

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA

Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con
Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa (CHIMOMO)

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale

in

SALUTE E SPORT

(Presidente: Prof.ssa Milena Nasi)

EFFETTI DELL'IPOBARISMO SULLA FUNZIONALITÀ MITOCONDRIALE E SULLO STRESS OSSIDATIVO NEGLI ATLETI

Relatore: Prof.ssa Milena Nasi

Studente: Maria Chiara Artoni

Correlatore: Dott.ssa Valentina Selleri

ANNO ACCADEMICO 2025-2026

INDICE

1) INTRODUZIONE:

1.1 La storia.....	3
1.2 Cosa si intende per alta quota.....	3
1.3 Differenza tra ipobarismo naturale e ipobarismo artificiale.....	4
1.4 Acclimatazione.....	6
1.5 Effetti dell'alta quota e adattamenti fisiologici.....	8
1.6 Ipobaropatie.....	9
1.7 Telemedicina per il monitoraggio dello stato di salute.....	11
1.7.1 Dispositivo medico Ippocratech.....	12
1.8 Stress ossidativo e radicali liberi.....	12
1.9 Parametri ematochimici.....	13

2) SCOPO DELLA TESI.....15

3) MATERIALI E METODI

3.1 Arruolamento dei partecipanti.....	16
3.2 Protocollo di intervento motorio.....	16
3.3 Misurazione dei parametri vitali	17
3.4 Parametri ematochimici.....	18
3.5 Analisi statistica.....	18

4) RISULTATI

4.1 Valutazione dati di Ippocratech.....	19
4.2 Valutazione dello stress ossidativo e dei ros.....	21
4.3 Valutazione parametri ematochimici.....	21

5) DISCUSSIONE.....25

6) CONCLUSIONI.....29

7) BIBLIOGRAFIA.....30

1. INTRODUZIONE

1.1 LA STORIA

Fino a metà del XX secolo, l'ambiente montano d'alta quota sopra i 2500 metri sul livello del mare (s.l.m.) risultava irraggiungibile ai più, rendendolo quasi esclusivamente frequentato da alpinisti esperti o dalle uniche popolazioni residenti in questi ambienti estremi. Ai giorni nostri, invece, l'ambiente d'alta montagna risulta più accessibile, grazie anche all'insediamento di nuove infrastrutture, come ad esempio impianti di risalita, strutture sportive, percorsi e sentieri attrezzati, alloggi e centri di supporto.

Nel 1960 la sensazionale vittoria del maratoneta “scalzo” Abebe Bikila alle Olimpiadi suscitò fin da subito grande interesse, poiché l'atleta si allenava in alta quota. Poco dopo, l'attenzione aumentò ulteriormente quando i Giochi Olimpici del 1968 furono assegnati a Città del Messico, situata a circa 2.240 metri sul livello del mare. Quest'ultimo evento rese infatti evidente l'importanza dell'allenamento ad alta quota, in particolare per le discipline di resistenza, spingendo numerosi ricercatori a concentrare i loro studi sull'attività fisica e sulla permanenza in altura, focalizzandosi sugli adattamenti fisiologici che essa induce negli esseri umani ed evidenziando soprattutto i possibili benefici o pericoli di esposizioni prolungate in questi ambienti (1).

1.2 COSA SI INTENDE PER ALTA QUOTA

Un ambiente può definirsi di medio-alta quota se rientra in un determinato range di altitudine sul livello del mare. Secondo Bartsch, fisiologicamente si possono distinguere cinque livelli di quota (2):

- A. Livello del mare, 0-500 metri s.l.m.
- B. Bassa quota, 500-2000 metri s.l.m.
- C. Media quota, 2000-3000 metri s.l.m.
- D. Alta quota, 3000-5500 metri s.l.m.
- E. Quota estrema, >5500 metri s.l.m.

Con l'aumentare dell'altitudine, la pressione barometrica totale e la pressione parziale di ossigeno (PO_2) dell'aria diminuiscono progressivamente, creando un ambiente ipossico caratterizzato da una minore disponibilità di ossigeno rispetto al livello del mare.

La pressione barometrica è la forza esercitata dall'aria sulla superficie terrestre e, a livello del mare, equivale a circa 760 mmHg (3). Salendo di quota, essa diminuisce secondo una funzione

esponenziale: ad esempio, a circa 5500 metri è circa dimezzata, mentre sulla cima del Monte Everest è poco più di un terzo della pressione rilevabile a livello del mare (4). Questa riduzione di pressione influisce direttamente anche sulla quantità di ossigeno disponibile per l'organismo.

In condizioni normali, il passaggio di O₂ dai polmoni al sangue è in funzione della differenza esistente tra la pressione di O₂ negli alveoli polmonari (100 mmHg) e quella nel sangue venoso che arriva ai polmoni stessi (40 mmHg). Questo gradiente di pressione, che a livello del mare è di 60 mmHg, è sufficiente ad assicurare il passaggio di O₂ dai polmoni al sangue, garantendo un'adeguata ossigenazione dei tessuti e degli organi (5).

In alta quota, però, l'esposizione ad ipossia ipobarica (HH), condizione di ridotta disponibilità di ossigeno dovuta alla diminuzione della pressione atmosferica, determina una riduzione della pressione parziale dell'ossigeno alveolare e arteriosa, compromettendo il trasferimento di ossigeno dagli alveoli al sangue (5). A causa di questa condizione, la tolleranza all'esercizio fisico si riduce, anche per attività non particolarmente intense, portando alla manifestazione di sintomi come mal di testa, nausea, affaticamento e disturbi del sonno (6).

Oltre alla riduzione della pressione, esistono altri fattori tipici dell'alta quota, come la secchezza dell'aria, le basse temperature e la maggiore irradiazione solare, che possono avere effetti sull'organismo (tabella 1).

	Quota bassa	Quota media	Quota alta	Quota altissima
Altitudine m	0 ÷ 1800	1800 ÷ 3000	3000 ÷ 5500	5500 ÷ 9000
Pressione atmosferica mmHg	760 ÷ 611	611 ÷ 525	525 ÷ 379	379 ÷ 231
Temperatura media teorica °C	+15 ÷ +5	+4 ÷ -4	-5 ÷ -20	-21 ÷ -43
Saturazione emoglobina %	> 95%	94% ÷ 91%	90% ÷ 81%	80% ÷ 62%
VO ₂ max %	100 ÷ 96	95 ÷ 88	88 ÷ 61	60 ÷ 8
Sintomatologia	Assente	Rara	Frequente	Assai frequente

Tabella 1: effetti della quota su alcuni parametri

1.3 DIFFERENZA TRA IPOBARISMO NATURALE E IPOBARISMO ARTIFICIALE

La maggior parte della ricerca sull'ipossia è stata condotta in alta quota, sia per scopi scientifici sia per il trattamento di condizioni mediche come il mal di montagna (AMS), perché si tratta di un

contesto di HH dove la riduzione della pressione barometrica provoca una diminuzione della PO_2 e, di conseguenza, una minore disponibilità di ossigeno per l'organismo.

Tuttavia, questi studi presentano numerose difficoltà pratiche e logistiche, tra cui la gestione della sicurezza e la complessità dell'esecuzione di procedure sperimentali, soprattutto se invasive e in ambienti remoti. Per questo motivo, molti gruppi di ricerca hanno sviluppato strategie per riprodurre le condizioni di alta quota a quote inferiori, utilizzando ambienti controllati sia in condizioni di HH, ad esempio attraverso l'uso delle camere ipobariche, sia di ipossia normobarica (NH) (7).

Questi modelli hanno inoltre permesso di chiarire la distinzione tra ipobarismo naturale, tipico dell'alta quota terrestre, e ipobarismo artificiale, ottenuto mediante camere ipobariche. Entrambe le condizioni determinano HH ma differiscono per la presenza di fattori ambientali aggiuntivi (7). L'ipobarismo naturale è caratterizzato da un insieme di condizioni ambientali che amplificano lo stress fisiologico, tra cui basse temperature, ridotta umidità, maggiore esposizione alle radiazioni ultraviolette e un aumento dello sforzo fisico legato al terreno. Questi elementi contribuiscono a incrementare disidratazione, dispendio energetico e affaticamento (7). Al contrario, nell'ipobarismo artificiale tali variabili sono controllate e stabilizzate. Le camere ipobariche permettono quindi di isolare l'effetto della sola riduzione della pressione barometrica, offrendo un ambiente sperimentale più standardizzato e riproducibile (7).

Quando si parla di ipobarismo artificiale è importante distinguere tra HH e NH. Inizialmente, quando vennero sviluppate le prime tecniche per indurre ipossia, questa differenza non veniva considerata con attenzione. HH generata nelle camere ipobariche si ottiene riducendo la pressione atmosferica (o barometrica), così diminuisce la PO_2 e si ricreano fedelmente le condizioni di alta quota (8). Questo metodo offre un controllo più preciso sull'ambiente di allenamento, consentendo agli atleti di regolare la pressione dell'aria per simulare altitudini specifiche. Tuttavia, questa maggiore precisione e controllo spesso comportano un costo più elevato e la necessità di una struttura più robusta e permanente.

Diversamente, HH opera riducendo la quantità di ossigeno disponibile nell'aria, senza manipolare la pressione atmosferica circostante (8). È il caso della tenda ipossica, un sistema più semplice e diffuso, costituita da un macchinario, chiamato generatore ipossico, che aspira l'aria dall'ambiente riducendo il contenuto di ossigeno fino ai livelli desiderati, e successivamente soffia l'aria ipossica nella tenda attraverso un tubicino, di diametro variabile (9). Con questo metodo l'atleta respira un'aria "più povera" di ossigeno, simulando gli effetti dell'altitudine senza modificare la pressione totale. Questo approccio è più pratico ed economico rispetto alla camera ipobarica e non richiede infrastrutture permanenti, rendendolo particolarmente utilizzato nella preparazione sportiva. Tuttavia, presenta

alcuni limiti tra cui la minore precisione nel replicare le condizioni reali di alta quota e la rumorosità del generatore che può raggiungere i 60–70 dB (10).

Infine uno strumento ancora più pratico è la Maschera di Allenamento in Elevazione 2.0 (ETM) (Training Mask LLC, Cadillac, MI), un nuovo prodotto a basso costo che copre naso e bocca e presenta valvole di flusso che possono essere regolate per aumentare la resistenza respiratoria.

I produttori dell'ETM affermano che l'allenamento con questa maschera provoca risposte fisiologiche simili all'allenamento in quota e che porta a prestazioni atletiche migliori rispetto all'allenamento senza maschera (11). A tal proposito, Porcari et al. hanno dimostrato nel loro studio che un intervento di addestramento di sei settimane con l'ETM non si traduce in alterazioni della percentuale di ossigeno nel sangue o cambiamenti nei parametri ematologici (12). Pertanto, l'ETM non sembra agire come un vero e proprio simulatore di altitudine, ma piuttosto come un dispositivo per l'allenamento dei muscoli respiratori (figura 1).



Figura 1: Maschera di Allenamento in Elevazione 2.0 (ETM 2.0, Training Mask LLC, Cadillac, MI).

