

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**FISIOLOGIA D'ALTA QUOTA: STRESS OSSIDATIVO E
ADATTAMENTI FISIOLOGICI**

Relatore: Prof. Bosco Gerardo

Co-Relatore: Dott.ssa Simona Mrakic Sposta

Laureando: Mattiello Carlo

N° di matricola: 1234578

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: ALTA QUOTA, CARATTERISTICHE E FENOMENI DI ADATTAMENTO	5
1.1 Caratteristiche fisiche e variabilità dell'ambiente montano	5
1.2 Fenomeni di adattamento fisiologici	8
1.2.1 Aumento della frequenza cardiaca in seguito all'aumento dell'altitudine	9
1.2.2 Aumento della frequenza respiratoria in seguito all'aumento dell'altitudine	10
1.2.3 Aumento dell'emopoiesi in seguito all'aumento dell'altitudine	11
1.2.4 Perdita di massa muscolare in seguito all'aumento dell'altitudine	12
CAPITOLO 2: STRESS OSSIDATIVO ED AGENTI OSSIDANTI	14
2.1 Lo stress ossidativo e la produzione di agenti ossidanti	14
2.1.1 Radicali liberi: superossido, perossido di idrogeno e radicale ossidrile	15
2.1.2 Radicali liberi: ossido nitrico, ione perossinitrito	17
2.2.1 Enzimi antiossidanti: catalasi enzimatica, glutatione perossidasi, superossido dismutasi	19
2.2.2 Antiossidanti che rompono la catena	19
2.2.3 Proteine leganti metalli di transizione	20
CAPITOLO 3: MAL DI MONTAGNA E PRINCIPALI MALATTIE CORRELATE ALL'ALTA QUOTA: AMS, HAPE, HACE	22
3.1 Il mal di montagna: manifestazioni e contromisure	22
3.2.1 Epidemiologia del mal di montagna acuto	25
3.2.2 Patofisiologia del mal di montagna acuto	25
3.3 Edema cerebrale da alta quota HACE	26
3.3.1 Epidemiologia dell'edema cerebrale da alta quota	27
3.3.2 Patofisiologia dell'edema cerebrale da alta quota	27
3.4 Edema polmonare da alta quota (HAPE)	28
3.4.1 Epidemiologia dell'edema polmonare da alta quota	29
CAPITOLO 4: STRESS OSSIDATIVO ED ESERCIZIO IN ALTA QUOTA	31
4.1 Esercizio in alta quota e metodologie di allenamento	31
4.1.1 Live high, train high (LHTH)	32
4.1.2 Live low, train high (LLTH)	33

4.1.3 Live high, train low (LHTL)	34
4.2 Impatto dell'esercizio in alta quota sullo stress ossidativo	35
4.2.1 Recupero dell'esercizio ipossico	37
4.3.1 Disponibilità d'energia in montagna	41
4.3.2 assunzione di ferro (Fe) in montagna	42
4.3.3 Effetto degli alimenti ricchi di antiossidanti sullo stress ossidativo.....	43
CONCLUSIONI.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	45

INTRODUZIONE

Lo stress ossidativo e i conseguenti adattamenti fisiologici ricoprono da tempo un vasto campo di interesse e ricerca scientifica. In questo ampio scenario si va ad inserire la fisiologia ipossica, in particolare quella conseguente all'esposizione all'alta quota, nota per portare perturbazioni nell'omeostasi del corpo umano in modo proporzionale allo stato ipossico. Il concetto di stress ossidativo, formulato nel 1956, indica una condizione patologica in cui risulta alterato l'equilibrio tra la produzione e l'eliminazione di specie chimiche ossidanti, a favore dei pro-ossidanti (Harman, 1956). Se le difese antiossidanti cellulari e corporee sono insufficienti per mantenere uno stato redox equilibrato e le condizioni di stress sono prolungate, un eccesso di ROS e RNS può produrre importanti cambiamenti che diventano irreversibili nel lungo periodo (Nelson & Cox, 2018). In ambito sportivo, da diversi decenni si cerca di indagare con sempre più precisione quali possano essere gli eventuali adattamenti positivi e negativi in seguito a sessioni di allenamento condotte in altitudine, laddove la pressione parziale dell'ossigeno va via via diminuendo all'aumentare della quota. Negli anni sono stati sviluppati e discussi vari protocolli d'allenamento, da quelli che prevedono un'esposizione costante all'ipossia a quelli che suggeriscono un'alternanza più o meno frequente tra ipossia e normossia (Khodaei, Grothe, Seyfert, & VanBaak, 2016). Se da una parte la condizione ipossica ipobarica è il principale fattore che porta ad adattamenti a livello ematico, respiratorio, cardiaco e muscolare, risulta anche essere la causa primaria che porta alla comparsa del mal di montagna (Luks, Swenson, & Bärtsch, 2017). Comprendere le relazioni che legano l'ipossia ipobarica (e non) agli adattamenti fisiologici ricercati e individuare un sano e athleticamente rilevante rapporto tra effetti positivi e negativi derivati, risulta la sfida principale di chi ricerca benefici tramite queste metodiche allenanti. In questa condizione fortemente stressante risulta essere di fondamentale importanza sia la gestione del carico d'allenamento che l'alimentazione; quest'ultima in particolare, se integrata con cibi ricchi di antiossidanti e ferro, può andare a mitigare gli effetti dannosi dovuti ad un intenso esercizio fisico svolto in situazioni ipossiche (Canals-Garzón, et al., 2022), (Stellingwerff, et al., 2019).

SCOPO

Scopo della tesi è quello di analizzare l'ambiente ipossico, in particolare quello d'alta quota, e descriverne quelli che sono i principali adattamenti fisiologici che ne derivano in seguito all'esposizione all'ipossia. Sono stati esaminati in primis gli adattamenti fisiologici di carattere cardio-respiratorio (Tian, et al., 2020) (Hoiland, Howe, Coombs, & Ainslie, 2018), ematologico (Haase, 2013) e muscolare derivanti l'ipossia (Chaundhary, et al., 2012), ovvero quelle che sono le risposte principali che il nostro organismo attua per fronteggiare questo tipo di ambiente. Successivamente sono stati discussi quelli che sono i principali agenti ossidanti (ROS, RNS) (Nelson & Cox, 2018), le relative reazioni chimiche, gli antiossidanti e la loro funzione biologica (Mohanraj, Merola, Wright, & Clanton, 1998) (Davies, 1995). La seconda parte invece ha descritto la fisiopatologia ed epidemiologia delle principali patologie che caratterizzano l'ascesa in alta quota, come il mal di montagna (Luks, Swenson, & Bärtsch, 2017) (Kriemler, et al., 2014) e i principali sintomi (HAPE, HACE) (Schoch, Fischer, & Marti, 2002) (Swenson & Bärtsch, 2012) (Bärtsch, Mairbäurl, Maggiorini, & Swenson, 1985) e quelli che sono i protocolli d'allenamento più usati dagli atleti che ricercano un miglioramento delle loro performance tramite l'esposizione ipossica (Khodaei, Grothe, Seyfert, & VanBaak, 2016) (Dragos, et al., 2022) (Girard, Brocherie, Goods, & Millet, 2020) (Schmitt, Willis, Fardel, Coulmy, & Millet, 2018), soffermandosi su quelli che sono gli adattamenti positivi derivanti e sulle maggiori criticità da gestire (Raberin, et al., 2021) (Horiuchi, Nishida, Dobashi, & Koyama, 2022).

CAPITOLO 1: ALTA QUOTA, CARATTERISTICHE E FENOMENI DI ADATTAMENTO

1.1 Caratteristiche fisiche e variabilità dell'ambiente montano

Per montagna, secondo le principali convenzioni, si intende un rilievo sulla superficie terrestre non inferiore ai 600 metri sul livello del mare e dotato, almeno in parte, di un aspetto impervio; variabile per flora, fauna, morfologia e composizione geologica in base alle latitudini e longitudini, la maggior parte della superficie terrestre può essere considerata montuosa, annoverando ben 14 vette superiori a 8000 metri sul livello del mare.

Un ambiente rimodellato dall'incessante scorrere del tempo, meta tanto ambita quanto pericolosa, è ad oggi un luogo di grande interesse per la ricerca scientifica, date le sue peculiari caratteristiche che portano l'uomo a continui adattamenti per raggiungere le vette più ambite. L'ambiente montano viene suddiviso in quattro zone principali con il salire della quota sul livello del mare.

La prima zona, chiamata "zona indifferente", viene individuata a partire da 0 m s.l.m. fino ai 1500/2000 m s.l.m.; viene definita così poiché, in assenza di patologie specifiche (cardiopatie, anemie, broncopneumopatia cronica ostruttiva), soggetti sani non avvertono sensibilmente la mancanza di ossigeno rispetto a quote più basse. Una seconda zona, denominata "alta quota", comincia dai 3000 m s.l.m. ai 5000 m s.l.m., tollerabile da soggetti ben allenati e comunque sottoposti ad un'adeguata acclimatazione. Dai 5000 m s.l.m. in poi si inizia a parlare di "altitudine estrema", tollerabile dall'uomo non senza difficoltà e preceduta da un periodo di acclimatazione ad altitudini inferiori; in particolare, superati i 7000 m s.l.m. si entra nella cosiddetta "zona critica", una quota accessibile ad un'élite ristretta di atleti e comunque sostenibile solamente per un breve periodo limitato di tempo. (Cogo, 2009).

