correlation between sum of 8 skinfolds to predicted % body fat range as a reliable measure of body composition assessment for well-trained athletes. *Asian Soc Sci*. 2014;10(5):12. doi:10.5539/ass.v10n5p12;
82. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015 May;50(3):117-128. doi: 10.1097/NT.0000000000000092;
83. Zierle-Ghosh A, Jan A. Physiology, Body Mass Index. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 11, 2022;
84. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010 Jan 20;303(3):235-41;
85. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011 Feb 12;377(9765):557-67. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5;
86. Misra A, Khurana L. Obesity-related non-communicable diseases: South Asians vs White Caucasians. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Feb;35(2):167-87;

87. Enache G, Rusu E, Ilinca A, Rusu F, Costache A, Jinga M, Pănuș C, Radulian G. Prevalence of overweight and obesity in a roma population from southern Romania - Calarasi county. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018 Jan-Mar;14(1):122-130. doi: 10.4183/aeb.2018.122;
88. Drăgănescu AC, Dinulescu A, Păcurar D, Jinga V, Pleșca DA. Prevalence and Determinants of Overweight and Obesity Among Romanian Children Aged 5-17: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2025 May 10;14(10):3331. doi: 10.3390/jcm14103331;
89. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022;133:155217. doi:10.1016/j.metabol.2022.155217;
90. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Apr 19;14(4):435. doi: 10.3390/ijerph14040435;
91. Lehnert T, Sonntag D, Konnopka A, Riedel-Heller S, König HH. Economic costs of overweight and obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;27(2):105-15. doi: 10.1016/j.beem.2013.01.002;
92. Nagi MA, Ahmed H, Rezaq MAA, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U, Almalki Z, Thavorncharoensap M. Economic costs of obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2024 Jan;48(1):33-43. doi: 10.1038/s41366-023-01398-y;
93. Tiwari A, Balasundaram P. Public Health Considerations Regarding Obesity. 2023 Jun 5. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan;
94. Vidra N, Trias-Llimós S, Janssen F. Impact of obesity on life expectancy among different European countries: secondary analysis of population-level data over the 1975-2012 period. *BMJ Open*. 2019 Jul 31;9(7):e028086. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028086;
95. Cuevas AG, Chen R, Thurber KA, Slopen N, Williams DR. Psychosocial Stress and Overweight and Obesity: Findings From the Chicago Community Adult Health Study. *Ann Behav Med*. 2019 Oct 7;53(11):NP. doi: 10.1093/abm/kaz008;
96. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, Proud CG, Jiang T. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2023 Jun;13(6):2403-2424. doi: 10.1016/j.apsb.2023.01.012;
97. Shrestha N, Pedisic Z, Neil-Sztramko S, Kukkonen-Harjula KT, Hermans V. The Impact of Obesity in the Workplace: a Review of Contributing Factors, Consequences and Potential Solutions. *Curr Obes Rep*. 2016 Sep;5(3):344-60. doi: 10.1007/s13679-016-0227-6;
98. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health*. 2022 Sep;7(9):e009773. doi: 10.1136/bmjgh-2022-009773;
99. Purnell JQ, Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000;
100. An SM, Cho SH, Yoon JC. Adipose Tissue and Metabolic Health. *Diabetes Metab J*. 2023 Sep;47(5):595-611. doi: 10.4093/dmj.2023.0011;
101. Han J, Lee JE, Jin J, Lim JS, Oh N, Kim K, Chang SI, Shibuya M, Kim H, Koh GY. The spatiotemporal development of adipose tissue. *Development*. 2011 Nov;138(22):5027-37. doi: 10.1242/dev.067686;
102. Hafidi ME, Buelna-Chontal M, Sánchez-Muñoz F, Carbó R. Adipogenesis: A Necessary but Harmful Strategy. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 26;20(15):3657. doi: 10.3390/ijms20153657. PMID: 31357412; PMCID: PMC6696444. Desai M, Beall M, Ross MG. Developmental origins of obesity: programmed adipogenesis. *Curr Diab Rep*. 2013 Feb;13(1):27-33. doi: 10.1007/s11892-012-0344-x;
103. <https://www.revistagalenus.ro/practica-medicala/tesutul-adipos-tipuri-si-functii/>;

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

104. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev.* 2001 Nov;2(4):239-54. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00042.x;
105. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006 Dec 14;444(7121):860-7. doi: 10.1038/nature05485;
106. Giroud M, Jodeleit H, Prentice KJ, Bartelt A. Adipocyte function and the development of cardiometabolic disease. *J Physiol.* 2022 Mar;600(5):1189-1208. doi: 10.1113/JP281979;
107. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Aug;293(2):E444-52. doi: 10.1152/ajpendo.00691.2006;
108. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009 Apr 9;360(15):1509-17. doi: 10.1056/NEJMoa0810780;
109. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G, Huang K, Tu H, van Marken Lichtenbelt WD, Hoeks J, Enerbäck S, Schrauwen P, Spiegelman BM. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012 Jul 20;150(2):366-76. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016;
110. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol.* 2014 Apr 10;170(5):R159-71. doi: 10.1530/EJE-13-0945;
111. Corrêa LH, Heyn GS, Magalhaes KG. The Impact of the Adipose Organ Plasticity on Inflammation and Cancer Progression. *Cells.* 2019 Jun 30;8(7):662. doi: 10.3390/cells8070662;
112. Funahashi T, Shimomura I, Matsuzawa Y. Adipocytokines. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, Elsevier. 2004; 41-4. ISBN 9780124755703. <https://doi.org/10.1016/B0-12-475570-4/01460-8>;
113. Stanciu Liliana-Elena. Elemente de reabilitare medicală în patologia endocrino-metabolică – Note de curs. București: Editura Balneară; 2024;
114. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci.* 2020 May 18;21(10):3570. doi: 10.3390/ijms21103570;
115. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond).* 2021 Mar 26;135(6):731-752. doi: 10.1042/CS20200895;
116. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2548-56. doi: 10.1210/jc.2004-0395;
117. Dubern B, Mosbah H, Pigeys M, et al. Rare genetic causes of obesity: diagnosis and management in clinical care. *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83:63–72;
118. Gunay-Aygun M, Cassidy SB, Nicholls RD. Prader-Willi and other syndromes associated with obesity and mental retardation. *Behav Genet* 1997;27:307–24;
119. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med (Lond).* 2023 Jul;23(4):284-291. doi: 10.7861/clinmed.2023-0168;
120. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763–70;
121. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015;518:197–206;
122. Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas* 2011;69:41–9;
123. Jakicic JM, Davis KK. Obesity and physical activity. *Psychiatr Clin North Am.* 2011 Dec;34(4):829-40. doi: 10.1016/j.psc.2011.08.009;