1.4 ACCLIMATAZIONE

In risposta alla minore disponibilità di ossigeno l'organismo attiva una serie di adattamenti fisiologici progressivi con l'obiettivo di compensare l'ipossia e mantenere un'adeguata ossigenazione dei tessuti. Questo processo prende il nome di acclimatazione all'altitudine e rappresenta un meccanismo fondamentale per tollerare l'ambiente di alta quota (13). Per gli atleti, quindi, è di fondamentale importanza riuscire ad acclimatarsi correttamente, in modo da evitare qualsiasi complicazione che limiterebbe la possibilità di sopperire ad un carico di allenamento utile per migliorare la performance. Uno studio ha evidenziato come ad altitudini superiori a 1500 metri s.l.m la ventilazione tende ad aumentare anche fino al settimo-nono giorno di permanenza, con l'incremento maggiore che si manifesta attorno al quinto giorno. Inoltre, in questo studio sono stati paragonati i valori della saturazione dell'ossigeno a diverse altitudini in persone correttamente acclimatate e persone non

acclimate, riscontrando valori medi che con l'aumentare dell'altitudine risultano sempre più distanti tra loro (13) (tabella 2).

Altitude (m)	2,438	3,050	3,660	4,270
Unacclimatized	94% (90%-97%)	91% (85%-96%)	85% (75%-93%)	81% (72%-93%)
Acclimatized	94% (91%-98%)	92% (88%-97%)	91% (86%-97%)	89% (81%-95%)

Tabella 2: valori di saturazione dell'ossigeno di soggetti acclimatati confrontati con i valori di saturazione di soggetti non acclimatati. Valori medi e range.

Generalmente, per consentire una corretta acclimatazione l'ascesa a quote elevate (>2000 metri s.l.m) deve avvenire per fasi, in modo da evitare, o quanto meno limitare, le possibili conseguenze di una rapida ascesa a quote elevate. La divisione dell'ascesa in fasi deve essere proporzionale all'altitudine che si vuole raggiungere (14). Mediamente una persona che si muove da altitudini s.l.m e si sposta ad altitudini comprese tra i 1500 metri e i 2500 metri s.l.m impiega dai 3 ai 7 giorni per acclimatarsi, senza il bisogno fasi di acclimatazioni intermedie (15) (figura 2).

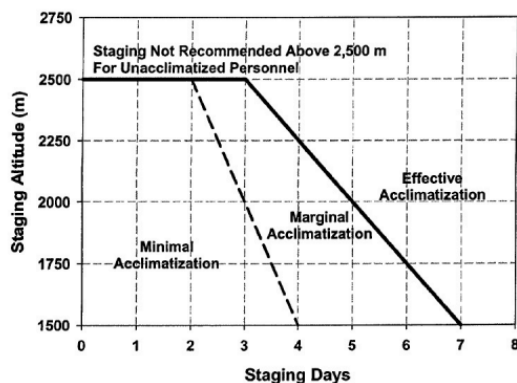


Figura 2. Combinazioni consigliate tra durata della sosta e altitudine da raggiungere per una corretta acclimatazione

Invece, se il soggetto intende portarsi ad altitudini maggiori fino ai 4500metri s.l.m, è fortemente consigliato dividere l'ascesa per step: la prima fase riguarda l'acclimatazione a quote inferiori ai 2500 metri e dura dai 3 ai 7 giorni; successivamente, una volta acclimatato, c'è l'ascesa fino ai 3500 metri dove si devono trascorrere altri 3-7 giorni per permettere gli adattamenti fisiologici necessari a continuare la salita. Infine, si può proseguire verso altitudine ancora più elevate raggiungendo il target iniziale e scongiurando la possibilità di sviluppare ipobaropatie quali: AMS, Edema polmonare da

alta quota (HAPE) o Edema cerebrale da alta quota (HACE) di cui ne parlerò meglio nel capitolo successivo (16).

1.5 EFFETTI DELL'ALTA QUOTA E ADATTAMENTI FISIOLÓGICI

Quando l'acclimatazione avviene correttamente, si generano adattamenti fisiologici importanti che possono portare anche ad un miglioramento delle prestazioni sportive.

Una delle risposte più importanti dell'acclimatazione è l'iperventilazione. Quando la PO_2 raggiunge valori inferiori a 60 mmHg, i chemorecettori periferici stimolano i due centri del respiro (gruppo pontino e i centri bulbari) localizzati nel tronco encefalico e portano ad un aumento della profondità e della frequenza degli atti respiratori. L'aumento della ventilazione provoca contemporaneamente una riduzione della pressione parziale di anidride carbonica (PCO_2), portando all'alcalosi respiratoria con conseguente inibizione della ventilazione. Questa alternanza di stimoli opposti provoca il cosiddetto respiro periodico (respiro di Cheyne-Stokes), costituito da fasi di iperventilazione che si succedono a fasi di ipoventilazione ed a volte di apnea (17).

Il massimo aumento della ventilazione si raggiunge tra i 7.000 e i 7.500 metri di altitudine, corrispondenti a una pressione barometrica di circa 280–300 mmHg, con la PO_2 alveolare che scende a 28–30 mmHg, mentre quella del sangue arterioso si attesta a circa 25–27 mmHg (18). Nei giorni successivi, l'organismo riesce a sostenere meglio la ventilazione grazie all'intervento dei reni che aumentano l'escrezione di bicarbonato nelle urine. Questo meccanismo di compenso riduce l'alcalosi respiratoria, normalizza il pH ematico e ripristina il respiro rappresentando un adattamento efficace per migliorare l'ossigenazione dei tessuti durante l'esposizione prolungata all'alta quota (19).

Un'altra risposta all'acclimatazione è l'aumento della gittata cardiaca. In alta quota, la diminuita disponibilità di ossigeno dovuta alla ridotta pressione parziale dei gas respiratori porta il cuore ad aumentare la frequenza cardiaca e quindi la gettata cardiaca in modo da far arrivare un maggior volume di sangue ai tessuti periferici. La tachicardia raggiunge il limite massimo verso i 7-8.000 m s.l.m. oltre ai quali si verificano perdita di coscienza e collasso (20) (21).

Un'ulteriore importante risposta dell'organismo all'acclimatazione che si verifica generalmente sopra i 2000 metri s.l.m è la policitemia, ovvero l'aumento della concentrazione di globuli rossi nel sangue. L'ipossiemia induce il rene a secernere eritropoietina (EPO), un ormone che agisce sul midollo osseo stimolando l'eritropoiesi. Questo adattamento porta ad un incremento della quantità di emoglobina e quindi della capacità del sangue di trasportare ossigeno, perciò, nonostante la riduzione della PO_2 e della saturazione arteriosa, il contenuto di ossigeno nel sangue arterioso può essere normale o risultare addirittura superiore allo stato basale (22).

Questo adattamento è di fondamentale importanza fisiologica, basti pensare ad esempio come nelle popolazioni che risiedono stabilmente a 4600 metri di altitudine nelle Ande peruviane o gli Sherpa impiegati nelle spedizioni in Nepal la PO_2 arteriosa sia di soli 45 mm Hg e la corrispondente saturazione arteriosa in O_2 soltanto del 81%, al fronte di un range tra il 95-100% al livello del mare (23). Questo fenomeno, in soggetti non abituati ad esposizioni ipossiche, causerebbe una diminuzione considerevole del contenuto arterioso di ossigeno, che negli Sherpa e negli abitanti delle Ande Peruviane, grazie alla policitemia, determina un aumento di emoglobina da 15 a 19,8 g/100mL, con una concentrazione arteriosa di O_2 aumentata fino al 22,4 mL/100mL rispetto ai 15 mL/100mL che si misurerebbero a livello del mare (24).

Un altro adattamento dell'organismo all'alta quota è l'aumento della produzione di 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) all'interno dei globuli rossi. Questa sostanza riduce l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno facilitandone il rilascio ai tessuti periferici (25).

Infine, durante un'esposizione prolungata all'alta quota si osserva una riduzione della massa muscolare. Questo fenomeno, apparentemente svantaggioso, può avere un significato adattativo perché la diminuzione del volume muscolare non è accompagnata da una diminuzione della rete capillare, di conseguenza aumenta la densità capillare relativa migliorando la diffusione dell'ossigeno ai tessuti e rendendo più efficiente l'utilizzo dell'ossigeno disponibile (26).

1.6 IPOBAROPATIE

L'acclimatazione non avviene sempre in modo immediato o efficace. Quando l'organismo non riesce ad adattarsi rapidamente alla ridotta disponibilità di ossigeno, l'esposizione all'alta quota può portare alla comparsa di diverse complicanze. In particolare, può indurre manifestazioni acute, come AMS, oppure nei casi più gravi o prolungati condizioni croniche legate a una persistente esposizione all'ipossia (27). Alcuni di questi problemi sono trascurabili e si risolvono autonomamente nel corso di alcune ore o giorni, altri sono più gravi e possono essere pericolosi per la vita. Le principali e più pericolose complicanze legate ad una scorretta acclimatazione alla quota sono: AMS, HAPE, HACE (28).

Molti soggetti lamentano AMS acuto nei primi giorni trascorsi oltre i 2500 metri s.l.m. Ciò si manifesta più frequentemente nel caso in cui i soggetti siano saliti rapidamente in quota o abbiano iniziato gli allenamenti precocemente, non dando il tempo necessario allo sviluppo dei processi di acclimatazione. L'inizio dei sintomi si verifica generalmente già dalle prime 4-12 ore dopo l'arrivo in quota e i sintomi perdurano per pochi giorni. I sintomi principali includono emicrania, senso di stordimento, stitichezza, contrazione della diuresi, vomito, nausea, disturbi alla vista, insonnia e una

debolezza generale (29). Un altro sintomo che si verifica spesso nei soggetti che soffrono di AMS acuto è la mancanza di appetito dopo l'arrivo in quota, arrivando addirittura a far ridurre l'apporto calorico giornaliero del 40% in alcuni soggetti. Tale complicanza non è da sottovalutare in quanto i substrati energetici utilizzati per sostenere il dispendio energetico variano e se non venissero correttamente reintegrati si potrebbe ricorrere ad una perdita della massa magra, fattore controproducente al miglioramento della performance (30). Inoltre, nei soggetti affetti da AMS acuto spesso l'attività fisica anche di lieve intensità risulta insostenibile, costringendo così a giorni di inattività e ottenendo il risultato opposto a quello ricercato (31) (Tabella 3).

ALTITUDE	INCIDENCE (%)		
	MILD	MODERATE	SEVERE
2,130 m (7,000 ft)	20%-40%	0%-10%	0%
3,050 m (10,000 ft)	20%-30%	10%-20%	0%-10%
3,660 m (12,000 ft)	10%-40%	30%-40%	10%-20%
4,270 m (14,000 ft)	10%-30%	30%-60%	20%-30%
5,500 m (18,000 ft)	0%	10%-20%	>70%

Tabella 3. Incidenza dell'AMS in persone non acclimatate correttamente che raggiungono alte quote rapidamente da altitudini inferiori a 1500m sul livello del mare.