L'ambiente montano è caratterizzato da fenomeni di origine fisica che ne descrivono le peculiarità man mano che l'altitudine aumenta. In particolare, i principali fenomeni fisici riguardano la diminuzione di temperatura, pressione dell'aria e pressione parziale dell'ossigeno, in relazione con l'aumento della quota

rispetto al livello del mare. Queste evoluzioni ambientali correlate all'ascesa, portano il corpo umano ad attuare dei sistemi di adattamento per contrastare tali cambiamenti.

L'aria è la miscela di sostanze aeriformi che costituisce l'atmosfera, composta da gas quali Azoto (78%), Ossigeno (20.9%), Argon (0.93%) e CO₂ (0.04%) (nella regione atmosferica denominata "troposfera", che si estende da 0m s.l.m. a 10/15km s.l.m., la temperatura decresce in modo costante e proporzionale di circa 6.5°C ogni 1000 m di altitudine (gradiente termico verticale negativo). Questo accade poiché l'aria dell'atmosfera non viene riscaldata direttamente dal calore dei raggi solari, ma dal calore riflesso dalla superficie terrestre. Esclusi fenomeni peculiari di "inversione termica", fenomeno caratterizzato da un gradiente termico positivo secondo il quale la temperatura aumenta proporzionalmente con l'aumentare dell'altitudine, è dunque logico pensare che man mano che ci si allontana dal terreno salendo di quota, la temperatura dell'aria andrà via via diminuendo (Bosellini, 2014).

Il secondo fattore di massimo interesse riguarda la "pressione atmosferica"; la pressione atmosferica viene definita come il rapporto tra la forza peso della colonna d'aria e la misura dell'area della stessa. Nel Sistema Internazionale (S.I.), l'unità di misura utilizzata per descrivere la pressione atmosferica è il pascal (Pa), secondo l'equazione: $1atm = 1.01 \times 10^5 Pa$. L'aria è soggetta alla compressione dovuta al suo stesso peso e la relazione tra l'altitudine e la diminuzione della pressione non è lineare; con qualche approssimazione la legge di Boyle-Mariotte è valida anche per l'atmosfera. La legge di Boyle-Mariotte afferma che: "la pressione P e il volume V di una data massa di gas mantenuta a temperatura costante sono legati dalla relazione $PV = costante$ ", ovvero che, a temperatura costante, pressione e volume sono inversamente proporzionali. Esiste una formula matematica che consente approssimativamente di calcolare la pressione atmosferica in relazione all'altitudine: $P = (0,9877)^{\frac{m}{100}}$ (dove m sta per l'altezza in metri). I valori ottenuti sono valori di media, poiché fattori come condizione atmosferiche e latitudine del punto preso in considerazione, possono andare ad influenzare la pressione atmosferica. Strettamente legato alla pressione, è il concetto di pressione parziale

p_i : “la pressione totale esercitata da una miscela di gas ideali è uguale alla somma delle pressioni parziali che sarebbero esercitate dai gas se fossero presenti da soli in un egual volume”. La legge di Dalton $\sum_{i=1}^q p_i = p_1 + p_2 + \dots + p_n$ afferma che la somma delle pressioni parziali dei gas componenti una miscela di gas, deve essere uguale alla pressione totale della miscela stessa; ne deriva che, per quanto riguarda l’atmosfera, la pressione totale dell’aria sarà così composta: 0,78atm di azoto, 0,21atm di ossigeno e 0,01atm di argon e altri componenti.

Di fondamentale importanza per la respirazione è l’ossigeno (O_2) e la sua pressione parziale; esattamente come la pressione atmosferica, anche le pressioni parziali dei gas che la compongono diminuiscono proporzionalmente con l’aumentare della quota. Diretta conseguenza della diminuzione della pressione parziale di O_2 è la condizione patologica di ipossia: in particolare l’ipossia ipossica, è causata dalla diminuita pressione parziale di ossigeno nel sangue, legata a sua volta alla bassa pressione barometrica, ovvero alla permanenza in quota, o dalla respirazione di aria a basso contenuto di ossigeno.

Elemento di congiunzione tra temperatura e pressione, è la densità, che esprime la quantità di aria contenuta in un metro cubo di volume: il rapporto tra massa (d’aria in questo caso) e volume occupato (in condizioni standard la densità dell’aria è pari a 1,293 Kg/m³). Densità e pressione dell’aria aumentano all’aumentare della colonna d’aria sovrastante; di conseguenza la densità dell’aria decresce con l’aumentare della quota. Inoltre, la densità dell’aria risulta inversamente proporzionale alla temperatura poiché segue la legge dei gas perfetti: $pV = nRT$ (*p sta per la pressione, V per il volume, n per la quantità di gas R è la costante tipica del gas che per l’aria è uguale a 287,05 [J/KgK] e T la temperatura assoluta*). Questa legge, formulata da Émile Clapeyron, afferma che, a parità di quantità di gas e temperatura, all’aumentare della pressione diminuisce la densità. La minor densità dell’aria in alta quota giustifica il fenomeno di rarefazione dell’aria (aria a bassa densità), per cui, a parità di volume d’aria inspirato, l’ossigeno che arriva ai polmoni è minore rispetto ad un’inspirazione effettuata a 0 m s.l.m. (Brady & Senese, 2012).

Altezza (m)	Pressione (atm)	Temperatura (T°)	Densità (Kg/m ³)
0 m	1 atm	15°C	1,292 Kg/m ³
1000 m	0,87 atm	9°C	1,056 Kg/m ³
2000 m	0,78 atm	2,7°C	0,937 Kg/m ³
4000 m	0,61 atm	-11°C	0,821 Kg/m ³
6000 m	0,47 atm	-20°C	0,655 Kg/m ³
8000 m	0,37 atm	-35°C	0,548 Kg/m ³

Figura 1: Relazione tra altitudine, pressione, temperatura e densità

La tabella 1 soprastante riassume le relazioni tra: altitudine, pressione, temperatura e densità; per il calcolo della densità è stata utilizzata la formula: $\rho = \frac{p}{R \times T}$ (p sta per pressione, R è la costante del gas e T la temperatura). L'equazione deriva dalla formula di Clapeyron.

1.2 Fenomeni di adattamento fisiologici

I cambiamenti atmosferici che si verificano con l'aumentare della quota riducono la quantità di ossigeno che arriva ai tessuti dopo ogni atto inspiratorio. La conseguenza fisiologica è uno stato di ipossia, in particolare di ipossia ipossica. L'ipossia è una condizione patologica causata dalla mancanza di ossigeno in tutto l'organismo o in parte di esso. In montagna l'ipossia è provocata dalla diminuita pressione parziale dell'ossigeno nel sangue come risultato di una minor pressione barometrica (e di conseguenza minor pressione parziale di ossigeno), poiché la pressione dell'ossigeno regola quanto di questo si può legare all'emoglobina. Obiettivo del corpo umano è quello di garantire un apporto costante e sufficiente di ossigeno agli organi nobili, ovvero cervello, cuore e polmoni, anche a discapito di organi più periferici. Per garantire quanto più possibile questa omeostasi interna, il

nostro organismo innesca dei fenomeni di adattamento durante il periodo di acclimatazione.

I principali fenomeni di adattamento principali che il nostro corpo attua riguardano principalmente l'aumento della frequenza cardiaca, l'aumento della frequenza respiratoria, l'aumento di emopoiesi, la perdita di massa grassa e muscolare ed infine il compenso renale.

1.2.1 Aumento della frequenza cardiaca in seguito all'aumento dell'altitudine

La frequenza cardiaca rappresenta il numero di pulsazioni del cuore in un minuto; la frequenza cardiaca media è di circa $80 \text{ bpm} \pm 14.5$ (Avram, et al., 2019).