124. Celik O, Yildiz BO. Obesity and physical exercise. *Minerva Endocrinol* (Torino). 2021 Jun;46(2):131-144. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03361-1;
125. Spinelli S, Monteleone E. Food Preferences and Obesity. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2021 Apr;36(2):209-219. doi: 10.3803/EnM.2021.105;
126. Ludwig DS, Ebbeling CB. The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond “calories in, calories out”. *JAMA Intern Med* 2018;178:1098–103;
127. Moon RJ, D'Angelo S, Holroyd CR. et al. Parent-offspring associations in body composition: findings from the Southampton Women's Survey Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. Published online 21 March 2023;
128. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Feb;32(2):201-10. doi: 10.1038/sj.ijo.0803760;
129. Rasmussen KM, Yaktine AL, eds. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington (DC): National Academies Press; 2009;
130. Parsons TJ, Power C, Logan S, et al. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(Suppl 8):S1–107;
131. Miller MA, Kruisbrink M, Wallace J, Ji C, Cappuccio FP. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2018 Apr 1;41(4). doi: 10.1093/sleep/zsy018;
132. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2005 Sep 1;162(5):397-403. doi: 10.1093/aje/kwi222;
133. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*. 2005 Oct 22;331(7522):929. doi: 10.1136/bmj.38586.411273.E0;
134. Chasens ER, Imes CC, Kariuki JK, Luyster FS, Morris JL, DiNardo MM, Godzik CM, Jeon B, Yang K. Sleep and Metabolic Syndrome. *Nurs Clin North Am*. 2021 Jun;56(2):203-217. doi: 10.1016/j.cnur.2020.10.012;
135. Koren D, Taveras EM. Association of sleep disturbances with obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2018 Jul; 84:67-75. doi: 10.1016/j.metabol.2018.04.001;
136. Che T, Yan C, Tian D, Zhang X, Liu X, Wu Z. The Association Between Sleep and Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2021 Nov 19;12:773646. doi: 10.3389/fendo.2021.773646;
137. Beccuti G, Pannain S. Sleep and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:402–12;
138. Young AI, Wauthier F, Donnelly P. Multiple novel gene-by-environment interactions modify the effect of FTO variants on body mass index. *Nat Commun* 2016;7:12724;
139. Verhaegen AA, Van Gaal LF. Drug-induced obesity and its metabolic consequences: a review with a focus on mechanisms and possible therapeutic options. *J Endocrinol Invest*. 2017 Nov;40(11):1165-1174. doi: 10.1007/s40618-017-0719-6;
140. Wharton S, Raiber L, Serodio KJ, Lee J, Christensen RA. Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: a narrative review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018 Aug 21;11:427-438. doi: 10.2147/DMSO.S171365;
141. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, Wang Z, Elraiyah T, Brito JP, Mauck KF, Lababidi MH, Prokop LJ, Asi N, Wei J, Fidahussein S, Montori VM, Murad MH. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):363-70. doi: 10.1210/jc.2014-3421;

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

142. What are insulinomas? Cancer Research UK. www.cancerresearchuk.org/about-cancer/neuroendocrine-tumours-nets/pancreatic-nets/insulinoma/what-are-insulinomas;
143. Kumar R, Rizvi MR, Saraswat S. Obesity and Stress: A Contingent Paralysis. *Int J Prev Med.* 2022 Jun 24;13:95. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_427_20;
144. Tomiyama AJ. Stress and Obesity. *Annu Rev Psychol.* 2019 Jan 4;70:703-718. doi: 10.1146/annurev-psych-010418-102936;
145. Darbre PD. Endocrine Disruptors and Obesity. *Curr Obes Rep.* 2017 Mar;6(1):18-27. doi: 10.1007/s13679-017-0240-4;
146. Geng J, Ni Q, Sun W, Li L, Feng X. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomed Pharmacother.* 2022 Mar;147:112678. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112678;
147. Ulker İ, Yildiran H. The effects of bariatric surgery on gut microbiota in patients with obesity: a review of the literature. *Biosci Microbiota Food Health.* 2019;38(1):3-9. doi: 10.12938/bmfh.18-018;
148. Lawrence VJ, Kopelman PG. Medical consequences of obesity. *Clin Dermatol.* 2004 Jul-Aug;22(4):296-302. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.01.012;
149. Bahmad HF, Daouk R, Azar J, Sapudom J, Teo JCM, Abou-Kheir W, et al. Modeling Adipogenesis: Current and Future Perspective. *Cells.* 2020 Oct 20;9(10):2326. doi: 10.3390/cells9102326;
150. Ma W, Zhu H, Yu X, Zhai X, Li S, Huang N, Liu K, Shirai K, Sheerah HA, Cao J. Association between android fat mass, gynoid fat mass and cardiovascular and all-cause mortality in adults: NHANES 2003-2007. *Front Cardiovasc Med.* 2023 May 18;10:1055223. doi: 10.3389/fcvm.2023.1055223;
151. Ahn J, Ban R, Simpkins C, Yang F. Android obesity could be associated with a higher fall risk than gynoid obesity following a standing-slip: A simulation-based biomechanical analysis. *J Biomech.* 2024 Feb;164:111962. doi: 10.1016/j.jbiomech.2024.111962;
152. Lätt E, Mäestu J, Jürimäe J. Longitudinal associations of android and gynoid fat mass on cardiovascular disease risk factors in normal weight and overweight boys during puberty. *Am J Hum Biol.* 2018 Sep;30(5):e23171. doi: 10.1002/ajhb.23171;
153. <https://www.resilienthuman.co.uk/post/body-fat-and-what-it-really-means>;
154. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients.* 2013 Apr 12;5(4):1218-40. doi: 10.3390/nu5041218;
155. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, Lear SA, Ndumele CE, Neeland IJ, Sanders P, St-Onge MP; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021 May 25;143(21):e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973;
156. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/effects-of-obesity#endocrine-system>;
157. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab.* 2022 Jan 4;34(1):11-20. doi: 10.1016/j.cmet.2021.12.012;
158. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 4;25(3):1882. doi: 10.3390/ijms25031882;
159. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014 Dec 4;7:587-91. doi: 10.2147/DMSO.S67400;
160. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009 May 26;53(21):1925-32. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.068;
161. Lopez-Jimenez F, Almahmeed W, Bays H, Cuevas A, Di Angelantonio E, le Roux CW, Sattar N, Sun MC, Wittert G, Pinto FJ, Wilding JPH. Obesity and cardiovascular disease:

- mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Dec 7;29(17):2218-2237. doi: 10.1093/eurjpc/zwac187;
162. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006 Feb 14;113(6):898-918;
 163. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019 Sep 9;13:1179558119874042. doi: 10.1177/1179558119874042;
 164. Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2015 Jun 1;16(2):111-7. doi: 10.5152/jtgga.2015.15232;
 165. Fitzsimons KJ, Modder J, Greer IA. Obesity in pregnancy: risks and management. *Obstet Med.* 2009 Jun;2(2):52-62. doi: 10.1258/om.2009.090009;
 166. Messinis IE, Messini CI, Anifandis G, Dafopoulos K. Polycystic ovaries and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 May;29(4):479-88. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.11.001;
 167. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 12;15(2):485. doi: 10.3390/cancers15020485;
 168. Lauby-Secretan B, Dossus L, Marant-Micallef C, His M. Obésité et cancer [Obesity and Cancer]. *Bull Cancer.* 2019 Jul-Aug;106(7-8):635-646. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2019.04.008;
 169. King LK, March L, Anandacoomarasamy A. Obesity & osteoarthritis. *Indian J Med Res.* 2013;138(2):185-93;
 170. Stanciu LE, Iliescu MG. Oglinda obezității – fațete multiple – rezistența la insulină. *Medical Market - Medicina fizică și de Reabilitare.* 2023;
 171. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. Obesity Management in Adults: A Review. *JAMA.* 2023 Nov 28;330(20):2000-2015. doi: 10.1001/jama.2023.19897;
 172. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320(11):1172–1191. doi: 10.1001/jama.2018.7777;
 173. Duan D, Kim LJ, Jun JC, Polotsky VY. Connecting insufficient sleep and insomnia with metabolic dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.* 2023;1519(1):94–117. doi: 10.1111/nyas.14926;
 174. Varkevisser RDM, van Stralen MM, Kroeze W, Ket JCF, Steenhuis IHM. Determinants of weight loss maintenance: a systematic review. *Obes Rev.* 2019;20(2):171–211. doi: 10.1111/obr.12772;
 175. Oppert JM, Bellicha A, van Baak MA, et al. Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. *Obes Rev.* 2021;22(suppl 4):e13273. doi: 10.1111/obr.13273;
 176. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, et al. ; AGA Clinical Guidelines Committee. AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity. *Gastroenterology.* 2022;163(5):1198–1225. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.045;
 177. Courcoulas AP, Daigle CR, Arterburn DE. Long term outcomes of metabolic/bariatric surgery in adults. *BMJ.* 2023 Dec 18;383:e071027. doi: 10.1136/bmj-2022-071027;

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

178. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): indications for metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2022;18(12):1345–1356. doi: 10.1016/j.soard.2022.08.013;
179. Robinson PD. Obesity and its impact on the respiratory system. *Paediatr Respir Rev.* 2014 Sep;15(3):219–26. doi: 10.1016/j.prrv.2014.06.003;
180. Molani Gol R, Rafrat M. Association between abdominal obesity and pulmonary function in apparently healthy adults: A systematic review. *Obes Res Clin Pract.* 2021 Sep-Oct;15(5):415–424. doi: 10.1016/j.orcp.2021.06.011;
181. Melo LC, Silva MA, Calles AC. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo).* 2014 Jan-Mar;12(1):120–5. doi: 10.1590/s1679-45082014rw2691;
182. Zewari S, Vos P, van den Elshout F, Dekhuijzen R, Heijdra Y. Obesity in COPD: Revealed and Unrevealed Issues. *COPD.* 2017 Dec;14(6):663–673. doi: 10.1080/15412555.2017.1383978;
183. Ansari S, Haboubi H, Haboubi N. Adult obesity complications: challenges and clinical impact. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 Jun 22;11:2042018820934955. doi: 10.1177/2042018820934955;
184. Tashiro H, Kurihara Y, Kuwahara Y, Takahashi K. Impact of obesity in asthma: Possible future therapies. *Allergol Int.* 2024 Jan;73(1):48–57. doi: 10.1016/j.alit.2023.08.007;
185. Molina-Luque R, Molina-Recio G, de-Pedro-Jiménez D, Álvarez Fernández C, García-Rodríguez M, Romero-Saldaña M. The Impact of Metabolic Syndrome Risk Factors on Lung Function Impairment: Cross-Sectional Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2023 Sep 5;9:e43737. doi: 10.2196/43737;
186. Baffi CW, Wood L, Winnica D, Strollo PJ Jr, Gladwin MT, Que LG, Holguin F. Metabolic Syndrome and the Lung. *Chest.* 2016 Jun;149(6):1525–34. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.034;
187. Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: The critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(6):509–516; doi: 10.1164/rccm.200807-1195OC;
188. Forno E, Han YY, Muzumdar RH, et al. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in U.S. adolescents with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):304–311.e308; doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.010;
189. Francisco CO, Catai AM, Moura-Tonello SCG, et al. Cardiorespiratory fitness, pulmonary function and C-reactive protein levels in nonsmoking individuals with diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2014;47(5):426–431; doi: 10.1590/1414-431x20143370;
190. Huang H, Guo Q, Li L, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on pulmonary function. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122(6):322–326; doi: 10.1055/s-0034-1372579;
191. Sui DX, Zhou HM, Wang F, et al. Cell death-inducing DFF45-like effector C gene silencing alleviates pulmonary vascular remodeling in a type 2 diabetic rat model. *J Diabetes Investig* 2018;9(4):741–752; doi: 10.1111/jdi.12768;
192. Van Rooyen Y, Huisman HW, Schutte AE, et al. South African and international reference values for lung function and its relationship with blood pressure in Africans. *Heart Lung Circ* 2015;24(6):573–582; doi: 10.1016/j.hlc.2014.12.005;
193. Engstrom G, Wollmer P, Valind S, et al. Blood pressure increase between 55 and 68 years of age is inversely related to lung function: Longitudinal results from the cohort study “Men born in 1914.” *J Hypertens* 2001;19(7):1203–1208; doi: 10.1097/00004872-200107000-00004;
194. Wu Y, Vollmer WM, Buist AS, et al. Relationship between lung function and blood pressure in Chinese men and women of Beijing and Guangzhou. *PRC-USA Cardiovascular and*

- Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. *Int J Epidemiol* 1998;27(1):49–56; doi: 10.1093/ije/27.1.49;
195. Margretardottir OB, Thorleifsson SJ, Gudmundsson G, et al. Hypertension, systemic inflammation and body weight in relation to lung function impairment- an epidemiological study. *COPD* 2009;6(4):250–255; doi: 10.1080/15412550903049157;
196. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 2009;15(8):914–920; doi: 10.1038/nm.1964;
197. Gowdy KM, Fessler MB. Emerging roles for cholesterol and lipoproteins in lung disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26(4):430–437; doi: 10.1016/j.pupt.2012.06.002;
198. Chen Y, Rennie D, Cormier YF, et al. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):35–39; doi: 10.1093/ajcn/85.1.35;
199. Vatrella A, Calabrese C, Mattiello A, et al. Abdominal adiposity is an early marker of pulmonary function impairment: Findings from a Mediterranean Italian female cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26(7):643–648; doi: 10.1016/j.numecd.2015.12.013;
200. Goto Y, Yokokawa H, Fukuda H, et al. Body mass index and waist circumference are independent risk factors for low vital capacity among Japanese participants of a health checkup: A single-institution cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* 2015;20(2):108–115; doi: 10.1007/s12199-014-0431-5;
201. Fang Ning Ning, Wang Zhi-Hao, Li Shao-Hua, Ge Yu-Yan, Liu Xin, Sui Dong-Xin. Pulmonary Function in Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2022/12/01; doi: 10.1089/met.2022.0045;
202. Bae MS, Han JH, Kim JH, Kim YJ, Lee KJ, Kwon KY. The Relationship between Metabolic Syndrome and Pulmonary Function. *Korean J Fam Med*. 2012 Mar;33(2):70-8. doi: 10.4082/kjfm.2012.33.2.70;
203. Lin WY, Yao CA, Wang HC, Huang KC. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Sep;14(9):1654-61. doi: 10.1038/oby.2006.190;
204. Rogliani P, Curradi G, Mura M, Lauro D, Federici M, Galli A, Saltini C, Cazzola M. Metabolic syndrome and risk of pulmonary involvement. *Respir Med*. 2010 Jan;104(1):47-51. doi: 10.1016/j.rmed.2009.08.009;
205. Molina-Luque R, Romero-Saldaña M, Álvarez-Fernández C, Rodríguez-Guerrero E, Hernández-Reyes A, Molina-Recio G. Waist to Height Ratio and Metabolic Syndrome as lung dysfunction predictors. *Sci Rep*. 2020 Apr 29;10(1):7212. doi: 10.1038/s41598-020-64130-0;
206. Willemien Thijs, Reza Alizadeh Dehnavi, Pieter S. Hiemstra, Albert de Roos, Christian F. Melissant, Kirsten Janssen, Jouke T. Tamsma, Klaus F. Rabe, Association of lung function measurements and visceral fat in men with metabolic syndrome, *Respiratory Medicine*, Volume 108, Issue 2, 2014, Pages 351-357, ISSN 0954-6111. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.003>;
207. Lee, YY., Tsao, YC., Yang, CK. et al. Association between risk factors of metabolic syndrome with lung function. *Eur J Clin Nutr* **74**, 811–817 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0369-6>;
208. Viviane Soares, Patrícia Espíndola Mota Venâncio, Ivan Silveira de Avelar, Neidiane Rosa Trindade, Grassyara Pinho Tolentino, Maria Sebastiana Silva, Metabolic syndrome impact on pulmonary function of women, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Volume 13, Issue 1, 2019, Pages 630-635, ISSN 1871-4021, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.044>;