HAPE è una complicanza maligna che può insorgere in soggetti non acclimatati entro i primi 2-5 giorni dall'esposizione all'alta quota e comporta un travaso di liquido dal microcircolo verso i tessuti interstiziali polmonari e negli alveoli. La stessa condizione è stata riscontrata anche fra coloro che risiedono in alta quota quando tornano da lunghi soggiorni a basse altitudini. I più importanti fattori di rischio per l'insorgenza di HAPE sono: la rapidità di ascesa, l'elevata altitudine (oltre i 2500 m) e la predisposizione individuale, ovvero coloro che hanno avuto un precedente episodio di HAPE hanno un rischio maggiore di recidiva durante una successiva esposizione all'alta quota (32). Il soggetto che sviluppa HAPE è spesso un paziente giovane e sano che ha effettuato una rapida ascesa in alta quota da meno di 2-5 giorni. La sintomatologia esordisce con malessere, spossatezza, affaticabilità, cefalea, nausea, anoressia, disturbi intestinali, insonnia, ansia. I sintomi sono difficilmente distinguibili da quelli che caratterizzano il quadro del più comune e benigno "mal acuto di montagna" e generalmente iniziano da 12 a 48 ore dopo l'arrivo in alta quota (tipicamente durante la seconda notte) e, nei casi in cui poi si sviluppa HAPE, essi sono ben presto accompagnati o seguiti da oppressione respiratoria con mancanza o brevità di respiro, facile dispnea da sforzo e persistente tosse secca. La tosse diviene poi più insistente, stizzosa, umida, ed è accompagnata da abbondante espettorato schiumoso che diventa poi sanguigno (33).

HACE rappresenta la complicanza più grave e se non trattato correttamente può essere tale da indurre coma o morte. I sintomi iniziali sono molto simili a quelli dell'AMS e dell'HAPE, ma risultano sin da subito più gravi: disturbi della visione, perdita di coordinazione neuro muscolare, perdita dei riflessi, emiparesi e stato confusionale generale che si sommano ai sintomi di AMS e di HAPE (34). Tuttavia, questa complicanza colpisce in media solo l'1% dei soggetti che si recano oltre i 2700 metri ed è causata dall'aumento della filtrazione di liquido dal microcircolo al tessuto interstiziale cerebrale, generando così un edema (35). Anche in questo caso, il soggetto che soffre di tale complicanza deve essere riportato immediatamente a quote inferiori o deve essere sottoposto ad esposizioni in camere iperbariche, così da limitare le conseguenze e permettere il ristabilirsi della condizione di salute. È sottointeso che l'atleta che soffre di HACE è impossibilitato ad allenarsi, e dovrà limitare il carico di allenamento per un periodo di tempo medio-lungo (36).

1.7 TELEMEDICINA PER IL MONITORAGGIO DELLO STATO DI SALUTE

La crescente prevalenza e il costo delle malattie croniche rappresentano un problema sempre maggiore per i sistemi sanitari. Da oltre vent'anni, la telemedicina si è dimostrata uno strumento efficace sia nel migliorare la qualità della vita dei pazienti sia nell'aumentare l'efficienza dei percorsi di cura (37). Con il termine "telemedicina" si intende lo scambio di informazioni cliniche attraverso sistemi di comunicazione elettronica, che permette agli operatori sanitari di valutare, diagnosticare e trattare i pazienti anche a distanza, senza la necessità di una visita in presenza (38).

A partire da oltre 40 anni fa, con gli ospedali che estendevano i loro servizi ai pazienti in località remote, la telemedicina è cresciuta rapidamente ed è diventata parte integrante di reparti specialistici, ospedali, studi medici privati e assistenza domiciliare (39).

La telemedicina offre numerosi vantaggi. Innanzitutto, consente un migliore accesso ai servizi sanitari, soprattutto per le persone che vivono in aree remote o che presentano difficoltà negli spostamenti. Inoltre, contribuisce a ridurre i costi dell'assistenza sanitaria, diminuendo il numero di visite e ricoveri ospedalieri non necessari. Se integrata con l'assistenza sanitaria tradizionale in presenza, può anche migliorare la qualità delle cure e il monitoraggio dei pazienti (40).

Tra le principali applicazioni della telemedicina vi è il telemonitoraggio, che permette la rilevazione e la trasmissione a distanza, in tempo reale e in modalità wireless, dei principali parametri fisiologici del paziente consentendo un controllo continuo dello stato di salute e un intervento tempestivo in caso di anomalie (41). Un esempio di dispositivo per il telemonitoraggio è il ButterfLife, un dispositivo medico ideato da una startup dell'Università di Modena e Reggio Emilia (42).

1.7.1 DISPOSITIVO MEDICO IPPOCRATECH

La startup italiana VST (VST srl, Modena, Italia) ha sviluppato anche un altro dispositivo di telemonitoraggio più innovativo, denominato Ippocratech, sistema tascabile nato nel 2017, da un'idea di ricercatori universitari. Sviluppato come spin-off, dell'Università di Modena e Reggio Emilia, il dispositivo è stato progettato in quanto fornisce una misurazione touch simultanea semplice e veloce dei cinque parametri principali raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (saturazione di ossigeno, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione sanguigna massima e minima), grafici della curva ECG a una derivazione e foto-pletismografia (PPG). I segnali raccolti vengono trasmessi a un modulo centrale che li elabora tramite algoritmi consentendo di trasformare i dati grezzi in informazioni strutturate, chiare e interpretabili, restituendo all'utente una visione aggiornata e precisa dello stato di salute (figura 3).

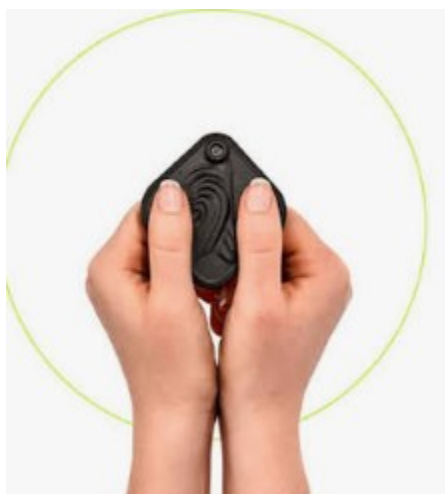


Figura 3. *Ippocratech, un sistema innovativo che trasforma i dati fisiologici in informazioni utili alla prevenzione, migliorando il rapporto tra persona e salute.*

1.8 STRESS OSSIDATIVO E RADICALI LIBERI

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) sono molecole chimiche instabili e nel contesto sportivo sono prodotti di scarto del metabolismo energetico che, durante un allenamento intenso, vengono generati dai muscoli in quantità molto superiori rispetto allo stato di riposo (43).

La scoperta che la contrazione del muscolo scheletrico genera ROS è stata riportata per la prima volta oltre 40 anni fa. Negli anni '80, l'opinione prevalente era che la produzione di ROS indotta dall'esercizio fisico promuovesse l'ossidazione di proteine e lipidi, causando danni muscolari (44). Tuttavia, negli anni '90, questa visione è stata progressivamente rivista poiché un numero crescente di ricerche ha rivelato che i ROS sono molecole di segnalazione, capaci di attivare segnali

intracellulari che accendono specifici geni e proteine regolatrici (attivatori/coattivatori trascrizionali) e in grado di promuovere l'adattamento muscolare indotto dall'esercizio (44).

Prove sempre più solide supportano oggi il loro ruolo nella modulazione di diversi processi fisiologici, quali la regolazione del flusso sanguigno, la produzione di forza muscolare e l'adattamento all'allenamento. (45)

La questione se la produzione di ROS indotta dall'esercizio fisico sia dannosa o benefica per la salute dipende tuttavia dall'equilibrio tra i livelli di produzione di ROS durante l'esercizio e la capacità dei sistemi antiossidanti cellulari di proteggere le cellule da una sfida ossidativa. A questo proposito, diverse recenti revisioni hanno concluso che l'allenamento fisico regolare non provoca stress ossidativo cronico nei muscoli attivi (46) (47) (48) (49).

Concettualmente, questa conclusione è supportata dalla nozione di ormesi indotta dall'esercizio fisico. Il termine ormesi è usato in biologia per descrivere una curva dose-risposta bifasica in cui un aumento transitorio di bassi livelli di un fattore di stress (ad esempio, radiazioni, radicali) fornisce un effetto adattativo benefico sulle cellule, mentre una dose cronica e/o elevata del fattore di stress provoca danni alle cellule (50) (51). Questo rapporto ha concluso che livelli bassi o moderati di produzione di ROS indotta dall'esercizio svolgono un ruolo essenziale nell'adattamento del muscolo scheletrico indotto dall'esercizio. Al contrario, livelli elevati di produzione di ROS provocano danni al muscolo e un declino dei benefici fisiologici associati a una produzione di ROS bassa o moderata (52) (53).

1.9 PARAMETRI EMATOCHIMICI

La valutazione degli effetti dell'esercizio fisico sull'organismo include, oltre alle misurazioni funzionali e prestazionali, l'analisi di specifici parametri ematochimici in grado di riflettere le risposte biologiche a diversi livelli sistemici. Tra questi, i reticolociti, l'emoglobina, l'ematocrito, la creatinina, la creatinichinasi (CK), l'estradiolo e la ferritina rappresentano marcatori di particolare interesse in ambito sportivo e fisiologico.

I reticolociti sono globuli rossi giovani che si sviluppano dagli eritroblasti e circolano nel flusso sanguigno per circa 1-4 giorni prima di maturare in eritrociti (54). Con l'introduzione della conta dei reticolociti in equazioni e modelli statistici per l'individuazione di sospetti casi di doping ematico, la sua applicazione in medicina sportiva ha suscitato un crescente interesse per il comportamento dei reticolociti durante gli allenamenti e le competizioni degli atleti (55).

Emoglobina e ematocrito sono due indicatori fondamentali del sangue per il trasporto dell'ossigeno. Nel contesto medico-sportivo i loro valori variano in base all'allenamento e all'adattamento

fisiologico. L'emoglobina è una proteina globulare formata da quattro subunità: due catene alfa e due catene beta. Ogni subunità è costituita da un gruppo eme e una parte proteica chiamata globina; all'interno di una molecola di emoglobina ci sono quindi quattro gruppi eme e quattro gruppi globina. Il trasporto dell'ossigeno all'interno del sangue avviene per il 98,5% tramite legame con l'emoglobina e per l'1,5% come gas fisicamente disciolto nel plasma; questo ci dimostra come la misurazione della saturazione dell'emoglobina sia un'ottima stima per l'ossigenazione sanguigna (56). L'ematocrito misura il volume dei globuli rossi rispetto al volume totale del sangue e i valori normali corrispondono a circa 40% - 54% negli uomini e 36% - 47% nelle donne (57).

La creatinina è un prodotto di scarto del metabolismo muscolare. Si forma dalla degradazione spontanea e irreversibile della creatina e della fosfocreatina, composti fondamentali per la produzione rapida di energia nel muscolo. Viene prodotta in modo costante e proporzionale alla massa muscolare dell'individuo, riversata nel sangue e poi eliminata dai reni attraverso le urine. In ambito sportivo, i suoi livelli possono aumentare in seguito a: esercizio fisico intenso e prolungato, aumento della massa muscolare, elevata assunzione di proteine o creatina con la dieta (58). È quindi un parametro che riflette sia lo stato metabolico muscolare.