Lo studio di J. Tian et al, ha indagato gli effetti dell'alta quota sulla frequenza cardiaca. Sono stati presi 240 uomini sani che vivono stabilmente al di sotto dei 500 m s.l.m. e portati a Sichuan a 4100 m s.l.m.; i dati relativi al sistema circolatorio sono stati raccolti entro le 5 ± 2 ore dall'arrivo in quota. In seguito all'esposizione all'alta quota, la frequenza cardiaca (HR) è passata da un valore medio basale di 65 bpm (59, 77), misurato a livello del mare, ad un valore medio di 72 bpm (63, 80) misurato in quota, riscontrando una differenza tra i valori pari a $6,4 \pm 11,4 \text{ bpm}$ (Δ). Sulle misurazioni dell'HR basale sono stati individuati tre sottogruppi: un primo gruppo LT, formato dai soggetti appartenenti al terzile più basso di misurazione dell'HR basale, un gruppo MT corrispondente al terzile intermedio ed un gruppo HT del terzile maggiore. Dallo studio è emerso che il gruppo avente il Δ maggiore (dato dalla differenza tra la misurazione dell'HR in quota e quello basale) era quello LT, mentre il gruppo HT (gruppo con HR basale maggiore) mostrava una variazione minore. I soggetti con HR basale minore hanno sfruttato meglio la frequenza cardiaca di riserva (FCr), calcolata come la differenza tra la frequenza cardiaca massima (FCmax) e la frequenza cardiaca basale (FC), migliorando la contrattilità del ventricolo sinistro. Sembra dunque che la frequenza cardiaca basale sia determinante per le risposte all'esposizione all'alta quota. L'accelerazione della frequenza cardiaca agisce come meccanismo adattivo di compensazione per soddisfare il crescente bisogno di O_2 in risposta alla minor concentrazione di ossigeno in alta quota (Tian, et al., 2020).

1.2.2 Aumento della frequenza respiratoria in seguito all'aumento dell'altitudine

La frequenza respiratoria (FR) rappresenta il numero di atti respiratori effettuati al minuto e per un adulto sano a riposo si contano circa dai 16 ai 20 respiri al minuto. La meccanica respiratoria si distingue in due atti: la fase inspiratoria, attraverso la quale l'aria entra nelle vie respiratorie, e la fase espiratoria, in cui viene eliminata l'anidride carbonica.

La diminuzione della pressione barometrica associata all'ascesa in alta quota richiede aggiustamenti compensativi per mitigare la diminuzione della funzione fisiologica associata all'ipossia. L'iperventilazione derivante ed ulteriori adattamenti della ventilazione sono fondamentali. La risposta iperventilatoria adattiva conseguente all'ascesa, limita la caduta della pressione parziale di ossigeno arterioso (ppO_2) che si verificherebbe senza alcuna alterazione ventilatoria; l'aumento della ventilazione (V_e) porta anche ad una riduzione progressiva della pressione parziale di anidride carbonica ($ppCO_2$), con conseguente innalzamento del pH ematico. Qualora il pH superi il valore soglia di 7,45 si verifica l'alcalosi respiratoria, una condizione dovuta all'iperventilazione in risposta all'ipossia; avendo la CO_2 una funzione vasodilatatrice sul circolo cerebrale, una situazione di ipocapnia dovuta a iperventilazione provoca costrizione del circolo sanguigno cerebrale provocando confusione, vertigini, nausea e, in casi più gravi, come.

Durante e conseguente la risalita in alta quota, l'acclimatazione ventilatoria è evidenziata da un progressivo aumento di V_e nei primi giorni e/o settimane in quota. Gli individui acclimatati avranno una pressione parziale di O_2 maggiore e pressione parziale di CO_2 inferiore rispetto agli individui non acclimatati. Il tempo necessario per l'acclimatazione ventilatoria varia con l'altitudine e va da circa 4 giorni a ~ 3000 m, 8 giorni a ~ 4000 m, ≥ 2 settimane a ~ 5000 m e tra 4 e 6 settimane ad altitudini superiori a 6000 m. La risposta ventilatoria ipossica (HVR) è uno degli aspetti più importanti che regola l'acclimatazione ventilatoria ad alta quota (VAH); in condizioni normali, la risposta ventilatoria ipossica si verifica quando la pressione parziale di ossigeno scende sotto i 50 mmHg e

l'ipossiemia conseguente viene rilevata dai corpi carotidei che stimolano l'iperventilazione, aumentando così la ppO_2 .

Il corpo carotideo è un piccolo gruppo di chemiocettori periferici situato bilateralmente vicino alla biforcazione delle arterie carotidi comuni. I glomi carotidei sono sensibili ai cambiamenti nella composizione del sangue, in particolare alla pressione parziale dell'ossigeno e anidride carbonica. Inoltre, rilevano variazioni di pressione e pH sanguigno. Essi sono responsabili della regolazione della frequenza respiratoria (Hoiland, Howe, Coombs, & Ainslie, 2018).

1.2.3 Aumento dell'emopoiesi in seguito all'aumento dell'altitudine

L'emopoiesi è il processo di produzione delle cellule del sangue. La produzione di globuli rossi è regolata dall'ormone eritropoietina (EPO), prodotto principalmente da reni e fegato. Il maggior numero di eritrociti presenti nel circolo sanguigno aumenta la capacità di trasporto di ossigeno.

In particolare, il rene risponde all'ipossia aumentando il numero di REPC O_2 -dipendenti, le cellule renali produttrici di eritropoietina, regolando la produzione di EPO. In ambiente ipossico, sono i fattori inducibili dall'ipossia HIF a rispondere alla diminuzione dell'ossigeno andando a modificare la risposta fisiologica di produzione dell'EPO. Sebbene i metodi *in vitro* abbiano identificato HIF-1 come il fattore di trascrizione responsabile dell'induzione dell'ipossia di EPO, *in vivo* pare essere il fattore HIF-2 il principale regolatore della produzione di EPO. L'ipossia è responsabile anche del controllo del metabolismo del ferro andando ad agire sull'ormone epcidina, responsabile dell'assorbimento del ferro tramite inibizione della ferroportina1, proteina responsabile del trasporto del ferro al di fuori della cellula. In condizioni di ipossia, l'epcidina (ormone O_2 -sensibile) viene prodotta in minor quantità dal fegato, potenziando così l'assorbimento del ferro a livello intestinale (Haase, 2013).

L'ipossia è sempre seguita da ipossiemia, ovvero la diminuzione della pO_2 nel sangue arterioso (mentre si può avere ipossiemia senza ipossia); La risposta del corpo all'ipossiemia consiste nel cercare di compensare la minor quantità di

ossigeno fornita alle cellule. La compensazione implementata è l'aumentata secrezione di eritropoietina, che stimola il midollo osseo a produrre più globuli rossi, che poi entrano nel flusso sanguigno dove possono legare una maggior quantità di ossigeno. Di conseguenza, l'aumento dei globuli rossi determina l'aumento dell'ematocrito.

1.2.4 Perdita di massa muscolare in seguito all'aumento dell'altitudine

Gli effetti dell'ipossia ambientale sul corpo umano e sulla massa corporea magra sono ben studiati. Bilancio energetico negativo, aumento della diuresi e perdita di massa corporea magra sono effetti comuni negli abitanti delle pianure che soggiornano in alta quota.

La diminuzione di massa magra può essere limitata se il dispendio energetico corrisponde all'introduzione calorica assunta. Tuttavia, raggiungere l'equilibrio energetico durante i soggiorni in alta quota non è affatto scontato, date le difficoltà ambientali, l'aumento di attività fisiologica del nostro corpo, l'aumento del metabolismo basale e la difficoltà nel soddisfare un'adeguata alimentazione. La perdita di grasso e massa magra va attribuita, secondo il lavoro "Weight loss and changes in body composition at high altitudes" di Boyer e Blume (Boyer & Blume, 1984), al bilancio energetico negativo (rapporto fra le calorie introdotte con gli alimenti e l'energia spesa dall'organismo per svolgere le sue funzioni a favore della spesa energetica). Durante situazioni di deficit energetico in alta quota, circa il 60% della massa corporea persa è derivato dalla perdita di massa muscolare. Una diminuzione della massa muscolare in risposta all'esposizione all'alta quota è il risultato di processi di degradazione proteica che superano l'attività di sintesi anabolica; regolatore fondamentale degli adattamenti muscolari allo stress ipossico è il fattore-1 α inducibile dall'ipossia (HIF-1 α) che può intervenire sull'attività del bersaglio meccanicistico del complesso 1 della rapamicina (mTORC1), un complesso proteico in grado di regolare la sintesi proteica. L'ipossia causa un aumento di REDD1 (regulated in development and DNA damage responses 1), inibitore di mTORC1 durante lo stress ipossico. Effetti della proteina REDD1 sono stati studiati in ratti esposti per tre settimane a ipossia ipobarica (6300m) con conseguente diminuzione nell'espressione proteica (Favier, et al., 2010).

La perdita di massa magra che si verifica tipicamente durante i soggiorni in alta quota indica che l'attività proteolitica muscolare supera la sintesi proteica muscolare.

In animali da laboratorio esposti a ipossia ipobarica (7620 m), Chaudhary e colleghi nel 2012 hanno osservato che la scomposizione delle proteine muscolari aumenta con il tempo di esposizione. Chaudry et al. hanno inoltre verificato l'elevata proteolisi del muscolo scheletrico a livello molecolare. Nei loro esperimenti, l'attività dell'enzima proteolitico dell'ubiquitina-proteasoma era 5 volte maggiore nei ratti esposti ad alta quota per 14 giorni rispetto ai controlli normossici. Tuttavia, sono richieste ulteriori indagini per verificare se la dose di ipossia totale (altezza e durata dipendente) possa essere anche un fattore importante nella perdita di proteine funzionali in alta quota.