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

209. Forno E, Han YY, Mullen J, Celedón JC. Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults-A Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Mar-Apr;6(2):570-581.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.010;
210. Bickler PE, Buck LT. Hypoxia tolerance in reptiles, amphibians, and fishes: life with variable oxygen availability. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:145-70. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.031905.162529;
211. Meerson FZ. Adaptation, stress and prophylaxis. Berlin: Springer-Verlag; 1984. 329;
212. Hochachka PW. Mechanism and evolution of hypoxia-tolerance in humans. *J Exp Biol*. 1998 Apr;201(Pt 8):1243-54. doi: 10.1242/jeb.201.8.1243;
213. Meerson FZ, Pshennikova MG, Malyshev IYu. Adaptive defense of the organism. Architecture of the structural trace and cross protective effects of adaptation. *Ann N Y Acad Sci*. 1996 Sep 30;793:371-85. doi: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb33529.x;
214. Rybnikova EA, Samoilov MO, Mironova VI, Tyul'kova EI, Pivina SG, Vataeva LA, Ordyan NE, Abritalin EY, Kolchev AI. The possible use of hypoxic preconditioning for the prophylaxis of post-stress depressive episodes. *Neurosci Behav Physiol*. 2008 Sep;38(7):721-6. doi: 10.1007/s11055-008-9038-x;
215. Gonzalez-Rothi EJ, Lee KZ, Dale EA, Reier PJ, Mitchell GS, Fuller DD. Intermittent hypoxia and neurorehabilitation. *J Appl Physiol* (1985). 2015 Dec 15;119(12):1455-65. doi: 10.1152/jappphysiol.00235.2015;
216. Meerson FZ, Ustinova EE, Manukhina EB. Prevention of cardiac arrhythmias by adaptation to hypoxia: regulatory mechanisms and cardiotropic effect. *Biomed Biochim Acta*. 1989;48(2-3):S83-8;
217. Serebrovskaya TV, Karaban IN, Kolesnikova EE, Mishunina TM, Kuzminskaya LA, Serbrovsky AN, Swanson RJ. Human hypoxic ventilatory response with blood dopamine content under intermittent hypoxic training. *Can J Physiol Pharmacol*. 1999 Dec;77(12):967-73;
218. Serebrovskaya TV. Intermittent hypoxia research in the former soviet union and the commonwealth of independent States: history and review of the concept and selected applications. *High Alt Med Biol*. 2002 Summer;3(2):205-21. doi: 10.1089/15270290260131939;
219. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Apr;88(4):1474-80. doi: 10.1152/jappl.2000.88.4.1474;
220. Corrado C, Fontana S. Hypoxia and HIF Signaling: One Axis with Divergent Effects. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 5;21(16):5611. doi: 10.3390/ijms21165611;
221. Rybnikova EA, Nalivaeva NN, Zenko MY, Baranova KA. Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain. *Front Neurosci*. 2022 Jun 21;16:941740. doi: 10.3389/fnins.2022.941740;
222. Jenkins DR. Dressing for Altitude: US Aviation Pressure Suits, Wiley Post to Space Shuttle. Washington, DC: NASA SP; 2012;
223. Saxena K, Jolly MK. Acute vs. Chronic vs. Cyclic Hypoxia: Their Differential Dynamics, Molecular Mechanisms, and Effects on Tumor Progression. *Biomolecules*. 2019 Aug 3;9(8):339. doi: 10.3390/biom9080339;
224. Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014 Nov 15;307(10):R1181-97. doi: 10.1152/ajpregu.00208.2014;
225. Serebrovskaya TV, Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Exp Biol Med* (Maywood). 2016 Sep;241(15):1708-23. doi: 10.1177/1535370216657614;