CK è un enzima chiave per il metabolismo energetico della contrazione e del rilassamento del muscolo scheletrico. Questo enzima è anche correlato alla fosforilazione ossidativa mitocondriale. La sua distribuzione è piuttosto ampia e comprende il muscolo scheletrico, il miocardio, il sistema nervoso centrale e la muscolatura liscia (59). Durante l'esercizio fisico intenso, in particolare quando prevede sforzi prolungati o contrazioni eccentriche, come nella corsa in discesa o nel sollevamento pesi, si verificano fisiologiche microlesioni nelle fibre muscolari. In risposta a questi micro-danni, la CK fuoriesce dalle cellule muscolari danneggiate riversandosi nel circolo ematico, determinando un aumento misurabile dei suoi livelli plasmatici nelle ore successive all'allenamento (60). In ambito sportivo, il dosaggio ematico del CK è ampiamente utilizzato come biomarcatore per valutare l'entità dello stress muscolare indotto dall'esercizio, monitorare i tempi di recupero e identificare precocemente condizioni di sovrallenamento (61).

L'estradiolo è il principale ormone sessuale steroideo femminile, responsabile dello sviluppo sessuale e riproduttivo. Sebbene sia noto come ormone delle donne, è presente in piccole quantità anche negli uomini ed è fondamentale per entrambi nel metabolismo osseo, nella protezione cardiovascolare e nella gestione dell'energia. Durante l'esercizio fisico prolungato, il corpo rilascia ormoni dello stress come il cortisolo e le catecolamine, che aumentano la richiesta di energia. Per favorire l'adattamento, l'enzima aromatasi converte una quantità maggiore di testosterone circolante in estradiolo (62).

2. SCOPO DELLA TESI

L'esposizione all'alta quota, dove la pressione atmosferica è più bassa e la disponibilità di ossigeno è ridotta, rappresenta uno stimolo fisiologico importante che induce l'organismo ad adattarsi.

Per tale ragione, si è studiato nel tempo come questi adattamenti che coinvolgono diversi sistemi, a livello cardiovascolare, respiratorio ed ematologico sono rilevanti per la comprensione dei meccanismi di miglioramento della performance fisica e di come incidono sulla salute dell'atleta.

Tuttavia, tali studi presentano numerose difficoltà pratiche e logistiche, tra cui la gestione della sicurezza e la complessità dell'esecuzione di procedure sperimentali, soprattutto se invasive e in ambienti remoti.

Il progresso scientifico e tecnologico ha permesso di sviluppare strumenti e metodologie in grado di riprodurre, almeno in parte, le condizioni di alta quota a livello del mare, aprendo nuove possibilità per la ricerca in ambito fisiologico e sportivo.

Tra questi strumenti, la training mask rappresenta uno dei dispositivi più recenti e ancora poco studiati, la cui reale natura d'azione necessita di ulteriori approfondimenti.

Il presente studio si inserisce in questo contesto con l'obiettivo di valutare gli effetti fisiologici ed ematologici che la training mask, associata all'HIIT, induce sulla salute degli atleti e sul metabolismo mitocondriale, confermando che essa non determina una condizione di ipossia reale, non causa danni alla salute fisica dell'atleta, non è considerata doping e si configura come un dispositivo di allenamento sicuro e legale.

3. MATERIALI E METODI

3.1 ARRUOLAMENTO DEI PARTECIPANTI

Lo studio ha previsto la selezione e l'arruolamento da parte del Servizio di Medicina dello Sport (MDS) dell'Azienda USL di Modena di 20 atleti maschi non professionisti, con età compresa tra i 40 e i 55 anni, impegnati in attività di spinning. I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi sperimentali di 10 partecipanti ciascuno: il primo gruppo ha svolto attività fisica con la training mask, il secondo lo stesso protocollo di attività fisica senza maschera.

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una serie di valutazioni fisiologiche e cliniche, tra cui:

- valutazione cardiovascolare mediante dispositivo medico in grado di rilevare cinque parametri vitali (frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa minima e massima, saturazione di ossigeno nel sangue);
- elettrocardiogramma a una derivazione;
- prelievo ematico;

Le valutazioni sono state effettuate in quattro momenti distinti:

- prima del primo allenamento (baseline, T0);
- immediatamente dopo il primo allenamento (T1);
- al termine di tre settimane di allenamento (T2);
- a distanza di un mese dalla conclusione del protocollo di allenamento (T3).

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Area Vasta Emilia Nord (protocollo n. 521/2024/SPER/AUSLMO) e tutti i partecipanti hanno letto e firmato il consenso informato.

3.2 PROTOCOLLO DI INTERVENTO MOTORIO

I partecipanti di ciascun gruppo sono stati sottoposti ad un programma di attività motoria standardizzato dalla durata di 3 settimane.

Il protocollo di allenamento ipossico intermittente (IHT) prevedeva sessioni di spinning strutturate nelle seguenti fasi (tabella 4):

- una fase di riscaldamento della durata di 5 minuti al 50–60% della FCmax (60–70 rpm, corrispondente a circa 2.000 m di altitudine simulata)
- una fase centrale composta da 8 ripetizioni di lavoro ad alta intensità della durata di 3 minuti ciascuna all'80–90% della FCmax (80–100 rpm, corrispondente a circa 3.000 m) intervallate da 8 recuperi attivi di 2 minuti al 60–65% della FCmax (60–70 rpm).

- infine una fase di defaticamento di 5 minuti al 45–55% della FCmax (60–70 rpm, corrispondente a circa 2.000 m di altitudine).

Fase	Durata	FCmax (%)	rpm	Tipo di stimolo	Valvola-altitudine
Riscaldamento	5'	50–60%	60–70	Attivazione	Principiante-2.000 m
Intervalli alti	3' x8	80–90%	80–100	Alta intensità	Intermedio-3.000 m
Recuperi attivi	2' x8	60–65%	60–70	Recupero aerobico	Intermedio-3.000 m
Defaticamento	5'	45–55%	60–70	Recupero finale	Principiante-2.000 m

Tabella 4. Protocollo di allenamento con l'utilizzo della training mask.

3.3 MISURAZIONE DEI PARAMETRI VITALI

Durante il protocollo i partecipanti sono stati sottoposti a valutazione dei principali parametri vitali effettuata con il dispositivo medico (Ippocratech): frequenza cardiaca (bpm), frequenza respiratoria (atti/minuto), pressione sanguigna minima e massima (mmhg), saturazione di ossigeno (%), ed elettrocardiogramma a una derivazione. Durante la misurazione, il soggetto deve semplicemente appoggiare entrambe le mani sul dispositivo e ogni 5 secondi, il software restituisce i valori dei parametri vitali per 90 secondi totali (figura 4).

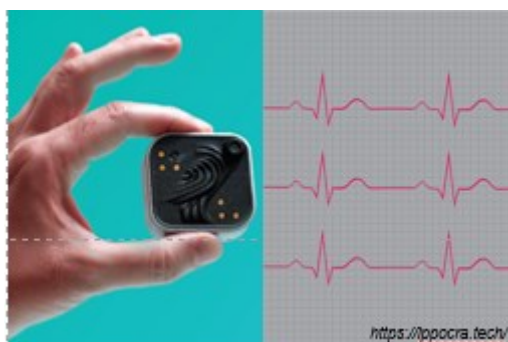


Figura 4. Misurazione dei 5 parametri vitale ed elettrocardiogramma ad una derivazione

3.4 PARAMETRI EMATOCHIMICI

I campioni di sangue sono stati raccolti in quattro momenti: prima del primo allenamento (T0), immediatamente dopo il primo allenamento (T1), al termine delle tre settimane di allenamento (T2) e un mese dopo la conclusione del programma (T3).

I parametri di chimica clinica, ematologici e ormonali sono stati analizzati presso il Laboratorio BLU (NOCSAE, Baggiovara, Modena; certificazione ISO 9001:2015), secondo il protocollo ospedaliero. In particolare, sono stati valutati circa cinquanta analiti ematici, comprendenti: Globuli bianchi, globuli Rossi, emoglobina, ematocrito, volume corpuscolare medio (MCV), Emoglobina corpuscolare media (MCH), Concentrazione media di emoglobina corpuscolare (MCHC), Ampiezza di distribuzione eritrocitaria (RDW), Piastrine, Volume piastrinico medio (MPV), Proteina C, proteine S, GH, IGF1, Glucosio, Urea, Creatinina, Velocità di Filtrazione Glomerulare Stimata (eGFR), Acido urico, Colesterolo, HDL, non HDL, LDL, Trigliceridi, Bilirubina T, Bilirubina D, Proteine T, Transaminasi glutammico-ossalacetica (GOT/AST), Transaminasi glutammico-piruvica (GPT/ALT), Gamma-glutamyl transferasi (GGT), CK, Amilasi, Sodio, Potassio, Ferro, Transferrina, Percentuale di saturazione della transferrina, Ferritina, Testosterone, Cortisolo, Ormone luteinizzante (LH), Ormone follicolo-stimolante (FSH), estradiolo e Progesterone.

Gli analiti di chimica clinica sono stati misurati nel CoreLab mediante piattaforme completamente automatizzate, utilizzando tecniche enzimatiche cinetiche di ultima generazione, metodi immunoturbidimetrici e colorimetrici (analizzatori Olympus 680 e LX20, Beckman Coulter, Brea, California, USA). (Tabella 5)

3.5 ANALISI STATISTICA

Le analisi statistiche in questo studio hanno una finalità esplorativa, dal momento che il progetto non mira a valutare l'efficacia delle metodiche ipobariche ma l'effetto su parametri ematologici e immunologici. Per l'analisi statistica dei dati sarà utilizzato il software Prism 10 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). In particolare, i parametri biologici studiati saranno esaminati mediante analisi della varianza per misure ripetute, mentre la correlazione di Spearman e la regressione lineare saranno utilizzate per valutare eventuali correlazioni tra i dati ottenuti con la sperimentazione.

Un p-value < 0.05 sarà considerato significativo. Se necessario, sarà applicato il coefficiente di correzione di Bonferroni ai risultati.

4. RISULTATI

4.1 VALUTAZIONE DATI DI IPPOCRATECH

Per quanto riguarda il parametro pressione sistolica e diastolica, non sono emerse differenze significative tra il gruppo 1 (con training mask) e gruppo 2 (senza training mask). La pressione sistolica in entrambi i gruppi presenta valori stabili attorno a 110-130mmhg mentre la pressione diastolica i valori si aggira attorno a 70-80mmhg.

Per quanto riguarda la frequenza respiratoria, non emerge nessuna differenza significativa tra i due gruppi. Tuttavia si nota una maggiore dispersione individuale rispetto agli altri parametri da non ricollegare all'uso della mascherina o al tempo di rilevazione quanto più alle differenze individuali delle persone mentre affrontano un esercizio ad alta intensità.

I valori non sono tutti vicini a un valore medio ma oscillano tra 10-15 rpm. (Figura 5.)