Ci sono alcune prove che in condizioni di ipossia acuta, la sintesi proteica muscolare sia resistente agli stimoli anabolici esterni. In condizioni basali, l'esposizione acuta non ha avuto alcun effetto sulla sintesi proteica muscolare. Ciò nonostante, durante l'acclimatazione, dove il turnover proteico miofibrillare può essere raddoppiato, si può arrivare ad uno stato catabolico netto se non viene raggiunto il bilancio energetico adeguato. La risposta catabolica all'ipossia può essere mediata in parte dalla sovraregolazione della proteolisi intramuscolare e dalla disregolazione della segnalazione anabolica, sia da parte di meccanismi HIF-1 α -dipendenti che indipendenti (Chaudhary, et al., 2012).

CAPITOLO 2: STRESS OSSIDATIVO ED AGENTI OSSIDANTI

2.1 Lo stress ossidativo e la produzione di agenti ossidanti

Il concetto di stress ossidativo venne introdotto per la prima volta da Denham Harman nel 1956 e stava ad indicare una condizione patologica causata dalla rottura dell'equilibrio fisiologico tra la produzione e l'eliminazione di specie chimiche ossidanti, da parte dei sistemi di difesa antiossidanti a favore dei pro-ossidanti (Harman, 1956).

Lo stress ossidativo o "squilibrio redox" si riferisce ad un insieme di cambiamenti che si verificano quando tessuti, cellule e macromolecole biologiche sono esposti ad un eccesso di ossidanti. Tali effetti includono alterazioni metaboliche, danni e morte cellulare. Gli stati di stress ossidativo sono causati dall'azione di sostanze chimiche labili altamente reattive (radicali dell'ossigeno e dell'azoto, rispettivamente ROS e RNS), agenti pro-ossidanti non radicali come il perossido di idrogeno e radiazioni ionizzanti. Se le difese antiossidanti cellulari e corporee sono insufficienti per mantenere uno stato redox equilibrato e le condizioni di stress sono prolungate, un eccesso di ROS e RNS può produrre importanti cambiamenti che diventano irreversibili nel lungo periodo. Viene definita "ossidante" quella sostanza che accetta elettroni, poiché favorisce l'ossidazione dell'altra sostanza; viceversa viene definita "riducente", la sostanza che cede gli elettroni; durante una reazione di ossidoriduzione, ovvero quelle reazioni chimiche in cui i numeri di ossidazione subiscono delle variazioni tramite passaggio di elettroni, il numero di ossidazione di una specie ossidante diminuisce. Il numero di ossidazione, che esprime il grado di ossidazione di un atomo, è dato dalla differenza tra il numero di elettroni di valenza dell'atomo e quelli che rimangono una volta che sono stati assegnati tutti gli elettroni di legame all'atomo più elettronegativo di ogni coppia. L'ossidazione cellulare consiste nella demolizione di molecole di glucosio al fine di produrre energia.

I radicali liberi sono prodotti del normale metabolismo cellulare. Un radicale libero può essere definito come un atomo o una molecola che contiene uno o più elettroni

spaiati in un "guscio di valenza" o orbitale esterno ed è in grado di esistere indipendentemente.

I ROS sono sottoprodotti inevitabili del metabolismo dell'ossigeno e la loro concentrazione cellulare dipende dall'equilibrio tra la velocità della loro produzione e la velocità di eliminazione da parte dei vari composti ed enzimi antiossidanti (glutazione, vitamina C e vitamina E, enzimi catalasi, superossido dismutasi e vari perossidasi. Livelli troppo bassi di antiossidanti o di inibizione degli enzimi antiossidanti causano stress ossidativo e possono danneggiare o uccidere le cellule) (Nelson & Cox, 2018).

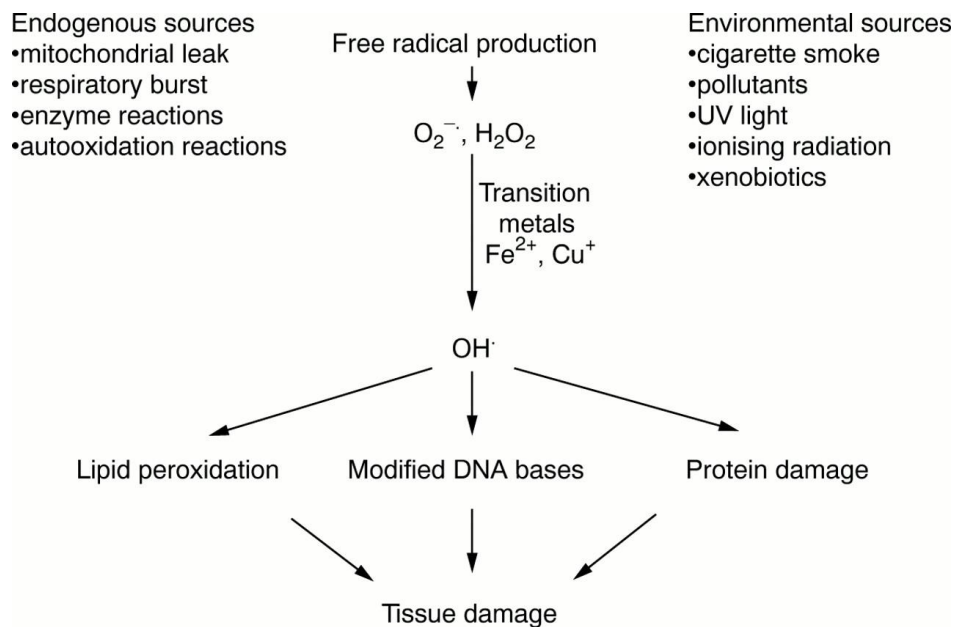


Figura 2: Principali fonti di radicali liberi nel corpo e le conseguenze dei danni dei radicali liberi

2.1.1 Radicali liberi: superossido, perossido di idrogeno e radicale ossidrilico

Le specie reattive dell'ossigeno, i ROS, sono i radicali liberi a maggior diffusione. I più importanti ROS sono l'anione superossido (O_2^-), il perossido d'idrogeno (H_2O_2) e il radicale ossidrilico (OH^{\cdot}). Il superossido (O_2^-) viene prodotto aggiungendo un elettrone all'ossigeno e può essere prodotto in vivo attraverso

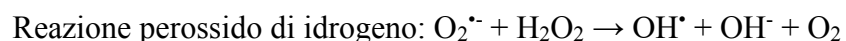
molteplici modi come, per esempio, dalla riduzione incompleta di O₂ durante la fosforilazione ossidativa, da alcuni enzimi (xantina ossidasi) e dai leucociti.

Alcune molecole, tra cui epinefrina, nucleotidi flavinici, composti tiolici e glucosio, possono essere ossidate in presenza di ossigeno per produrre superossido e queste reazioni sono notevolmente accelerate dalla presenza di metalli di transizione come ferro o rame. La catena di trasporto degli elettroni nella membrana mitocondriale interna riduce l'ossigeno in acqua. Durante questo processo vengono generati intermedi di radicali liberi, che sono spesso strettamente associati ai componenti della catena di trasporto. Tuttavia, alcuni elettroni nella matrice mitocondriale vengono costantemente persi, il che porta alla formazione di superossido. L'attività di diversi altri enzimi, come il citocromo p450 ossidasi nel fegato e gli enzimi coinvolti nella sintesi dell'ormone surrenale, provoca la perdita di alcuni elettroni dal citoplasma circostante, con conseguente formazione di superossido.



Qualsiasi sistema biologico che produce superossido produrrà perossido di idrogeno (H₂O₂), specie reattiva dell'ossigeno non presente in forma radicalica ma particolarmente reattiva che forma radicali liberi, soprattutto il radicale idrossilico attraverso una reazione di sproporzionamento spontanea (dismutazione). Inoltre, alcune reazioni enzimatiche possono anche produrre direttamente perossido di idrogeno.

Il perossido di idrogeno non è di per sé un radicale libero, ma è incluso nella categoria generale dei ROS. È un debole agente ossidante che distrugge direttamente proteine ed enzimi contenenti gruppi tiolici reattivi. La sua proprietà più importante, tuttavia, è la sua capacità di attraversare liberamente le membrane cellulari, cosa che normalmente il superossido non può fare. Pertanto, il perossido di idrogeno formato in un sito può diffondersi su distanze considerevoli e quindi decomporsi per generare radicali idrossilici altamente reattivi, che probabilmente mediano la maggior parte degli effetti tossici causati dal perossido di idrogeno.



Il radicale ossidrile (OH) è probabilmente il principale mediatore della maggior parte dei danni tissutali indotti dai radicali liberi. Tutte le specie reattive

dell'ossigeno sopra menzionate esercitano la maggior parte dei loro effetti patologici, portando alla formazione di radicali idrossilici. La ragione di ciò è che i radicali idrossilici reagiscono con costanti di velocità estremamente elevate con quasi tutti i tipi di molecole presenti nelle cellule viventi, inclusi zuccheri, amminoacidi, lipidi e nucleotidi.