226. Sazontova TG, Stryapko NV, Arkhipenko YV. Addition of Hyperoxic Component to Adaptation to Hypoxia Prevents Impairments Induced by Low Doses of Toxicants (Free Radical Oxidation and Proteins of HSP Family). *Bull Exp Biol Med*. 2016 Jan;160(3):304-7. doi: 10.1007/s10517-016-3157-0;
227. Welch JF, Nair J, Argento PJ, Mitchell GS, Fox EJ. Acute intermittent hypercapnic-hypoxia elicits central neural respiratory motor plasticity in humans. *J Physiol*. 2022 May;600(10):2515-2533. doi: 10.1113/JP282822;
228. Ling Q, Sailan W, Ran J, Zhi S, Cen L, Yang X, Xiaoqun Q. The effect of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and cholesterol in obesity mice. *Pak J Biol Sci*. 2008 Mar 15;11(6):869-75. doi: 10.3923/pjbs.2008.869.875;
229. Steinback CD, Poulin MJ. Influence of Hypoxia on Cerebral Blood Flow Regulation in Humans. *Adv Exp Med Biol*. 2016;903:131-44. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9_9;
230. Li G, Zhang T, Chen X, Shang C, Wang Y. Effect of intermittent hypoxic training on hypoxia tolerance based on brain functional connectivity. *Physiol Meas*. 2016 Dec;37(12):2299-2316. doi: 10.1088/1361-6579/37/12/2299;
231. Manukhina EB, Downey HF, Shi X, Mallet RT. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016 Jun;241(12):1351-63. doi: 10.1177/1535370216649060;
232. Ryou MG, Chen X, Cai M, Wang H, Jung ME, Metzger DB, Mallet RT, Shi X. Intermittent Hypoxia Training Prevents Deficient Learning-Memory Behavior in Mice Modeling Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Front Aging Neurosci*. 2021 Jul 1;13:674688. doi: 10.3389/fnagi.2021.674688;
233. Camacho-Cardenosa A, Camacho-Cardenosa M, Brooks D, Timón R, Olcina G, Brazo-Sayavera J. Effects training in hypoxia on cardiometabolic parameters in obese people: A systematic review of randomized controlled trial. *Aten Primaria*. 2019 Aug-Sep;51(7):397-405. doi: 10.1016/j.aprim.2018.03.011;
234. Serebrovska TV, Serebrovska ZO, Egorov E. Fitness and therapeutic potential of intermittent hypoxia training: a matter of dose. *Fiziol Zh (1994)*. 2016;62(3):78-91. doi: 10.15407/fz62.03.078;
235. Serebrovskaya TV, Swanson RJ, Kolesnikova EE. Intermittent hypoxia: mechanisms of action and some applications to bronchial asthma treatment. *J Physiol Pharmacol*. 2003 Sep;54 Suppl 1:35-41;
236. Basovich SN. Trends in the use of preconditioning to hypoxia for early prevention of future life diseases. *Biosci Trends*. 2013 Feb;7(1):23-32;
237. Arkhipenko YV, Sazontova TG, Zhukova AG. Adaptation to periodic hypoxia and hyperoxia improves resistance of membrane structures in heart, liver, and brain. *Bull Exp Biol Med*. 2005 Sep;140(3):278-81. doi: 10.1007/s10517-005-0466-0;
238. Serebrovska TV, Grib ON, Portnichenko VI, Serebrovska ZO, Egorov E, Shatylo VB. Intermittent Hypoxia/Hyperoxia Versus Intermittent Hypoxia/Normoxia: Comparative Study in Prediabetes. *High Alt Med Biol*. 2019 Dec;20(4):383-391. doi: 10.1089/ham.2019.0053;
239. Bestavashvili AA, Glazachev OS, Bestavashvili AA, Ines D, Suvorov AY, Vorontsov NV, Tuter DS, Gognieva DG, Yong Z, Pavlov CS, Glushenkov DV, Sirkina EA, Kaloshina IV, Kopylov PY. The effects of intermittent hypoxic-hyperoxic exposures on lipid profile and inflammation in patients with metabolic syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2021. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.700826>;
240. Mallet RT, Burtscher J, Gatterer H, Glazachev O, Millet GP, Burtscher M. Hyperoxia-enhanced intermittent hypoxia conditioning: mechanisms and potential benefits. *Med Gas Res*. 2024 Mar 20;14(3):127-9. doi: 10.4103/mgr.MEDGASRES-D-23-00046;
241. Uzun AB, Iliescu MG, Stanciu LE, Ionescu EV, Ungur RA, Ciortea VM, Irsay L, Motoaşcă I, Popescu MN, Popa FL, Pazara L, Tofolean DE. Effectiveness of Intermittent

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

- Hypoxia-Hyperoxia Therapy in Different Pathologies with Possible Metabolic Implications. *Metabolites*. 2023 Jan 25;13(2):181. doi: 10.3390/metabo13020181;
242. Susta D, Glazachev OS, Zapara MA, Dudnik EN, Samartseva VG. Redox Homeostasis in Humans Exposed to Intermittent Hypoxia-Normoxia and to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia. *High Alt Med Biol*. 2020 Mar;21(1):45-51. doi: 10.1089/ham.2019.0059;
243. Gonchar O, Mankovska I. Moderate hypoxia/hyperoxia attenuates acute hypoxia-induced oxidative damage and improves antioxidant defense in lung mitochondria. *Acta Physiol Hung*. 2012 Dec;99(4):436-46. doi: 10.1556/APhysiol.99.2012.4.8;
244. Glazachev O, Kopylov P, Susta D, Dudnik E, Zagaynaya E. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study. *Clin Cardiol*. 2017; 40(6): 370-376;
245. Bayer U, Likar R, Pinter G, et al. Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017 Feb 8; 3(1): 114-122. doi:10.1016/j.trci.2017.01.002;
246. Dudnik E, Zagaynaya E, Glazachev OS, Susta D. Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Conditioning Improves Cardiorespiratory Fitness in Older Comorbid Cardiac Outpatients Without Hematological Changes: A Randomized Controlled Trial. *High Alt Med Biol*. 2018 Dec;19(4):339-343. doi: 10.1089/ham.2018.0014;
247. Tuter DS, Kopylov PY, Syrkin AL, Glazachev OS, Komarov RN, Katkov AI et al . Intermittent systemic hypoxic-hyperoxic training for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: first results from a single-centre, randomised controlled trial. *Open Heart* 2018 Nov 10; 5;
248. Serebrovska ZO, Serebrovska TV, Kholin VA, Tumanovska LV, Shysh AM, Pashevin DA et al. Intermittent hypoxia-hyperoxia training improves cognitive function and decreases circulating biomarkers of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a pilot study. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 30; 20(21): 5405;
249. Chen PW, Hsu CC, Lai LF, Chi CP, Yu SH. Effects of Hypoxia-Hyperoxia Preconditioning on Indicators of Muscle Damage After Acute Resistance Exercise in Male Athletes. *Front Physiol*. 2022 Apr 19; 13:824210. doi:10.3389/fphys.2022.824210;
250. Behrendt T, Bielitzki R, Behrens M, Glazachev OS, Schega L. Effects of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Exposure Prior to Aerobic Cycling Exercise on Physical and Cognitive Performance in Geriatric Patients-A Randomized Controlled Trial. *Front Physiol*. 2022 May 26; 13:899096. doi: 10.3389/fphys.2022.899096;
251. Bestavashvili A, Glazachev O, Ibragimova S, Suvorov A, Bestavasvili A, Ibraimov S, Zhang X, Zhang Y, Pavlov C, Syrkin A, Kopylov P. Impact of Hypoxia-Hyperoxia Exposures on Cardiometabolic Risk Factors and TMAO Levels in Patients with Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 24;24(19):14498. doi: 10.3390/ijms241914498;
252. Doehner W, Fischer A, Alimi B, Muhar J, Springer J, Altmann C, Schueller PO. Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Training During Inpatient Rehabilitation Improves Exercise Capacity and Functional Outcome in Patients With Long Covid: Results of a Controlled Clinical Pilot Trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024 Dec;15(6):2781-2791. doi: 10.1002/jcsm.13628;
253. Bischoff SC, Schweinlin A. Obesity therapy. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Aug;38:9-18. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.04.013;
254. Behrendt T, Bielitzki R, Behrens M, Herold F, Schega L. Effects of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia on Performance- and Health-Related Outcomes in Humans: A Systematic Review. *Sports Med Open*. 2022 May 31;8(1):70. doi: 10.1186/s40798-022-00450-x;
255. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Mil Med Res*. 2020 Feb 29;7(1):7. doi: 10.1186/s40779-020-00238-8;