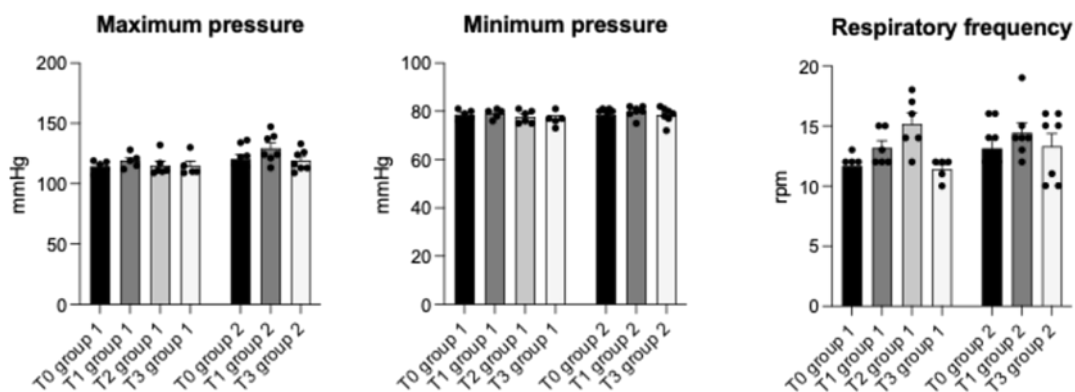


Figura 5. Il primo e il secondo grafico a sinistra mostrano i valori della pressione arteriosa sistolica e diastolica mentre il grafico a destra mostra i valori della frequenza respiratoria nei 4 momenti di rilevazione dei parametri T0 prima dell'allenamento, T1 dopo il primo allenamento, T2 al termine di tre settimane di allenamento, T3 a distanza di un mese dalla conclusione del protocollo di allenamento.

Come ci si aspetta, in entrambi i gruppi sperimentali la frequenza cardiaca aumenta dopo allenamento da T0 a T1 per poi tornare a valori basali a T3. Il confronto tra i due gruppi ha evidenziato una

differenza significativa a T3, in particolare i soggetti che si sono allenati con la training mask hanno mostrato valori più bassi rispetto a chi si è allenato senza l'ausilio del dispositivo (figura 6).

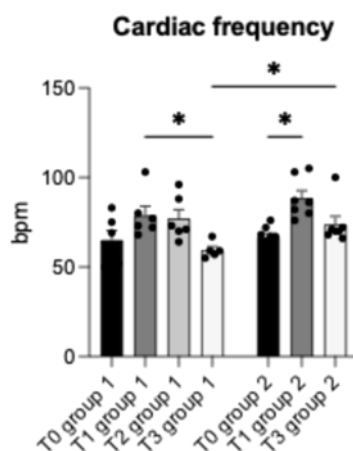


Figura 6. Il grafico mostra l'andamento della frequenza cardiaca nei 4 momenti di rilevazione dei parametri. T0 prima dell'allenamento, T1 dopo il primo allenamento, T2 al termine di tre settimane di allenamento, T3 a distanza di un mese dalla conclusione del protocollo di allenamento.

Per quanto riguarda la saturazione dell'O₂, non emerge nessuna variazione significativa. I valori si mantengono in entrambi i gruppi e nei momenti di rilevazione diversi, sempre al 97-98%, rientrando pienamente nel range fisiologico. In un soggetto sano, infatti, la saturazione dell'ossigeno è considerata nella norma tra il 95-100%. Se i valori fossero scesi sotto al 90% siamo in una fase di ipossiemia lieve e sotto all'85% ipossiemia grave con l'interruzione immediata di qualsiasi attività ed emergenza medica (Figura 7).

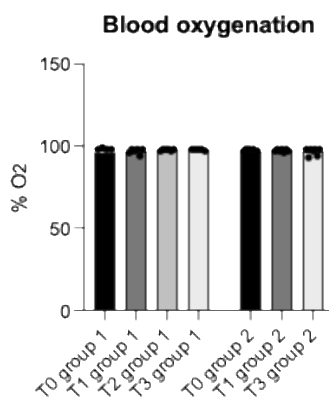


Figura 7. Il grafico rappresenta i valori della saturazione dell'ossigeno che rimangono costanti in entrambi i gruppi e anche nei 4 momenti di rilevazione dei parametri. T0 prima dell'allenamento, T1 dopo il primo allenamento, T2 al termine di tre settimane di allenamento, T3 a distanza di un mese dalla conclusione del protocollo di allenamento.

4.2 VALUTAZIONE DELLO STRESS OSSIDATIVO E DEI ROS

Dai dati emerge che l'allenamento con la training mask provoca un aumento acuto dei ROS di origine mitocondriale nei monociti del sangue, seguito da una significativa riduzione dei livelli di ROS dopo la terza sessione di spinning e a riposo dopo il periodo di allenamento (figura 8).

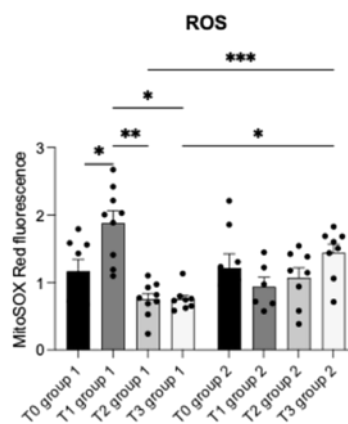


Figura 8. Il grafico rappresenta l'andamento dei valori dei ROS nei monociti del sangue con delle variazioni significative in entrambi i gruppi.

4.3 VALUTAZIONE PARAMETRI EMATOCHIMICI

Per quanto riguarda la creatinina, il gruppo 1 (con maschera) presenta valori stabili per tutto il periodo mentre il gruppo 2 (senza maschera) mostra un aumento progressivo con differenze significative a T2. Analogamente, il gruppo 1 (con maschera) presenta valori stabili o lievemente decrescenti di CK tra T2 e T3 mentre il gruppo 2 (senza maschera) mostra un aumento progressivo significativo tra T0 e T2 (figura 9).

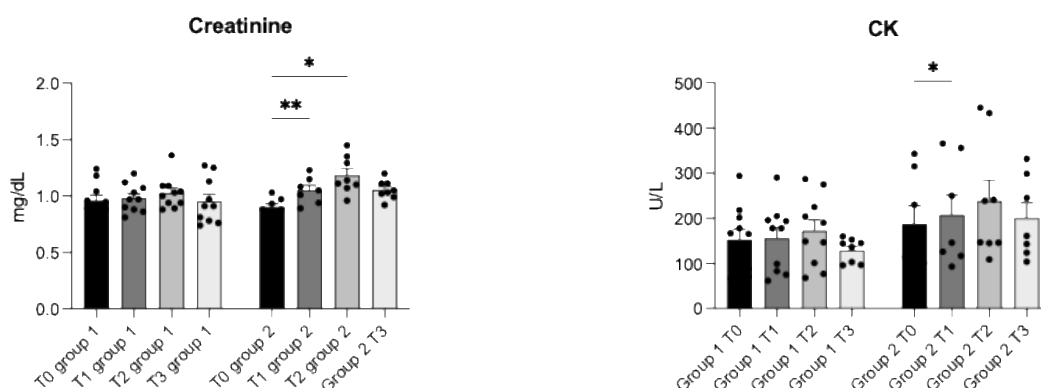


Figura 9. Nella figura a sinistra è rappresentato l'andamento della creatinina e della CK nei vari momenti di valutazione.

I valori dell'estradiolo evidenziano un andamento differente tra i due gruppi. Nel gruppo che ha utilizzato la training mask è stato osservato tra T0 e T3 un incremento progressivo delle concentrazioni di estradiolo. Al contrario, nel gruppo senza mascherina i livelli di estradiolo sono aumentati a T1, per poi diminuire a T2 e ritornare a valori sovrapponibili a quelli registrati al basale (T0) (figura 10).

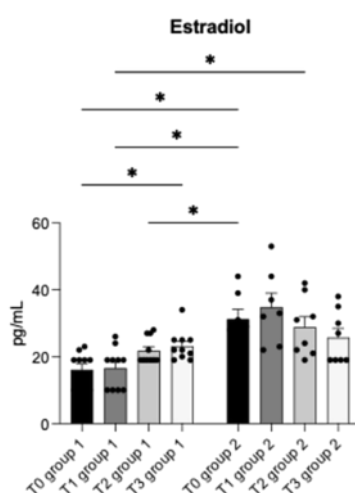


Figura 10. Rappresentazione dell'andamento dell'estradiolo nei 4 momenti di rilevazione dei parametri. T0 prima dell'allenamento, T1 dopo il primo allenamento, T2 al termine di tre settimane di allenamento, T3 a distanza di un mese dalla conclusione del protocollo di allenamento.