Sebbene la formazione di radicali idrossilici possa avvenire in diversi modi, il meccanismo di gran lunga più importante in vivo è probabilmente la decomposizione catalizzata da metalli di transizione del superossido e del perossido di idrogeno. Il radicale idrossilico ha una emivita molto breve (circa 10^{-9} secondi) e presenta un'alta reattività; pertanto, è un composto molto pericoloso per l'organismo (Young & Woodside, 2001)

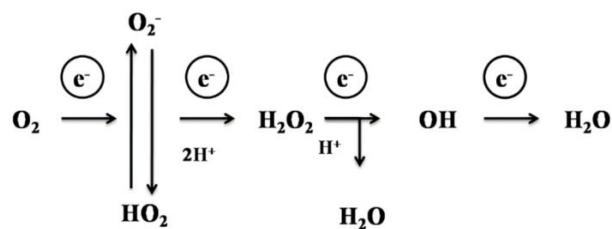
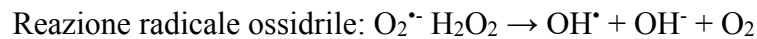


Figura 3: Riduzione tetraivalente

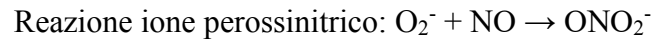
2.1.2 Radicali liberi: ossido nitrico, ione perossinitrito

Le principali specie reattive dell'azoto (RNS) sono l'ossido nitrico (NO) e lo ione perossinitrito ($ONOO^-$). L'ossido nitrico è prodotto dall'NO sintasi, di cui esistono tre tipi nell'uomo: l'NO sintasi neuronale (nNOS), presente nei neuroni e nel muscolo scheletrico; l'NO sintasi inducibile (iNOS), presente nel sistema cardiovascolare e immunitario e NO sintasi endoteliale (eNOS), presente nell'endotelio.



L'ossido nitrico è un neurotrasmettitore coinvolto nella risposta immunitaria e un potente vasodilatatore. Il perossinitrito ($ONOO^-$) è formato dalla reazione di ossido

nitrico e ioni superossido. Viene convertito in HNO₂ dalle perossidasi presenti nel citosol e nei mitocondri. Danneggia lipidi, proteine e DNA.



L'anione superossido reagisce con NO per formare perossinitrito (ONOO⁻), un forte agente ossidante che attenua le risposte fisiologiche mediate dall'NO stesso e inibisce irreversibilmente la funzione mitocondriale. L'aumento dei radicali liberi dell'ossigeno porta anche alla formazione di LDL ossidato, che a sua volta riduce i livelli di NO e riduce l'espressione di eNOS direttamente attraverso la formazione di perossinitrito lipidico o indirettamente attraverso la destabilizzazione dell'mRNA. La ridotta biodisponibilità di NO favorisce la formazione di trombi, la migrazione piastrinica e l'adesione alle superfici endoteliali e l'amplificazione delle risposte infiammatorie (Pacher, Beckman, & Liaudet, 2007)

2.2 Gli antiossidanti e la loro funzione

Gli antiossidanti sono sostanze chimiche (molecole, ioni, radicali liberi) o agenti fisici che rallentano o impediscono l'ossidazione di altre sostanze. L'ossidazione è una reazione chimica che trasferisce elettroni da una sostanza a un agente ossidante. Le reazioni di ossidazione generano radicali liberi, che danno inizio a reazioni a catena che danneggiano le cellule; gli antiossidanti terminano queste reazioni a catena intervenendo con radicali liberi intermedi e inibendo altre reazioni di ossidazione ossidandosi. Pertanto, gli antiossidanti sono chimicamente definiti agenti riducenti perché le reazioni chimiche coinvolte sono redox. Gli antiossidanti sono ampiamente utilizzati come ingredienti negli integratori alimentari per mantenere una buona salute e prevenire malattie come il cancro e le malattie coronariche.

Il nostro organismo richiede O₂ per il suo metabolismo, tuttavia questa molecola è altamente reattiva e può andare a danneggiare gli organismi viventi con la produzione di ROS; per questo il nostro corpo si è dotato di una rete di enzimi e metaboliti che lavorano sinergicamente per limitare e prevenire il danno ossidativo a DNA, proteine e lipidi. I sistemi antiossidanti o prevengono la formazione di queste specie ossidanti (ROS, RNS) o le rimuovono prima che possano danneggiare

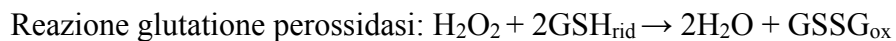
i componenti vitali delle cellule (Davies, 1995). Gli antiossidanti possono essere suddivisi in tre gruppi principali: enzimi antiossidanti, antiossidanti che rompono la catena e proteine leganti i metalli di transizione (Halliwell, 1989).

2.2.1 Enzimi antiossidanti: catalasi enzimatica, glutazione perossidasi, superossido dismutasi

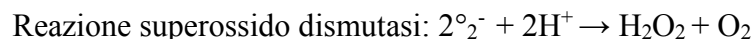
La catalasi enzimatica, presente nei perossisomi, catalizza la conversione del perossido di idrogeno (H_2O_2) in acqua e idrogeno; è costituita da quattro subunità proteiche, ciascuna delle quali contenente un gruppo eme e una molecola di NADPH.



Il glutazione perossidasi catalizza l'ossidazione del glutazione (GSH) a spese di un idroperossido (perossido di idrogeno), proteggendo così le proteine e gli altri composti ossidabili dall'azione deleteria dei radicali liberi; le concentrazioni più elevate si trovano nel fegato, sebbene il glutazione perossidasi sia presente in quasi tutti i tessuti.



Il superossido dismutasi catalizza la dismutazione del superossido in perossido di idrogeno; il perossido di idrogeno derivante verrà poi rimosso coinvolgendo l'azione della catalasi o del glutazione perossidasi.



2.2.2 Antiossidanti che rompono la catena

Ogni volta che un radicale libero interagisce con un'altra molecola, viene creato un radicale libero secondario, che poi reagisce con altri bersagli per generare più ROS. Un esempio di tale reazione a catena è la perossidazione lipidica, dove la reazione continuerà fino a quando i due radicali liberi si combinano per formare un prodotto stabile, oppure i radicali liberi vengono neutralizzati da un antiossidante, rompendo la catena. Gli antiossidanti che rompono la catena sono piccole molecole che

possono accettare o donare elettroni ai radicali liberi e formare sottoprodotti stabili. Questi antiossidanti possono essere convenzionalmente suddivisi in antiossidanti che rompono la catena in fase lipidica e antiossidanti che rompono la catena in fase acquosa, a seconda dell'ambiente.

2.2.3 Proteine leganti metalli di transizione

Le proteine leganti i metalli di transizione (ferritina, transferrina, lattoferrina e ceruloplasmina) servono come componenti importanti del sistema di difesa antiossidante eliminando il ferro e il rame in modo che non possano guidare la formazione di radicali idrossilici. La principale proteina legante il rame, la ceruloplasmina, può anche funzionare come un enzima antiossidante che catalizza l'ossidazione del ferro ferroso (Young & Woodside, 2001).

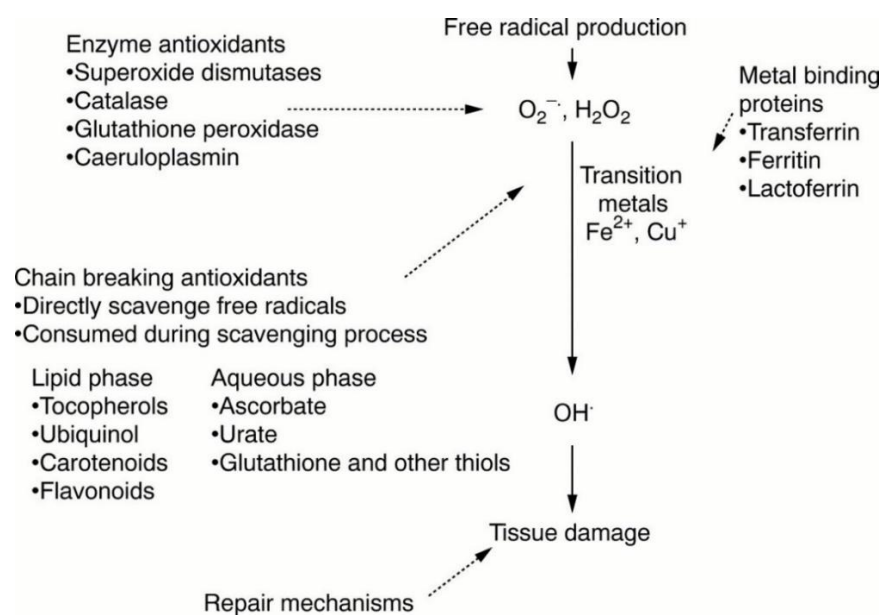


Figura 4: Principali agenti antiossidanti contro i ROS

Diversi studi, tra cui quello di Mohanraj sulla funzione protettiva degli antiossidanti in condizioni ipossiche (Mohanraj, Merola, Wright, & Clanton, 1998), dimostrano, studiando l'effetto sui topi, che sia gli antiossidanti intracellulari che extracellulari

migliorano la contrattilità del muscolo scheletrico in condizioni ipossiche e promuovono il recupero durante la riossigenazione sistemica in vitro.