256. Parums DV. Editorial: The 2024 Revision of the Declaration of Helsinki and its Continued Role as a Code of Ethics to Guide Medical Research. *Med Sci Monit.* 2024 Dec 1;30:e947428. doi: 10.12659/MSM.947428;
257. Ma WY, Yang CY, Shih SR, Hsieh HJ, Hung CS, Chiu FC, Lin MS, Liu PH, Hua CH, Hsein YC, Chuang LM, Lin JW, Wei JN, Li HY. Measurement of Waist Circumference: midabdominal or iliac crest? *Diabetes Care.* 2013 Jun;36(6):1660-6. doi: 10.2337/dc12-1452;
258. Flegal KM. Waist circumference of healthy men and women in the United States. *Int J Obes (Lond).* 2007 Jul;31(7):1134-9. doi: 10.1038/sj.ijo.0803566;
259. Jaeschke L, Steinbrecher A, Pischon T. Measurement of waist and hip circumference with a body surface scanner: feasibility, validity, reliability, and correlations with markers of the metabolic syndrome. *PLoS One.* 2015 Mar 6;10(3):e0119430. doi: 10.1371/journal.pone.0119430;
260. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999 Feb;23(2):116-25. doi: 10.1038/sj.ijo.0800772;
261. Burton RF. The waist-hip ratio: a flawed index. *Ann Hum Biol.* 2020 Dec;47(7-8):629-631. doi: 10.1080/03014460.2020.1820079;
262. Bramhankar M, Pandey M, Rana GS, Rai B, Mishra NL, Shukla A. An assessment of anthropometric indices and its association with NCDs among the older adults of India: evidence from LASI Wave-1. *BMC Public Health.* 2021 Jul 9;21(1):1357. doi: 10.1186/s12889-021-11421-4;
263. Todea DA. *Tratat de pneumologie.* Cluj-Napoca: Școala Ardeleană; 2023;
264. https://www.beurer.ro/beurer-po-30-pulsoximetru-beurer_584.html?srsId=AfmBOoqiFW_Ed8S5IKxA_TDU_Gd2dRtZyVZE8u2_-7IB_SqzZr6_6aql;
265. <https://neomed.ro/tensiometre-manuale/226-tensiometru-mecanic-moretti-cu-manometru-la-para-cromat-dm345.html>;
266. <https://www.btl.ro/spirometry>;
267. <https://www.physiomed.ro/category/fizioterapie/hipoxie/>;
268. CellOxy - Manual de utilizare;
269. Jaba E., Grama A., *Analiza statistică cu SPSS sub Windows*, Ed. Polirom, Iași, 2004;
270. Petcu, L.C., *Statistică în SPSS-Note de Curs*, Ed. Ovidius University Press, Constanța, 2001;
271. Begu, L., *Statistică și software statistic*, Ed. Clauet, București, 1999;
272. <https://ro.scribd.com/document/58561896/chestionar-obezitate>;
273. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied statistics for the behavioral sciences.* Boston: Houghton Mifflin; 1988, p 118;
274. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to ageing. *Age (Dordr).* 2016 Feb;38(1):23. doi: 10.1007/s11357-016-9884-3;
275. Kapoor N, Arora S, Kalra S. Gender Disparities in People Living with Obesity - An Uncharted Territory. *J Midlife Health.* 2021 Apr-Jun;12(2):103-107. doi: 10.4103/jmh.jmh_48_21;
276. Cohen SA, Greaney ML, Sabik NJ. Assessment of dietary patterns, physical activity and obesity from a national survey: Rural-urban health disparities in older adults. *PLoS One.* 2018 Dec 5;13(12):e0208268. doi: 10.1371/journal.pone.0208268;
277. Yang HL, Tao YW, Cheng SM, Tang XQ, Cao JY, Shen DF. The effect of retirement on obesity in women: Evidence from China. *SSM Popul Health.* 2023 Mar 16;22:101379. doi: 10.1016/j.ssmph.2023.101379;
278. Ortiz GU, Lopes da Silva LS, da Silva Gonçalves L, Abud GF, Rossini Venturini AC, Ramos da Silva AS, Cristini de Freitas E. The association between body mass index, waist

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

- circumference and waist-to-hip-ratio with all-cause mortality in older adults: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN*. 2025 Jun;67:493-509. doi: 10.1016/j.clnesp.2025.03.051;
279. Kim Y. The effects of smoking, alcohol consumption, obesity, and physical inactivity on healthcare costs: a longitudinal cohort study. *BMC Public Health*. 2025 Mar 5;25(1):873. doi: 10.1186/s12889-025-22133-4;
280. Dare S, Mackay DF, Pell JP. Relationship between smoking and obesity: a cross-sectional study of 499,504 middle-aged adults in the UK general population. *PLoS One*. 2015 Apr 17;10(4):e0123579. doi: 10.1371/journal.pone.0123579. Erratum in: *PLoS One*. 2017 Feb 8;12(2):e0172076. doi: 10.1371/journal.pone.0172076;
281. Golzarand M, Salari-Moghaddam A, Mirmiran P. Association between alcohol intake and overweight and obesity: a systematic review and dose-response meta-analysis of 127 observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(29):8078-8098. doi: 10.1080/10408398.2021.1925221;
282. Forero AY, Morales GE, Forero LC. Relationship between physical activity, sedentarism and obesity in adults, Colombia, 2015. *Biomedica*. 2023 Dec 29;43(Sp. 3):99-109. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.7014;
283. Serebrovska TV, Portnychenko AG, Drevytska TI, Portnichenko VI, Xi L, Egorov E, Gavalko AV, Naskalova S, Chizhova V, Shatylo VB. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017 Sep;242(15):1542-1552. doi: 10.1177/1535370217723578;
284. Bestavashvili A, Glazachev O, Bestavashvili A, Suvarov A, Zhang Y, Zhang X, Rozhkov A, Kuznetsova N, Pavlov C, Glushenkov D, Kopylov P. Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Exposures Effects in Patients with Metabolic Syndrome: Correction of Cardiovascular and Metabolic Profile. *Biomedicines*. 2022 Feb 28;10(3):566. doi: 10.3390/biomedicines10030566;
285. Murugan AT, Sharma G: Obesity and respiratory diseases. *Chron Respir Dis*. 2008, 5:233-42. 10.1177/1479972308096978;
286. Vogtel M, Michels A. Role of intermittent hypoxia in the treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;10(3):206-13. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833903a6;
287. Uzun AB, Nedelcu AD, Stanciu LE, Iliescu MG, Tofolean DE. Impact of intermittent hypoxia-hyperoxia therapy in COPD patients – pilot study. *ARS Medica Tomitana*. 2023; 29(1):18-24. doi:10.2478/ar-sm-2023-0004;
288. Masciocchi E, Maltais M, Rolland Y, Vellas B, de Souto Barreto P. Time Effects on Physical Performance in Older Adults in Nursing Home: A Narrative Review. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(6):586-594. doi: 10.1007/s12603-019-1199-5;
289. Dutra MC, Uliano EJ, Machado DF, Martins T, Schuelter-Trevisol F, Trevisol DJ. Assessment of kidney function in the elderly: a population-based study. *J Bras Nefrol*. 2014 Jul-Sep;36(3):297-303. English, Portuguese. doi: 10.5935/0101-2800.20140043;
290. Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab*. 2005 Dec;31 Spec No 2:5S27-5S34. doi: 10.1016/s1262-3636(05)73649-1;
291. Silva Junior GB, Bentes AC, Daher EF, Matos SM. Obesity and kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2017 Mar;39(1):65-69. Portuguese, English. doi: 10.5935/0101-2800.20170011;
292. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):679-89. doi: 10.1002/hep.23280;
293. Nassir F, Rector RS, Hammoud GM, Ibdah JA. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015 Mar;11(3):167-75;