	Group 1				Group 2		
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
Globuli bianchi (mil/mmc)	- -	7.36±1.47	7.02±1.31	6.20±0.98		8,15±1,47	8,09±1,97
Globuli rossi (mil/mmc)	4.95±0.41	4.94±0.33	4.85±0.48	4.90±0.45	4,94±0,21	5,10±0,21	5,03±0,20
Emoglobina (g/dL)	14.92±1.07	14.84±0.72	14.85±0.91	14.87±1.00	15,09±0,71	15,54±0,75	15,34±0,64
Ematocrito (%)	44.89±2.44	44.89±1.58	43.41±3.13	43.87±2.84	44,46±2,08	45,86±2,23	45,28±1,88
MCV (fl.)	90.97±4.06	91.07±3.83	89.74±2.99	89.75±3.17	90,03±3,10	89,96±2,75	90,03±3,08
MCH (pg)	30.23±1.46	30.10±1.21	30.74±1.59	30.43±1.35	30,51±1,03	30,46±1,11	30,46±1,14
MCHC (g/dL)	33.26±1.55	33.08±1.32	34.22±0.80	33.89±0.59	33,90±0,38	33,84±0,53	33,83±0,54
RDW (cv%)	13.58±0.42	13.44±0.42	13.67±0.45	13.72±0.60	13,61±0,82	13,56±0,72	13,58±0,62
Piastrene (*10 ³ /μL)	268.20±54.43	278.00±64.64	259.60±46.21	250.30±61.46	260,57±74,94	296,86±68,81	289,13±89,48
MPV (fl.)	9.39±1.23	9.43±1.31	8.18±0.71	8.36±0.70	8,39±0,90	8,53±0,88	8,35±0,94
Neutrofili (%)	53.86±10.39	54.38±8.42	53.32±5.88	52.68±10.12	52,40±6,35	50,61±6,91	51,48±7,29
Neutrofili (migl/mmc)	3.72±0.94	3.98±0.91	3.74±0.82	3.31±0.96	3,64±0,80	4,13±0,92	4,15±1,16
Linfociti (%)	34.65±8.69	34.40±7.50	34.60±7.57	35.25±9.94	35,44±5,29	37,47±6,98	35,91±7,54
Linfociti (migl/mmc)	2.44±0.97	2.54±0.88	2.44±0.71	2.13±0.44	2,48±0,71	3,05±0,80	2,89±0,93
Monociti (%)	8.43±1.95	8.23±1.74	8.50±2.22	8.73±2.55	8,91±1,79	8,91±1,15	9,31±2,19
Monociti (migl/mmc)	0.60±0.29	0.62±0.26	0.59±0.16	0.56±0.26	0,64±0,25	0,73±0,16	0,77±0,33
Eosinofili (%)	2.38±1.11	2.32±1.10	2.85±1.29	2.61±1.25	2,51±0,74	2,27±0,81	2,49±1,13
Eosinofili (migl/mmc)	0.17±0.10	0.17±0.08	0.20±0.08	0.16±0.08	0,18±0,08	0,18±0,08	0,21±0,13
Basofili (%)	0.71±0.30	0.70±0.18	0.74±0.22	0.74±0.28	0,73±0,21	0,76±0,32	0,84±0,31
Basofili (migl/mmc)	0.05±0.02	0.05±0.02	0.05±0.02	0.05±0.02	0,05±0,02	0,06±0,03	0,07±0,03
Reticolociti (*10 ³ /μL)	0.05±0.02	0.06±0.02	0.05±0.01	0.04±0.01	0,05±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01
Reticolociti (%)	1.10±0.30	1.12±0.32	0.93±0.26	0.88±0.23	0,92±0,13	0,98±0,16	0,95±0,19
Proteina C (%)	87.70±39.42	89.50±39.03	114.50±21.64	117.50±20.16	124,71±20,49	129,14±16,15	121,25±23,50
Proteina S (%)	98.90±15.87	100.00±14.45	93.30±17.44	97.20±15.81	92,29±18,22	95,57±14,97	82,25±12,88
GH (ng/mL)	2.27±1.89	2.80±2.46	4.45±3.90	0.16±0.16	1,41±0,89	6,06±8,51	2,46±2,89
IGF1 (ng/mL)	265.62±47.35	163.95±39.40	161.76±31.49	169.73±43.21	157,37±40,19	160,59±35,17	159,69±31,98
Glucosio (mg/dL)	88.40±9.40	85.40±15.65	86.00±9.56	84.10±14.52	86,71±12,76	107,14±17,95	103,13±19,07
Urea (mg/dL)	42.90±12.25	42.10±12.67	42.20±14.96	37.90±6.77	41,29±7,43	42,14±5,96	47,13±11,73
Creatinina (mg/dL)	0.96±0.16	0.98±0.12	1.03±0.14	0.95±0.20	0,90±0,08	1,05±0,12	1,18±0,16
eGFR (mL/min)	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	58,57±2,70
Acido Urico (mg/dL)	5.31±1.00	5.33±0.90	5.45±0.90	5.30±1.01	5,16±1,11	5,47±1,04	5,61±1,46
Colesterolo (mg/dL)	198.70±35.72	203.00±35.89	195.60±30.95	208.60±31.93	221,86±45,22	230,14±42,92	215,25±43,92
HDL (mg/dL)	60.80±7.35	61.50±7.37	63.30±7.30	67.70±8.47	65,71±9,32	69,14±9,01	71,63±17,04
Non HDL (mg/dL)	142.50±12.63	142.67±15.06	132.30±29.03	140.90±31.39	156,14±41,92	159,14±36,97	137,75±31,19
LDL (mg/dL)	120.60±28.92	123.90±28.38	118.40±23.69	127.00±25.46	141,00±34,64	149,29±38,77	136,25±38,28
Trigliceridi (mg/dL)	105.70±44.10	103.60±37.12	116.80±36.89	96.60±40.79	172,14±109,62	172,29±115,30	173,50±91,17
Bilirubina T (mg/dL)	0.64±0.27	0.68±0.31	0.69±0.38	0.74±0.15	0,81±0,48	0,86±0,51	0,72±0,32
Bilirubina D (mg/dL)	0.18±0.10	0.19±0.12	0.13±0.06	0.14±0.02	0,17±0,08	0,17±0,08	0,15±0,07
Proteine T (g/dL)	7.41±0.41	7.54±0.45	7.33±0.29	7.35±0.39	7,44±0,37	7,73±0,38	7,91±0,33

GOT-AST (U/L)	24.60±16.83	25.00±4.40	26.90±4.79	27.40±6.98	25,29±4,07	27.71±3,77	28,25±5,99
GPT-ALT (U/L)	23,60±8,88	23,80±8,93	22,40±7,57	23,10±6,98	24,71±8,81	26,29±9,53	24,75±5,65
Gamma-GT (U/L)	23.40±7.63	23.40±7.21	21.80±6.30	21.80±8.30	33,43±14,50	34,71±16,14	36,50±26,36
CK (U/L)	152.60±75.82	156.00±73.29	172.30±77.48	204.90±167.34	187,86±108,08	207,71±115,98	238,13±132,51
Amilasi (U/L)	79.10±24.67	82.00±29.26	75.70±17.02	84.40±37.74	77,29±36,06	78,14±34,97	73,38±32,84
Sodio (mEq/L)	139.00±1.05	139.70±1.06	139.50±1.51	138.40±1.96	139.71±0,76	140,71±0,95	140,88±1,64
Potassio (mEq/L)	4.41±0.48	4.46±0.46	4.54±0.35	4.24±0.43	4,00±0,32	4,39±0,37	4,31±0,39
Ferro (µg/dL)	91.30±27.22	89.80±28.22	87.50±29.24	100.60±23.36	79,14±33,69	82,00±39,73	93,75±27,18
Transferrina (mg/dL)	285.40±43.77	290.20±41.82	281.50±44.81	281.10±35.52	276,29±39,26	288,00±43,39	291,00±51,16
% Saturazione transferrina	22.85±6.55	21.76±6.22	21.90±6.26	25.70±6.27	20,14±6,47	19,86±7,10	23,13±6,31
Ferritina (ng/mL)	97.19±79.77	99.59±83.22	75.40±69.27	77.70±70.85	130,00±63,07	138,14±73,90	133,00±81,41
TSH (µIU/mL)	1.90±0.79	1.79±0.79	2.23±0.72	1.74±0.67	2,41±1,40	3,10±1,57	3,15±1,92
Testosterone (ng/mL)	4.00±1.98	4.21±2.33	3.99±1.51	3.90±1.08	3,24±0,96	3,76±1,20	3,65±1,33
Cortisolo (µg/dL)	9.28±4.14	9.20±4.99	8.91±3.79	6.18±3.46	5,37±2,45	10,40±3,71	7,86±5,94
LH (µIU/mL)	3.11±1.82	3.16±1.71	2.93±1.61	3.50±1.26	5,06±3,60	5,26±4,12	6,91±5,50
FSH (µIU/mL)	5.22±4.64	5.24±4.93	5.18±4.80	5.24±3.75	8,14±7,20	7,83±6,31	7,40±5,68
Estradiolo (pg/mL)	22.50±0.71	23.00±3.61	23.67±4.18	24.25±4.40	31,29±7,65	34,86±11,07	28,88±8,79
Progesterone (pg/mL)	0.52±0.53	0.41±0.30	0.58±0.33	0.32±0.14	0,44±0,16	0,96±0,41	0,58±0,64

Tabella 5: valutazione di cinquanta parametri ematochimici monitorati prima del primo allenamento (T0), subito dopo il primo allenamento (T1), al termine di tre settimane di allenamento (T2) e un mese dopo la conclusione degli allenamenti (T3). I valori sono espressi come media ± deviazione standard (SD). I valori di p sono stati calcolati mediante il test dei ranghi con segno di Wilcoxon per dati appaiati e sono stati considerati statisticamente significativi quando $p < 0,05$.

5. DISCUSSIONE

L'alta quota ha rappresentato per lungo tempo un ambiente quasi inaccessibile, frequentato esclusivamente da alpinisti e popolazioni residenti. Fu solo a partire dagli anni sessanta del XX secolo che l'interesse scientifico verso questo ambiente cominciò a crescere in modo significativo, soprattutto in relazione alla performance atletica (63).

L'interesse verso l'allenamento in altura si intensificò a partire dagli anni sessanta del XX secolo, quando l'assegnazione dei Giochi Olimpici del 1968 a Città del Messico, posta a circa 2.240 metri sul livello del mare, rese evidente l'importanza degli adattamenti fisiologici indotti dall'ipossia per la performance atletica, in particolare nelle discipline di resistenza (63). Da quel momento, la ricerca scientifica si è interessata dei meccanismi, attraverso cui la riduzione della pressione barometrica e della pressione parziale di ossigeno, determinano adattamenti a livello cardiovascolare, respiratorio ed ematologico contribuendo a migliorare la performance fisica.

Nel tentativo di riprodurre questi stimoli senza spostarsi in quota, la ricerca ha sviluppato diversi modelli di ipossia artificiale: camere ipobariche, tende ipossiche, miscele gassose impoverite di ossigeno che hanno permesso di studiare gli effetti dell'ipossia in condizioni controllate.

La training mask si inserisce in questo contesto con un meccanismo diverso: non modifica la composizione dell'aria né la pressione barometrica, ma aumenta la resistenza al flusso respiratorio, rendendo ogni atto inspiratorio ed espiratorio più faticoso con effetti che mimano quelli dell'esposizione ipossica (64).

Il presente studio, si è proposto di valutare gli effetti che derivano dall'allenamento di IHT condotto con la training mask sui parametri vitali, ematochimici, sulla produzione dei ROS nonché sullo stress ossidativo indotto dall'esercizio.

L'analisi complessiva dei dati mostra che l'utilizzo della training mask durante un protocollo di IHT non determina adattamenti sistemici tipici di una vera esposizione ipossica, ma induce principalmente modificazioni a livello cellulare e metabolico. Gli adattamenti sistemici coinvolgono l'intero organismo e si osservano durante una vera esposizione ad alta quota, dove la PO_2 -è ridotta. La training mask invece, non riduce realmente la quantità di ossigeno presente nell'aria inspirata, ma aumenta principalmente la resistenza al flusso d'aria durante l'inspirazione e l'espirazione.

Durante l'intero protocollo, i soggetti hanno mantenuto valori di PO_2 stabili in entrambi i gruppi, intorno al 97-98% confermando l'assenza di una reale ipossiemia sistemica indotta dal dispositivo. Tuttavia, sia la PO_2 sia la frequenza respiratoria sono state valutate esclusivamente a riposo o immediatamente prima e dopo le sessioni di allenamento, e non durante l'esercizio stesso. Pertanto, non è possibile escludere la comparsa di modificazioni transitorie della ventilazione e di meccanismi

cellulari “hypoxia-like”, ovvero risposte cellulari che mimano quelle tipicamente indotte dall'ipossia, durante le fasi più intense dell'allenamento intervallato ad alta intensità. Normalmente l'attivazione di questi episodi di ipossia cellulare avviene in carenza di ossigeno ma

come nel nostro caso, possono essere attivati anche senza una vera riduzione di ossigeno se sono presenti certi fattori metabolici e meccanici associati all'esercizio di IHT, quali:

- catecolamine (adrenalina e noradrenalina), la cui concentrazione aumenta significativamente durante l'esercizio ad alta intensità, portando all'attivazione del sistema simpatico con conseguente aumento della domanda di ossigeno. Se la domanda supera la portata, si crea squilibrio e quindi può portare ad ipossia tissutale relativa (65);
- lattato, che si accumula durante HIIT e attiva HIF-1 α e i recettori GPRS, favorendo una risposta infiammatoria (66);
- aumento dei ROS;
- aumentato lavoro respiratorio, particolarmente rilevante nel gruppo con mascherina, che incrementa il consumo locale di ossigeno da parte dei muscoli respiratori a discapito dei muscoli locomotori (67);
- aumentata richiesta energetica tissutale.