Il forte effetto degli antiossidanti durante l'esposizione ipossica suggerisce che possono essere altrettanto efficaci nel proteggere la funzione cellulare negli ambienti riducenti come in quelli ossidanti. I risultati portano a pensare che piccoli antiossidanti (intracellulari, come ad esempio NAC e SOD) e grandi (extracellulari), sono ugualmente efficaci nel migliorare il declino del tono muscolare durante l'ipossia e migliorare il recupero della funzione tissutale dopo la riossigenazione.

Questo è uno dei primi studi a dimostrare l'effetto degli antiossidanti sulla funzione muscolare nel muscolo scheletrico. I dati ottenuti dimostrano che la funzione del muscolo scheletrico è significativamente compromessa durante l'ipossia, caratterizzata da forza ridotta a tutte le frequenze, nonché tempi di contrazione e rilassamento ridotti. La co-incubazione con antiossidanti ha migliorato i cambiamenti nell'intensità tetanica. Inoltre, gli antiossidanti favoriscono il recupero dei muscoli ipossici dopo la riossigenazione.

Questi risultati suggeriscono che gli agenti ossidanti sono prodotti nel muscolo scheletrico durante l'ipossia e portano a una riduzione della produzione di forza.

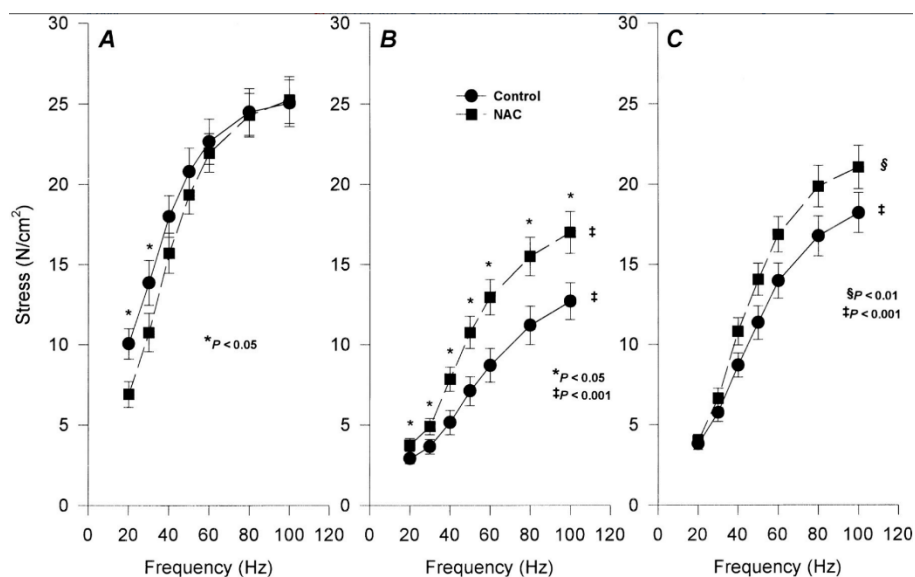


Figura 5: effetto degli antiossidanti (NAC) sulla funzione muscolare

CAPITOLO 3: MAL DI MONTAGNA E PRINCIPALI MALATTIE CORRELATE ALL'ALTA QUOTA: AMS, HAPE, HACE

3.1 Il mal di montagna: manifestazioni e contromisure

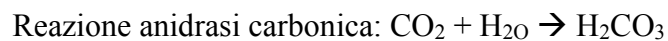
Il mal di montagna acuto (AMS o Acute Mountain Sickness) è una condizione patologica causata dall'incapacità dell'organismo di acclimatarsi alle alte quote, in particolare dalla riduzione di ossigeno nel corpo dovuta alla minore pressione atmosferica, producendo uno stato di ipossia generalizzata. Di solito si verifica sopra i 2.500 metri sul livello del mare.

È una condizione minacciosa e nei casi più gravi può anche essere fatale se non trattata tempestivamente e adeguatamente. Il mal di testa è di solito il primo sintomo del mal di montagna e viene associato a uno dei seguenti sintomi: anoressia (perdita di appetito), nausea o vomito, affaticamento o debolezza, vertigini e stordimento. L'edema polmonare d'alta quota (High-altitude pulmonary edema o HAPE) e l'edema cerebrale (High-altitude cerebral edema o HACE) sono i sintomi più pericolosi. Le prime avvertenze del mal di montagna includono lentezza nei movimenti, malessere generale e debolezza, specialmente durante i periodi di sforzo fisico. I sintomi più gravi sono mal di testa, insonnia, frequenza cardiaca persistentemente rapida, nausea e talvolta vomito, specialmente nei bambini. I sintomi estremi includono confusione, psicosi, allucinazioni, sintomi causati da edema polmonare (accumulo di liquidi nei polmoni), come una tosse persistente e infine convulsioni, coma fino alla morte.

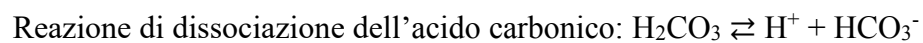
Per edema si intende un accumulo di fluidi all'interno dei tessuti corporei. Fondamentale per prevenire queste problematiche è l'acclimatazione in altitudine, ovvero uno stato di adattamento a bassi livelli di ossigeno ad alta quota. Durante questo periodo, la mancanza di ossigeno nel sangue induce principalmente la produzione di eritropoietina (EPO), che favorisce lo sviluppo di nuovi globuli rossi, che aumentano la capacità del corpo di assorbire l'ossigeno dall'aria. Una volta sopra i 3.000 m, la maggior parte degli alpinisti e degli escursionisti d'alta quota segue la "regola d'oro": camminare/salire in alto, dormire in basso. Per gli scalatori d'alta quota, il metodo di acclimatazione consiste nel rimanere al campo base per

alcuni giorni, poi (lentamente) salire in un campo più alto, passare prima la notte e poi tornare al campo base. Questo procedimento viene ripetuto più volte, aumentando di volta in volta il tempo trascorso a quota più elevata, così da abituare il corpo all'ipossia. Una volta che il soggetto si è abituato a tale altitudine, la procedura viene ripetuta con un campo posto a quota più alta.

La regola generale è quella di non salire più di 300 metri al giorno per trascorrere la notte. Ciò significa che si può salire passando da 3000 a 4500 metri in un giorno, ma si deve discendere fino a non più di 3300 per dormire. Questo processo non può essere accelerato, e ciò spiega perché gli scalatori devono passare giorni (o anche settimane a volte) per acclimatarsi, prima di tentare la scalata ad un'alta vetta. Oltre ad una salita graduale, per prevenire la comparsa del mal di montagna, viene fortemente sconsigliato l'uso di alcool, sonniferi, sedativi e narcotici (sostanze che causano una depressione respiratoria); è inoltre possibile ricorrere a farmaci contenenti acetazolamide (come il Diamox), ginkgo bilboa e nifedipina. L'acetazolamide è un principio attivo facente parte della classe degli antipertensivi; in particolare l'acetazolamide agisce come inibitore dell'enzima anidrasi carbonica, enzima il cui compito è quello di catalizzare la reazione tra anidride carbonica (CO₂) e acqua (H₂O) per produrre acido carbonico (H₂CO₃) e la reazione inversa.



L'acido carbonico così formato può dissociare in bicarbonato e ione protone, il quale viene scambiato con ioni sodio, così da essere efficacemente riassorbiti.



L'azione inibitrice del Diamox sull'anidrasi carbonica, impedisce il riassorbimento di bicarbonato e sodio, aumentando così la diuresi.

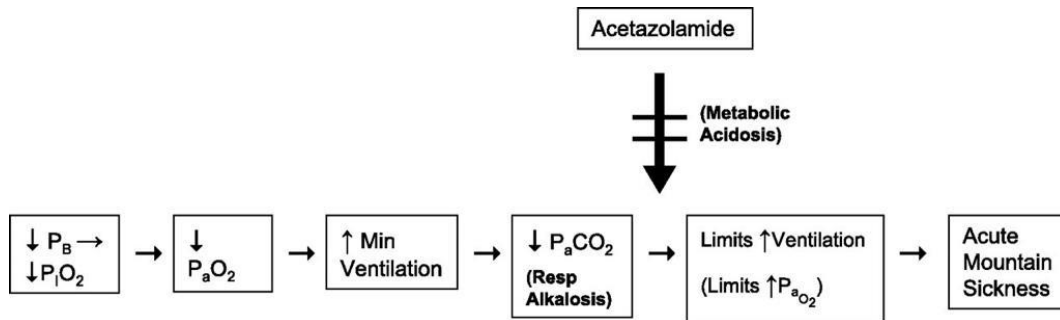


Figura 6: Effetto dell'acetazolamide nella riduzione del mal di montagna acuto

3.2 Mal di montagna acuto AMS

Le malattie relative all'ascesa ad alta quota, possono svilupparsi in qualsiasi momento da diverse ore a 5 giorni dopo la salita a una determinata altitudine e possono variare per gravità da lieve con un effetto minimo, fino a mutare in una patologia che mette a rischio la vita.