294. Park S, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, Kim K, Kim YC, Han SS, Lee H, Lee JP, Joo KW, Lim CS, Kim YS, Kim DK. Causal linkage between adult height and kidney function: An integrated population-scale observational analysis and Mendelian randomization study. *PLoS One*. 2021 Jul 29;16(7):e0254649. doi: 10.1371/journal.pone.0254649;
295. Mao T, He Q, Yang J, Jia L, Xu G. Relationship between gout, hyperuricemia, and obesity-does central obesity play a significant role?-a study based on the NHANES database. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 Jan 22;16(1):24. doi: 10.1186/s13098-024-01268-1;
296. Shen W, Punyanitya M, Chen J, Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, Lewis CE, Grunfeld C, Heshka S, Heymsfield SB. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Apr;14(4):727-36. doi: 10.1038/oby.2006.83;
297. Ali N, Sumon AH, Fariha KA, Asaduzzaman M, Kathak RR, Molla NH, Mou AD, Barman Z, Hasan M, Miah R, Islam F. Assessment of the relationship of serum liver enzymes activity with general and abdominal obesity in an urban Bangladeshi population. *Sci Rep*. 2021 Mar 23;11(1):6640. doi: 10.1038/s41598-021-86216-z;
298. Blaha MJ, Gebretsadik T, Shintani A, Elasy TA. Waist circumference, not the metabolic syndrome, predicts glucose deterioration in type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Apr;16(4):869-74. doi: 10.1038/oby.2008.12;
299. Oh H, Quan SA, Jeong JY, Jang SN, Lee JE, Kim DH. Waist circumference, not body mass index, is associated with renal function decline in korean population: hallym aging study. *PLoS One*. 2013;8(3):e59071. doi: 10.1371/journal.pone.0059071;
300. Ma W, Zhu H, Yu X, Zhai X, Li S, Huang N, Liu K, Shirai K, Sheerah HA, Cao J. Association between android fat mass, gynoid fat mass and cardiovascular and all-cause mortality in adults: NHANES 2003-2007. *Front Cardiovasc Med*. 2023 May 18;10:1055223. doi: 10.3389/fcvm.2023.1055223;
301. Munnangi S, Sundjaja JH, Singh K, et al. Placebo Effect. [Updated 2023 Nov 13]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan;
302. <https://www2.esaote.com/ultrasound/ultrasound-system/mylab-x6/PowerBreathe> - Manual de utilizare;
303. Fernández-Lázaro D, Gallego-Gallego D, Corchete LA, Fernández Zoppino D, González-Bernal JJ, García Gómez B, Mielgo-Ayuso J. Inspiratory Muscle Training Program Using the PowerBreath®: Does It Have Ergogenic Potential for Respiratory and/or Athletic Performance? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 22;18(13):6703. doi: 10.3390/ijerph18136703;
304. Yorke J, Khan N, Garrow A, Tyson S, Singh D, Vestbo J, Jones PW. Evaluation of the Individual Activity Descriptors of the mMRC Breathlessness Scale: A Mixed Method Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 Sep 15;17:2289-2299. doi: 10.2147/COPD.S372318;
305. <https://tanita.com/products/rd-953pro?Color=White>;
306. Kumar NV, Ismail MH, P M, M G, Tripathy M. Neck circumference and cardio-metabolic syndrome. *J Clin Diagn Res*. 2014 Jul;8(7):MC23-5. doi: 10.7860/JCDR/2014/8455.4641;
307. Blanco-Grau A, Gabriel-Medina P, Rodriguez-Algarra F, Villena Y, Lopez-Martínez R, Agustín S, Pons M, Cruz LM, Rando-Segura A, Enfedaque B, Riveiro M, Casis E, Ferrer-Costa R, Buti M, Rodriguez-Frias F. Assessing Liver Fibrosis Using the FIB4 Index in the Community Setting. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Nov 29;11(12):2236. doi: 10.3390/diagnostics11122236;
308. Agarwal AK, Raja A, Brown BD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan— [updated 2023 Aug 7; cited 2025 May 3];

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

309. Sarah Mathew M, M V, Saravanan K, Grace A, P A. Exploration of the Reasons for Poor Adherence Among Metabolic Syndrome Patients Attending a Tertiary Care Hospital in Tamil Nadu, India: A Mixed Method Study. *Cureus*. 2024 Nov 29;16(11):e74753. doi: 10.7759/cureus.74753;
310. Bartman CM, Awari DW, Pabelick CM, Prakash YS. Intermittent Hypoxia-Hyperoxia and Oxidative Stress in Developing Human Airway Smooth Muscle. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Aug 31;10(9):1400. doi: 10.3390/antiox10091400;
311. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Mar;14(3):275-285. doi: 10.1080/17425255.2018.1440287;
312. Chen X, Orom H, Hay JL, Waters EA, Schofield E, Li Y, Kiviniemi MT. Differences in Rural and Urban Health Information Access and Use. *J Rural Health*. 2019 Jun;35(3):405-417. doi: 10.1111/jrh.12335;
313. Suiter SV, Meadows ML. Educational Attainment and Educational Contexts as Social Determinants of Health. *Prim Care*. 2023 Dec;50(4):579-589. doi: 10.1016/j.pop.2023.04.007;
314. Robards J, Evandrou M, Falkingham J, Vlachantoni A. Marital status, health and mortality. *Maturitas*. 2012 Dec;73(4):295-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.08.007;
315. Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009 Jul 8. APPENDIX B, FAMILY HISTORY IS IMPORTANT FOR YOUR HEALTH. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115560/>;
316. Semple S. Assessing occupational and environmental exposure. *Occup Med (Lond)*. 2005 Sep;55(6):419-24. doi: 10.1093/occmed/kqi135;
317. Li B, Tang X, Le G. Dietary Habits and Metabolic Health. *Nutrients*. 2023 Sep 14;15(18):3975. doi: 10.3390/nu15183975;
318. Hernández-Rubio A, Sanvisens A, Bolao F, Cachón-Suárez I, García-Martín C, Short A, Bataller R, Muga R. Prevalence and associations of metabolic syndrome in patients with alcohol use disorder. *Sci Rep*. 2022 Feb 16;12(1):2625. doi: 10.1038/s41598-022-06010-3;
319. Balhara YP. Tobacco and metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jan;16(1):81-7. doi: 10.4103/2230-8210.91197;
320. Li C, Tao T, Tang Y, Lu H, Zhang H, Li H, Liu X, Guan W, Niu Y. The association of psychological stress with metabolic syndrome and its components: cross-sectional and bidirectional two-sample Mendelian randomization analyses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Dec 8;14:1212647. doi: 10.3389/fendo.2023.1212647;
321. Chomiuk T, Niezgoda N, Mamcarz A, Śliż D. Physical activity in metabolic syndrome. *Front Physiol*. 2024 Feb 19;15:1365761. doi: 10.3389/fphys.2024.1365761;
322. Nair GR, Jadhav SL, Palal D, Rathod H, Verma P, Bhawalkar J, Rathi MA, Ray S, Madamanchi D. The Role of Neck Circumference as a Screening Tool for Obesity in Female Adults: A Cross-Sectional Study in Western Maharashtra. *Cureus*. 2024 Jul 31;16(7):e65814. doi: 10.7759/cureus.65814;
323. Cui T, Yan BH, Liu Z, Yang H, Gyan M, Ma YX. Neck circumference: A valuable anthropometric measurement to detect metabolic syndrome among different age groups in China. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Mar;34(3). doi: 10.1002/dmrr.2966;
324. Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KG, Tuomilehto J, Barr EL, Pauvaday VK, Kowlessur S, Söderberg S. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol*. 2012 Apr;41(2):484-94. doi: 10.1093/ije/dyr198;