Per quanto riguarda i livelli dei ROS mitocondriali misurati nei monociti ad ogni timepoint dello studio, i dati mostrano che l'allenamento con training mask determina un aumento acuto dei ROS seguito da una riduzione significativa dei livelli basali a riposo dopo il periodo di training. Questo andamento è compatibile con il fenomeno di ormesi redox, principio biologico secondo cui uno stress iniziale moderato attiva meccanismi adattativi che rendono la cellula più efficiente e resistente allo stress ossidativo. Come se la cellula abbia “imparato” dalla fase di stress acuto, ha potenziato i suoi sistemi antiossidanti, e perciò produce meno ROS a riposo perché diventa più efficiente (68).

L'analisi della respirazione mitocondriale conferma questa interpretazione. Nel gruppo che utilizza la mascherina, la respirazione basale (consumo di ossigeno quando i mitocondri lavorano a riposo) e quella associata alla sintesi di ATP (quota di ossigeno usata specificamente per produrre ATP, indice di efficienza produttiva) rimangono preservate nel tempo (69). Questa situazione indica che l'esposizione intermittente all'ipossia migliora la funzionalità mitocondriale convertendo ossigeno in ATP con la stessa efficienza, non subendo il deterioramento funzionale tipico del periodo di allenamento intenso (70). Mentre nel gruppo senza mascherina, la respirazione basale e quella associata alla sintesi di ATP tendono a ridursi durante il periodo di allenamento per poi recuperare successivamente, indicando una maggiore instabilità funzionale rispetto al gruppo con mascherina. Questo probabilmente accade perché i mitocondri vanno incontro a uno stress funzionale fisiologico: il consumo elevato di ossigeno, l'accumulo di ROS e la richiesta energetica aumentata creano

temporaneamente un ambiente cellulare sfavorevole. È normale quindi osservare in questo gruppo una riduzione transitoria dell'efficienza mitocondriale (70).

Un'ulteriore conferma ci viene data dai valori relativi alla respirazione massimale e respirazione disaccoppiata. La respirazione massimale è il consumo di ossigeno raggiunto quando i mitocondri vengono spinti al loro limite funzionale, rappresenta la riserva e ci mostra quanto margine ha la cellula tra il funzionamento normale e il limite massimo. Questo parametro permette di capire se il mitocondrio sta aumentando la propria capacità complessiva oppure se si sta deteriorando. La respirazione disaccoppiata, invece, rappresenta la quota di attività mitocondriale non destinata alla produzione di ATP, bensì dispersa sotto forma di calore, ed è un indicatore dello stato della membrana mitocondriale. Se questo parametro aumenta, significa che la membrana è stata danneggiata e che il mitocondrio starebbe sprecando energia in modo inefficiente. Monitorare questo parametro permette di valutare se l'ipossia indotta dalla maschera stia causando un danno strutturale al mitocondrio oppure no (71). I risultati relativi a questi due parametri non mostrano differenze significative tra i gruppi, indicando che la mascherina non aumenta la capacità respiratoria massima dei monociti ma sembra contribuire a mantenere una migliore fitness mitocondriale, rendendoli più efficienti nel trasporto degli elettroni sotto stress e più efficiente attività ossidativa accoppiata alla produzione di ATP (72).

Per quanto riguarda i parametri ematochimici analizzati, nel gruppo che ha utilizzato la maschera ipossica, creatinina e CK rimangono sostanzialmente stabili nel corso dello studio. Al contrario, nel gruppo che si è allenato senza maschera si osserva un aumento significativo di creatinina e CK, suggerendo un maggiore stress muscolare o un processo di rimodellamento del tessuto muscolare scheletrico. Per spiegare questi risultati, ci rifacciamo al meccanismo della competizione per il flusso sanguigno tra muscoli respiratori e muscoli locomotori. Quando la resistenza respiratoria aumenta, come avviene indossando la maschera, i muscoli respiratori sono costretti a lavorare molto di più per vincere quella resistenza, richiedendo di conseguenza una quota maggiore di ossigeno, a discapito dei muscoli locomotori che ricevono meno ossigeno e lavorano con una minore intensità meccanica (73). Questa potrebbe essere una possibilità che spiegherebbe perché nel gruppo con maschera CK e creatinina rimangono bassi: i muscoli locomotori sono stati meno sollecitati non perché l'allenamento fosse meno impegnativo, ma perché una parte significativa dell'ossigeno era dirottata verso i muscoli respiratori.

Infine tra i parametri ormonali analizzati, riveste un ruolo importante l'estradiolo per la valutazione della risposta endocrino-metabolica all'esercizio fisico di IHT. Analizzando i risultati emerge che il gruppo 1 mostra valori bassi con live incremento da T1 a T3 mentre nel gruppo 2 i livelli di estradiolo sono aumentati a T1, per poi diminuire a T2 e ritornare a valori sovrapponibili a quelli registrati al

basale (T0). L'incremento di tali valori nel gruppo 1 potrebbe essere dovuto alla risposta biologica del corpo ad elementi stressanti e al fatto che l'esercizio intenso combinato con ipossia intermittente stimola già di per sé la risposta endocrina metabolica, che porta a un aumento della produzione di estradiolo. Questo è un adattamento metabolico favorevole, perché un incremento delle sue concentrazioni porta a una migliore regolazione del metabolismo delle ossa e l'omeostasi endocrina (74). È importante sottolineare che tale incremento, sebbene statisticamente significativo, si sia mantenuto costantemente entro il range di normalità all'interno del range di normalità escludendo un'alterazione endocrina. Va inoltre considerato un limite non trascurabile, ovvero che la gran parte della letteratura disponibile su estradiolo e ipossia intermittente si concentra su modelli animali o su popolazioni femminili/post-menopausali, mentre i dati su uomini di mezza età sottoposti a ipossia intermittente combinata con esercizio sono ancora limitati.

6. CONCLUSIONE

In conclusione, i risultati ottenuti suggeriscono che l'utilizzo della training mask nel contesto specifico del protocollo di allenamento adottato non determina effetti negativi sulla salute degli atleti, come dimostrato dall'assenza di alterazioni clinicamente rilevanti della concentrazione sanguigna di O_2 e dei principali parametri ematologici, metabolici, endocrini e della funzione d'organo.

Al tempo stesso, pur evidenziando alcuni adattamenti a livello cellulare e mitocondriale, non emergono elementi che supportino un reale incremento della performance sportiva rispetto all'allenamento svolto senza mascherina. Tale considerazione deve tuttavia essere interpretata con cautela, poiché lo studio non prevedeva misure dirette della performance (quali VO_{2max} , soglia anaerobica, potenza massima o test prestativi specifici).

Nel complesso, i dati indicano che la training mask rappresenta uno stimolo sicuro e in grado di indurre specifici adattamenti redox-metabolici cellulari, ma che, nelle condizioni sperimentali adottate, non sembra conferire un vantaggio prestativo misurabile rispetto al medesimo allenamento eseguito senza mascherina.

È necessario considerare alcune limitazioni intrinseche dello studio. In primo luogo, la casistica è numericamente ridotta, e ciò potrebbe non permettere di rilevare differenze significative tra i gruppi sperimentali considerati. In secondo luogo, il numero di sessioni di allenamento previste dal protocollo è contenuto, e non è possibile escludere che un periodo di intervento più prolungato avrebbe potuto consentire la rilevazione di adattamenti più significativi e statisticamente rilevabili.

Entrambi questi fattori devono essere tenuti in considerazione nell'interpretazione dei risultati e suggeriscono la necessità di studi futuri con campioni più ampi e protocolli di allenamento di maggiore durata, al fine di valutare con maggiore precisione il potenziale adattativo della training mask in atleti non professionisti.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1) Jonny Coppel, Philip Hennis, Edward Gilbert-Kawai, Michael PW Grocott , *The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials*, National Library of Medicine, 2015 Feb 26;4:2.
- 2) Berglund, “High-Altitude Training”,1992, Sports Medicine 14.
- 3) Andrew T Taylor, Malattie d'alta quota: fisiologia, fattori di rischio, prevenzione e trattamento”, Rambam Maimonides Med J. 31 gennaio 2011.
- 4) Berglund, “High-Altitude Training”,1992, Sports Medicine 14.
- 5) B Berglund, West JB, Schoene RB, Milledge JS. Medicina e fisiologia d'alta quota. 4a ed. Londra, Gran Bretagna: Hodder Arnold; 2007. p. 23.
- 6) Berglund, “High-Altitude Training”,1992, Sports Medicine 14.
- 7) Meeuwssen T, Hendriksen IJ, Holewijn M. Training-induced increases in sea-level performance are enhanced by acute intermittent hypobaric hypoxia. Eur J Appl Physiol. 2001 Apr;84(4):283-90.
- 8) Debevec T, Millet GP. Distinguere l'ipossia normobarica da quella ipobarica: importanza della durata dell'esposizione. J Appl Physiol. 2014;116:1255–5. doi: 10.1152/jappphysiol.00873.2013
- 9) Olivier Girard, Benjamin D. Levine, Robert F. Chapman, Randall Wilber (2023). “*Living High-Training Low*” for Olympic Medal Performance: What Have We Learned 25 Years After Implementation? Int J Sports Physiol Perform.; 18(6):563-572
- 10) Olivier Girard, Benjamin D. Levine, Robert F. Chapman, Randall Wilber (2023). “Living High-Training Low” for Olympic Medal Performance: What Have We Learned 25 Years After Implementation? Int J Sports Physiol Perform.; 18(6):563-572

- 11) Fernández Lázaro, D., Novo, S., & Mielgo Ayuso, J. (2022). Analisi del potenziale della maschera di allenamento in elevazione su biomarcatori, parametri respiratori e indicatori di prestazione sportiva: quali meccanismi ergogenici sono coinvolti? Revisione sistematica. *Archivi di Medicina dello Sport*, 39(1), 10–18.
- 12) Porcari JP, Probst L, Forrester K, et al, “Effetto dell'uso della maschera elevationtraining sulla capacità aerobica, sulla funzione polmonare e sulle variabili ematologiche”. *J Scienze Sportive Med* 15: 379–386, 2016.
- 13) Stephen R. Muza, Charles S. Fulco, Allen Cymerman, “Altitude acclimatization guide”, 2004, Thermal & Mountain Medicine Division, p 3.
- 14) Muza SR, Fulco CS, Cymerman A . Altitude acclimatization guide . Natick, MA : USARIEM ; 2004 . Report No.: USARIEM Technical Note TN04-05 AD A423388 .
- 15) Muza SR, Jackson R, Rock PB, Roach J, Lyons T, Cymerman A . Interaction of chemical defense clothing and high terrestrial altitudes on lift/carry and markmanship performance . *Aviat Space Environ Med* 2000 ; 71 : 668 – 77
- 16) Honingman, B., et al, “Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitude”, 1993, *Intern. Med.*, 118:587.
- 17) Quaranta AJ, D'Alonzo GE, Krachman SL. Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest*. 1997 Feb;111(2):467-73.
- 18) Luks, A.M., Ainslie, P.N., Lawley, J.S., Roach, R.C., & Simonson, T.S. (2021). Ward, Milledge and West’s High Altitude Medicine and Physiology (6th ed.). CRC Press.
- 19) William D. McArdle • Frank L Katch • Victor L. Katch, *fisiologia applicata allo sport- aspetti energetici, nutrizionali e performance*, Milano: casa editrice ambrosiana, 2009.