Lo studio di Andrew M. Luks et al. "Acute high-altitude sickness" (Luks, Swenson, & Bärtsch, 2017), offre una review sulle principali malattie legate all'alta quota, attribuendo alla categoria "alta quota" le altitudini superiori ai 2500 m, anche se ricorda che le risposte fisiologiche all'ipossia ipobarica iniziano a quote più basse, e quindi alcuni individui che sono altamente suscettibili alla malattia acuta dell'altitudine possono ammalarsi ad altitudini inferiori ai 2500 m sopracitati.

Il mal di montagna acuto (AMS) consiste in sintomi aspecifici che si manifestano in individui non acclimatati ad altitudini superiori a 2500 m, di solito con un ritardo di 4-12 ore dopo aver raggiunto una nuova altitudine. I sintomi sono generalmente più evidenti dopo la prima notte di soggiorno a nuove altitudini. Il sintomo principale è il mal di testa, ovvero il dolore avvertito e percepito in qualsiasi parte della testa o collo a causa di disturbi nelle strutture sensibili situate intorno al cervello. Altri sintomi includono perdita di appetito o nausea, vertigini, affaticamento o lentezza e insonnia. Questi sintomi non sono specifici, in particolare l'insonnia è molto comune negli individui sani ad alta quota. La progressione dei sintomi che non rispondono agli antiemetici e agli analgesici di prima linea, inclusi nausea e mal di testa, e una maggiore pigrizia possono indicare la progressione da AMS a HACE.

3.2.1 Epidemiologia del mal di montagna acuto

I principali determinanti dell'AMS sono l'altitudine raggiunta, la suscettibilità individuale, la velocità d'ascesa e il grado di pre-acclimatazione. La prevalenza di AMS varia tra il 40% e il 90%, a seconda dell'altitudine e della suscettibilità individuale di soggetti non acclimatati che salgono più di 500 m al giorno a 4500-6000, mentre la prevalenza con ascensioni passive a 3500 m è ~ 25–40% (Kriemler, et al., 2014). Una bassa unità ventilatoria in condizioni ipossiche e una storia di emicrania sono fattori di rischio secondari. La ricerca di Kriemler indaga inoltre le differenze legate ad età e genere, facendo emergere che maschi e femmine non differiscono nella suscettibilità all'AMS, mentre i bambini e gli adolescenti possono essere meno suscettibili all'AMS rispetto a soggetti in età post-adolescenziale.

3.2.2 Patofisiologia del mal di montagna acuto

Lo sviluppo di AMS (e HACE) sembra essere multifattoriale e, tra i principali determinanti, sembra avere un ruolo chiave l'ipossiemia; diversi studi hanno misurato l'ossigenazione nel mal di montagna acuto e hanno rilevato S_{O_2} o P_{O_2} (rispettivamente saturazione e pressione parziale dell'ossigeno) inferiori nel gruppo AMS rispetto al gruppo di controllo non AMS (Bärtsch, et al., 1987). Il ridotto drive ventilatorio durante l'ipossia, l'alterato scambio di gas dovuto all'edema polmonare interstiziale e alla ritenzione idrica o l'aumento del metabolismo possono contribuire a un'ipossiemia più pronunciata nell'AMS.

	Soggetti	$P_{A_{O_2}}$ MmHg	$P_{A_{CO_2}}$ MmHg	$P_{A-a_{O_2}}$ MmHg
Nessun AMS	14	39,6±4,5	30.0±3.6	7,9±3,7
AMS lieve	19	37.6±4.3	30.7±4.0	9.3±4.3
AMS moderata-grave	10	33,9±4,0*	31.1±2.8	12,5±4,5*
HAPE	4	23.2±3.3***	28.4±3.5	26.0±2.9***

Figura 7: Analisi emogassica arteriosa a 4559 m (Luks, Swenson, & Bärtsch, 2017)

La cefalea è il sintomo principale dell'AMS. La percezione del dolore avviene nei grossi vasi e nelle meningi attraverso le fibre sensoriali del ganglio trigemino che

si proiettano verso la corteccia. La connessione di queste fibre afferenti ai centri vegetativi del tronco encefalico può spiegare sintomi di accompagnamento come nausea e vomito. I meccanismi alla base dell'attivazione di questi nocicettori nell'AMS sono la pressione o la distorsione dovuta a gonfiore del cervello o aumento della pressione intracerebrale (ICP), vasodilatazione dovuta a aumento dell'ICP o rilascio di sostanze chimiche/sostanze nocicettive. Ripetuti aumenti transitori dell'ICP possono sensibilizzare la nocicezione del trigemino e ridurre la compliance del SNC a vari livelli, poiché la capacità di compensare lo spazio varia da individuo a individuo. Dunque, la suscettibilità al mal di montagna acuto sembra essere determinata da un'interazione di risposte fisiologiche all'ipossia (ventilazione, vascolarizzazione cerebrale, sistema nervoso e soglie nocicettive) e fattori anatomici come la capacità compensatoria del liquido cerebrospinale e la capacità di efflusso venoso.

3.3 Edema cerebrale da alta quota HACE

L'edema cerebrale da alta quota è una forma di mal di montagna potenzialmente letale, associata a un alterato equilibrio dei fluidi nei più piccoli vasi sanguigni cerebrali ad altitudini superiori a 2500-3000 metri. Inizialmente si presenta con deambulazione instabile, con atassia e perdita di equilibrio man mano che l'edema cerebrale progredisce, per poi progredire rapidamente verso sonnolenza e alterazione dell'orientamento spazio-temporale.

Nei casi più gravi può verificarsi confusione, accompagnata da perdita di coscienza. I fattori di rischio includono una precedente storia di mal di montagna, scarsa forma fisica e uno sforzo fisico intenso. Nella maggior parte dei casi, i sintomi del mal di montagna acuto, come mal di testa e nausea, o anche i sintomi dell'edema polmonare di alta quota, sono presenti prima dei sintomi dell'edema cerebrale di alta quota, ma è anche noto che l'edema cerebrale di alta quota può svilupparsi da solo senza tali precursori.

3.3.1 Epidemiologia dell'edema cerebrale da alta quota

Lo sviluppo di HACE sembra seguire i principali fattori del mal di montagna acuto (ipossiemia) essendo di fatto una sindrome aggravata dell'AMS, verificandosi tuttavia raramente ad altitudini inferiori ai 4000 m e presentandosi prevalentemente tra i 4200 m e 5500 m con un'incidenza dello 0,5-1% nei soggetti (Bartsch & Roach, 2001). Va tuttavia ricordata, come nel caso di AMS, la forte componente soggettiva nella comparsa della malattia.

3.3.2 Patofisiologia dell'edema cerebrale da alta quota

La formazione di edema cerebrale è un problema importante in varie lesioni del SNC tra cui quelle provocate da malattie d'alta quota. L'ipossia è stata quindi suggerita essere un importante fattore patogeno per l'induzione di perdite vascolari nel cervello. In particolare, un'ipossiemia più grave può portare ad un aumento della permeabilità vascolare attraverso un aumento dello stress ossidativo, un'inflammatione di basso grado o un aumento dell'espressione del fattore di trascrizione del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) indotto dall'ipossia, che potrebbe essere coinvolto nella fisiopatologia di HACE come suggerito dallo studio condotto su topi da Schoch et al (Schoch, Fischer, & Marti, 2002).

Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) è noto come induttore principale dell'angiogenesi e fattore di permeabilità vascolare. Poiché è stato dimostrato che l'espressione genica del VEGF è sovraregolata dall'ipossia, un aumento nell'espressione di VEGF può accomunare ipossia e perdita vascolare nel SNC. L'esposizione ipossica ha portato ad un aumento significativo dei livelli di mRNA e proteina VEGF nel cervello del topo che è correlato con la gravità dello stimolo ipossico. Il VEGF sembra dunque essere responsabile dell'aumento indotto dall'ipossia nella perdita vascolare dopo ipossia tissutale.