325. Widjaja NA, Arifani R, Irawan R. Value of waist-to-hip ratio as a predictor of metabolic syndrome in adolescents with obesity. *Acta Biomed.* 2023 Jun 14;94(3):e2023076. doi: 10.23750/abm.v94i3.13755;
326. Janjic D. Obésité de type androïde et obésité de type gynoïde [Android-type obesity and gynecoid-type obesity]. *Praxis (Bern 1994).* 1996 Dec 3;85(49):1578-83. French. Erratum in: *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997 Jan 28;86(5):149;
327. Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2009;8 Suppl 1:S18-24;
328. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018 Sep;12(9):755-767. doi: 10.1080/17476348.2018.1506331;
329. Amihăesei IC, Chelaru L. Metabolic syndrome a widespread threatening condition; risk factors, diagnostic criteria, therapeutic options, prevention and controversies: an overview. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2014 Oct-Dec;118(4):896-900;
330. Uzun AB, Iliescu M, Stanciu LE, Nedelcu AD, Petcu A, Popescu MN, Beiu C, Petcu LC, Tofolean DE. The Impact of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Therapy on Metabolism and Respiratory System in Obese Patients as Part of Comprehensive Medical Rehabilitation. *Cureus.* 2024 Oct 14;16(10):e71501. doi: 10.7759/cureus.71501;
331. Matos Casano HA, Anjum F. Six-Minute Walk Test. [Updated 2023 Aug 14]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576420/>;
332. Wojan F, Stray-Gundersen S, Nagel MJ, Lalande S. Short exposure to intermittent hypoxia increases erythropoietin levels in healthy individuals. *J Appl Physiol (1985).* 2021 Jun 1;130(6):1955-1960. doi: 10.1152/jappphysiol.00941.2020;
333. Thomas ET, Guppy M, Straus SE, Bell KJL, Glasziou P. Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies. *BMJ Open.* 2019 Jun 27;9(6):e028150. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028150;
334. Ortiz A, Mattace-Raso F, Soler MJ, Fouque D. Ageing meets kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Feb 28;38(3):523-526. doi: 10.1093/ndt/gfac199;
335. Kim IH, Kisseleva T, Brenner DA. Aging and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015 May;31(3):184-91. doi: 10.1097/MOG.000000000000176;
336. Vespasiani-Gentilucci U, De Vincentis A, Ferrucci L, Bandinelli S, Antonelli Incalzi R, Picardi A. Low Alanine Aminotransferase Levels in the Elderly Population: Frailty, Disability, Sarcopenia, and Reduced Survival. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018 Jun 14;73(7):925-930. doi: 10.1093/gerona/glx126;
337. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Sep;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2;
338. Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index and the risk of gout: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr.* 2014 Dec;53(8):1591-601. doi: 10.1007/s00394-014-0766-0;
339. El-Eshmawy MM. Impact of obesity on liver function tests: is nonalcoholic fatty liver disease the only player? A review article. *Porto Biomed J.* 2023 Oct 16;8(5):e228. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000228;
340. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Stein CM. Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3651-9. doi: 10.1002/art.21400;
341. Perswani P, Ismail SM, Mumtaz H, Uddin N, Asfand M, Khalil ABB, Ijlal A, Khan SE, Usman M, Younas H, Rai A. Rethinking HDL-C: An In-Depth Narrative Review of Its Role in Cardiovascular Health. *Curr Probl Cardiol.* 2024 Feb;49(2):102152. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102152;

RECUPERAREA RESPIRATORIE CU HIPOXIE-HIPEROXIE INTERMITENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

342. Zhou Y, Xuan YJ, Yang LS, Rutayisire E, Zhang LJ, Xuan P, Tao XY, Sheng J, Tao FB, Wang SF. Weight changes since age 20 and cardiovascular risk factors in a middle-aged Chinese population. *J Public Health (Oxf)*. 2018 Jun 1;40(2):253-261. doi: 10.1093/pubmed/idx057;
343. Gordon T. Factors associated with serum alkaline phosphatase level. *Arch Pathol Lab Med*. 1993 Feb;117(2):187-90;
344. Rachubińska K, Mińko A, Rotter I, Sołek-Pastuszka J, Ustianowski P, Skonieczna-Żydecka K, Grochans E. The Association Between Obesity, Chronic Inflammation, Metabolic Disorders and Mood Disorders Among Patients up to 12 Months After Hospitalization for SARS-CoV-2. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Oct 23;14(21):2357. doi: 10.3390/diagnostics14212357;
345. Li Y, Yi S, Jiang W, Gong M. Exploring the Relationship Between Different Obesity Metabolism Indices and Hyperuricemia in Patients with Hypertension and Coronary Heart Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024 Oct 18;17:3817-3832. doi: 10.2147/DMSO.S491255;
346. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786;
347. Chirapongsathorn S, Jinatongthai P, Sirichana S, Boonyavarakul A, Treeprasertsuk S, Sansanayudh N. Correlation between neck circumference and hepatic steatosis determined by controlled attenuation parameter. *Clin Obes*. 2024 Jun;14(3):e12647. doi: 10.1111/cob.12647;
348. Zhao X, Song B, Yao T, Fan H, Liu T, Gao G, Wang K, Lu W, Liu C. Waist circumference glucose, a novel and effective predictor of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jul 29;15:1427785. doi: 10.3389/fendo.2024.1427785;
349. Ferhatbegović L, Mršić D, Kušljugić S, Pojskić B. LDL-C: The Only Causal Risk Factor for ASCVD. Why Is It Still Overlooked and Underestimated? *Curr Atheroscler Rep*. 2022 Aug;24(8):635-642. doi: 10.1007/s11883-022-01037-3;
350. Heitmann BL, Frederiksen P, Lissner L. Hip circumference and cardiovascular morbidity and mortality in men and women. *Obes Res*. 2004 Mar;12(3):482-7. doi: 10.1038/oby.2004.54.