- 20) diventato 5 B Berglund, High-altitude training. Aspects of haematological adaptation. Sports Med, 14(5):289-303, 1992
- 21) diventato 8 P. Cerretelli, B. Kayser, H. Hoppeler & D. Pette, Muscle Function at Altitude. Clinical Physiology Series, pp 167–176
- 22) Haase VH. Regolazione ipossica dell'eritropoiesi e del metabolismo del ferro. Am J Physiol Renal Physiol. Lug 2010; 299(1):F1-13.
- 23) C.M. Beall, Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104 (suppl_1) 8655-8660..
- 24) John B. West, Andrew M. Luks, “Fisiologia della respirazione”, USA, 2006, pp.190-192
- 25) Mairbäurl H. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. Front Physiol. 2013 Nov 12;4:332.
- 26) Thomson AJ, Drummond GB, Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. J Appl Physiol 2006; 101:809–816.
- 27) Berglund, “High-Altitude Training”,1992, Sports Medicine 14.
- 28) Malconian, M.K., and Rock, “Medical problems related to altitude.”, 1994, Human performance Physiology and environmental medicine at terrestrial extremes, p 33.
- 29) Honingman, B., et al, “Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitude”, 1993, Intern. Med., 118:587.
- 30) de Friedmann, Kinsharf, et. Al., “Effects of low -resistance/high-repetition strength training in hypoxia on muscle structure and gene expression”, 2003, Eur J Physiol, 446:742-751.
- 31) Di Malconian, M.K., and Rock, “Medical problems related to altitude.”, 1994, Human performance Physiology and environmental medicine at terrestrial extremes, p 33.

- 32) Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med*. 2001 Jul 12;345(2):107-14.
- 33) Gabry AL, Ledoux X, Mozziconacci M, Martin C. High altitude pulmonary edema at moderate altitude
- 34) Andrew T Taylor, Malattie d'alta quota: fisiologia, fattori di rischio, prevenzione e trattamento”, *Rambam Maimonides Med J*. 31 gennaio 2011;
- 35) Peter H. Hackett, “The cerebral etiology of high-altitude cerebral edema and acute mountain sickness”, 1999, *Wilderness & Environmental Medicine*.
- 36) Peter H. Hackett, “The cerebral etiology of high-altitude cerebral edema and acute mountain sickness”, 1999, *Wilderness & Environmental Medicine*, vol. 10, Issue 2, pp 97-109
- 37) Commissione Permanente sull’Innovazione Tecnologica nelle Regioni e negli enti Locali, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per gli Affari Generali, Telemedicina: Reference Book sulla Telemedicina e Teleassistenza con particolare riferimento ai territori isolati, 2007.
- (38) Bashshur, RL Sulla definizione e la valutazione della telemedicina. *Telemed. J.* **1995** , *1* , 19–30.
- (39) Mishlanov, V.; Chuchalin, A.; Chereshev, V.; Poberezhets, V.; Vitacca, M.; Nevzorova, V.; Aisanov, Z.; Vizel, A.; Shubin, I.; Nikitin, A.; et al. Ambiti e nuovi orizzonti per l'implementazione dei servizi di m-Health/e-Health in pneumologia nel 2019. *Monaldi Arch. Petto Dis. Arco. MonaldiMal. Torace* **2019** , 89
- (40) Paré, G.; Jaana, M.; Sicotte, C. Revisione sistematica del telemonitoraggio domiciliare per le malattie croniche: le evidenze scientifiche. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **2007** , *14* , 269–277.

- (41) Walker, PP; Pompilio, PP; Zanaboni, P.; Bergmo, TS; Prikk, K.; Malinovschi, A.; Montserrat, JM; Middlemass, J.; Šonc, S.; Munaro, G.; et al. Telemonitoraggio nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (CHROMED). Uno studio clinico randomizzato. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2018** , *198* , 620–628.
- (42) Mattioli AV, Ballerini Puviani M, Malagoli A. Quarantine and Isolation during COVID-19 outbreak: A case of online diagnosis of supraventricular arrhythmia through telemedicine. *J Arrhythm.* 2020;36(6):1114-6.
- (43) Venditti P. , Napolitano G. , e Di Meo S. , Ruolo dei mitocondri e di altre fonti di ROS nello stress ossidativo legato all'ipertiroidismo , *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry* . (2015) **15** , n. 1, 5 – 36
- (44) Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Radicali liberi e danni tissutali prodotti dall'esercizio fisico. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982;107:1198–1205.
- (45) Sies H. Academic Press; New York, NY: 1985. Stress ossidativo.
- (46) de Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, de Andrade RV, Simões HG L'effetto antiossidante dell'esercizio fisico: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Sports Med.* 2017;47:277–293.
- (47) Di Meo S., Napolitano G., Venditti P. Mediatori della protezione dell'attività fisica contro il danno muscolare scheletrico legato alle specie reattive dell'ossigeno (ROS). *Int J Mol Sci.* 2019;20:E3024.
- (48) Nocella C., Cammisotto V., Pigozzi F., Borriero P., Fossati C., D'Amico A. Alterazione tra sistemi ossidanti e antiossidanti: implicazioni a breve e lungo termine per la salute degli atleti. *Nutrients.* 2019;11:E1353.
- (49) Radak Z., Ishihara K., Tekus E., Varga C., Posa A., Balogh L. Esercizio fisico, ossidanti e antiossidanti modificano la forma della curva di ormesi a campana. *Redox Biol.* 2017;12:285–290.
- (50) Calabrese EJ, Baldwin LA Ormesi chimica: le sue basi storiche come ipotesi biologica. *Toxicol Pathol.* 1999;27:195–216.

- (51) Mattson MP Ormesi definita. *Ageing Res Rev.* 2008;7:1–7.
- (52) Radak Z., Chung HY, Goto S. Esercizio fisico e ormesi: adattamento correlato allo stress ossidativo per un invecchiamento di successo. *Biogerontology.* 2005;6:71–75.
- (53) Musci RV, Hamilton KL, Linden MA Mitormesi indotta dall'esercizio fisico per il mantenimento del muscolo scheletrico e l'estensione della durata della vita in salute. *Sports (Basel)* 2019;7:E170.
- (54) Lombardi G, Colombini A, Lanteri P, Banfi G. Reticulocytes in sports medicine: an update. *Adv Clin Chem.* 2013;59:125-53.
- (55) Banfi G. Reticulocytes in sports medicine. *Sports Med.* 2008;38(3):187-211.
- (56) Pallotta, M. (2024). Principi di funzionamento dei saturimetri e dei sensori usati per la misura dell'ossigenazione del sangue (Tesi di laurea triennale, Università degli Studi di Padova).
- (57) Kluger MJ, Ashton HA, Doshi JB, Hein PS, Newby JS, Philips RS. Sports anemia and iron supplements. *Med Sci Sports Exerc.* 1993 Feb;25(2):303-4.
- (58) Deng Y, et al. *Sci Rep.* 2025
- (59) Shoji S. [Creatine kinase (CK)]. *Nihon Rinsho.* 1995 May;53(5):1136-40. Japanese.
- (60) Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull.* 2007;81-82:209-30.
- 61) Bunt JC, Bahr JM, Bembien DA. Comparison of estradiol and testosterone levels during and immediately following prolonged exercise in moderately active and trained males and females. *Endocr Res.* 1987;13(2):157-72.

- (62) Jonny Coppel, Philip Hennis, Edward Gilbert-Kawai, Michael PW Grocott , *The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials*, National Library of Medicine, 2015 Feb 26;4:2.
- (63) Rosales AM, Shute RJ, Hailes WS, Collins CW, Ruby BC, Slivka DR. Independent effects of acute normobaric hypoxia and hypobaric hypoxia on human physiology. *Sci Rep*. 2022 Nov 15;12(1):19570.
- (64) Zouhal H, Jacob C, Delamarche P, Gratas-Delamarche A. Catecolaminiche e gli effetti dell'esercizio fisico, dell'addestramento e del genere. *Medicina dello Sport* 2008; 38(5):401-23.
- (65) Fang Y, Li Z, Yang L, Li W, Wang Y, Kong Z, Miao J, Chen Y, Bian Y, Zeng L. Ruoli emergenti del lattato nell'infiammazione acuta e cronica. *Segnale della comunicazione cellulare*. 16 maggio 2024; 22(1):276.
- (66) Chandel NS, McClintock DS, Feliciano CE, Wood TM, Melendez JA, Rodriguez AM, Schumacker PT. Le specie reattive di ossigeno generate al complesso mitocondriale III stabilizzano il fattore 1 α inducibile dall'ipossia durante l'ipossia: un meccanismo di rilevamento dell'O₂. *J Biol Chem*. 2000 18 agosto; 275(33):25130-8.
- (67) Zhu X, Zuo L, Cardounel AJ, Zweier JL, He G. Caratterizzazione dello stato redox tissutale in vivo, dell'ossigenazione e della formazione di specie reattive dell'ossigeno nel miocardio post-ischemico. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9:447–55.
- (68) Smolina N, Khudiakov A, Kostareva A. Analisi della respirazione mitocondriale come indicatore del metabolismo e della fitness cellulare. *Metodi Mol Biol*. 2023;2644:3-14.
- (69) Haase VH. Regolazione ipossica dell'eritropoiesi e del metabolismo del ferro. *Am J Physiol Renal Physiol*. Lug 2010; 299(1):F1-13. doi: 10.1152/ajprenal.00174.2010. Epub 5 maggio 2010.
- (70) Kurhaluk N, Tkachenko H, Nosar V. Gli effetti dell'addestramento intermittente all'ipossia sul consumo di ossigeno mitocondriale nei ratti esposti allo scarico scheletrico. *Ann Clin Lab Sci*. 2013;43(1):54-63.

(71) Cheng J, Nanayakkara G, Shao Y, Cueto R, Wang L, Yang WY, Tian Y, Wang H, Yang X. Mitochondrial Proton Leak Plays a Critical Role in Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2017;982:359-370.

(72), Kurhaluk N, Tkachenko H, Nosar V. Gli effetti dell'addestramento intermittente all'ipossia sul consumo di ossigeno mitocondriale nei ratti esposti allo scarico scheletrico. *Ann Clin Lab Sci.* 2013;43(1):54-63.

(73) A. William Sheel, Robert Boushel e Jerome A. Dempsey *Journal of Applied Physiology* 2018 125:3, 820-831

(74) Vandenput L, Ohlsson C. Gli estrogeni come regolatori della salute ossea negli uomini. *Nat Rev Endocrinol.* Agosto 2009; 5(8):437-43. doi: 10.1038/nrendo.2009.112. Epub 2009 16 giugno. PMID: 19528961.