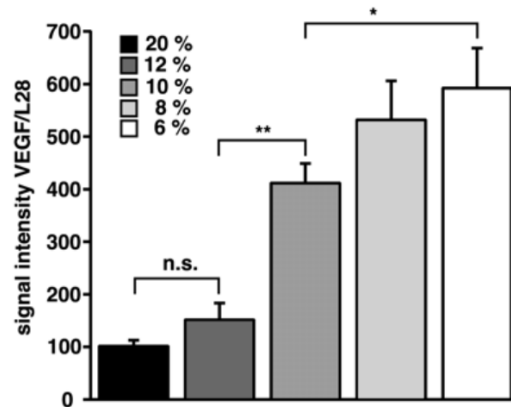


Figura 8: Aumento dell'espressione dell'mRNA nel cervello del topo dopo stimolazione ipossica

3.4 Edema polmonare da alta quota (HAPE)

L'edema polmonare da alta quota (HAPE) è una patologia derivata dal mal di montagna e caratterizzata dalla comparsa di edema all'interno del tessuto polmonare; si verifica in individui sani sopra i 2500-3000 m sopra il livello del mare, entro 1-5 giorni dal raggiungimento dell'altitudine. Al di sotto di queste altitudini e dopo 1 settimana di acclimatazione è stato raramente osservato. In molti casi è preceduto dai sintomi dell'AMS.

I primi sintomi includono mancanza di respiro in caso di sforzi eccessivi, lieve tosse, costrizione toracica e diminuzione dell'energia. Man mano che l'edema progredisce, la tosse e la dispnea peggiorano e si sviluppa l'ortopnea (o dispnea da decubito, definita come episodi di difficoltà respiratoria in posizione supina e, più comunemente, in posizione sdraiata). Il gorgoglio nel petto e l'espettorato di colore rosa e schiumoso indicano fase avanzata della patologia.

Ulteriori test hanno rivelato cianosi, tachipnea, tachicardia, temperatura corporea leggermente elevata e suoni respiratori anormali all'auscultazione. Le radiografie del torace e le scansioni tomografiche computerizzate di soggetti HAPE-sintomatici mostrano una distribuzione irregolare dell'edema periferico e nodulare. (Luks, Swenson, & Bärtzsch, 2017)

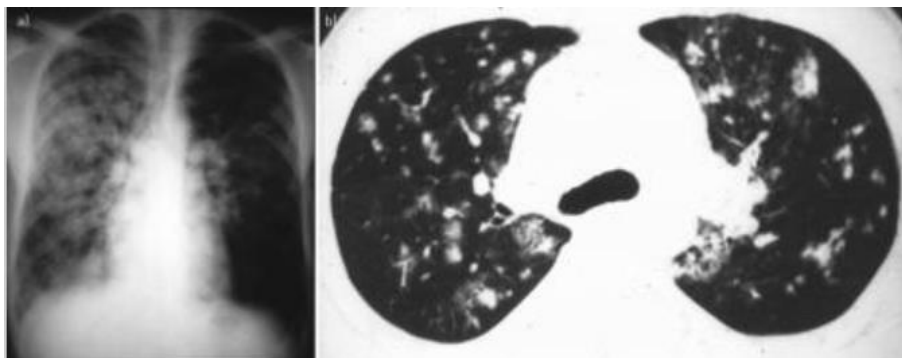


Figura 9: Radiografia di torace con HAPE e tomografia assiale computerizzata

3.4.1 Epidemiologia dell'edema polmonare da alta quota

Due principali gruppi di persone sono affetti da HAPE. Il primo gruppo è composto da quei soggetti ben adattati che ritornano a basse altitudini (HAPE da rientro), il secondo da lowlanders non adattati che eseguono rapide ascese. L'altitudine, la velocità di risalita e la suscettibilità individuale sono i principali determinanti dell'HAPE.

La sua prevalenza è inferiore allo 0,2% in una popolazione alpinistica generale durante salite che prevedono più di 3 giorni di escursione a 4000-5000 m di altitudine, ma può raggiungere il 7% se l'ascesa viene eseguita in un giorno. Quando si raggiunge un'altitudine di 5500 m entro 4-6 giorni, l'incidenza di HAPE può aumentare dal 2,5% al 15,5%. Tra i soggetti con una storia di HAPE, la probabilità di sviluppare HAPE risulta essere del 60% se la salita alla stessa altitudine avviene in 1-2 giorni (Swenson & Bärtsch, 2012).

3.4.2 Patofisiologia dell'edema polmonare da alta quota

L'eccessivo aumento della pressione arteriosa polmonare (PAP) prima dell'edema sembra essere un importante fattore patofisiologico nello sviluppo dell'HAPE. La ridotta disponibilità di ossido nitrico (NO) in condizioni ipossiche, come determinato dalle misurazioni dell'ossido nitrico nell'aria espirata, dei nitriti e dei nitrati nel lavaggio broncoalveolare (BAL) e della funzione endoteliale NO-dipendente, è stata considerata la causa principale dell'eccessiva pressione arteriosa polmonare (PAP) in pazienti con HAPE.

Studi che utilizzano il cateterismo cardiaco destro o il BAL in presenza di HAPE precoce hanno dimostrato che l'edema è causato dall'aumento della pressione idrostatica microvascolare che porta alla fuoriuscita di proteine di alto peso molecolare ed eritrociti attraverso la barriera alveolo-capillare in assenza di infiammazione. Poiché la pressione capillare risulta elevata durante l'HAPE, sono stati ipotizzati tre meccanismi per spiegare come la costrizione ipossica delle arteriole porti all'edema: perdita transarteriolare, vasocostrizione irregolare e venocostrizione ipossica. La combinazione di flusso elevato a pressione più elevata con una maggior vasocostrizione polmonare si traduce in pressioni che superano la capacità strutturale della barriera capillare alveolare, le quali compromettono il normale equilibrio del fluido alveolare (Bärtsch, Mairbäurl, Maggiorini, & Swenson, 1985)

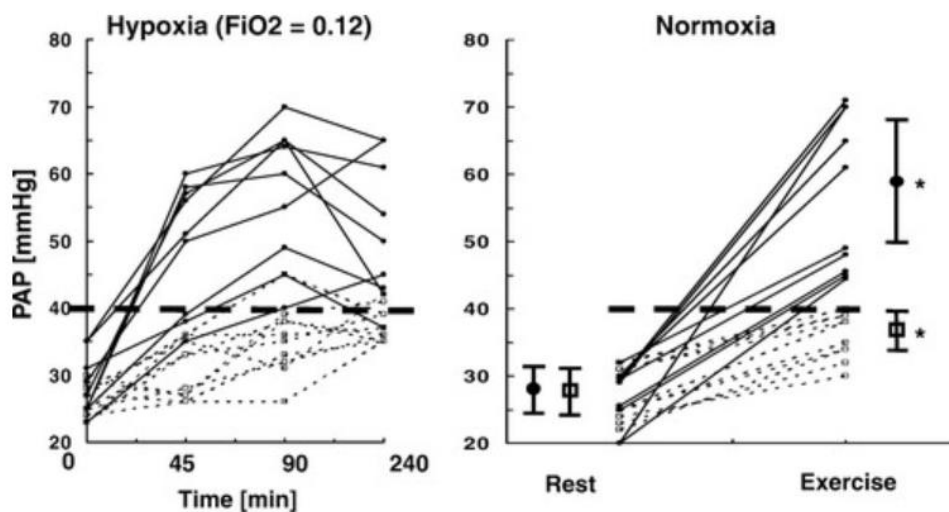


Figura 10: Pressione dell'arteria polmonare in individui sensibili a HAPE e in controlli non sensibili

CAPITOLO 4: STRESS OSSIDATIVO ED ESERCIZIO IN ALTA QUOTA

4.1 Esercizio in alta quota e metodologie di allenamento

La permanenza in alta quota, attraverso un periodo di allenamento in vista del ritorno al livello del mare, o perché ambiente degli sport correlati, è un elemento fondamentale da analizzare per comprendere i fattori che portano ad adattamenti fisiologici del corpo.

Tra le principali variabili da tenere in considerazione per approcciare un allenamento in alta quota sono significative: età, peso e condizione fisica del soggetto, tipologia di terreno (l'alternanza salita/discesa) e dispendio energetico. È diventato comune portare i soggetti/atleti ad altitudini sopra il livello del mare, in quanto si ritiene che un acclimatemento a lungo termine (3-4 settimane) ad alta quota possa garantire fino ad un mese di performance migliorate rispetto a chi non esegue tali protocolli. Le altitudini più comunemente utilizzate sono comprese tra 2000 e 2500 metri per una durata variabile tra 21 a 28 giorni.

La prima risposta del corpo a basse concentrazioni di ossigeno (ipossia) è un aumento della risposta ventilatoria innescata dai recettori nel corpo carotideo. L'esposizione acuta all'alta quota si traduce in molteplici cambiamenti compensatori, tra cui un aumento dell'attività simpatica con aumento della frequenza cardiaca, della gittata cardiaca, della pressione sanguigna e della produzione di eritropoietina. La risposta ventilatoria ipossica provoca riduzione della CO₂ alveolare, ipocapnia e alcalosi respiratoria, che hanno un effetto inibitorio sul centro respiratorio. Ciò limita ulteriori aumenti della ventilazione.

Il sistema renale risponde a questi cambiamenti espellendo bicarbonato e conservando ioni idrogeno. La diuresi indotta dall'altitudine si verifica durante le prime fasi dell'acclimatazione. In termini di prestazione fisica, si evidenzia una riduzione del VO_{2max}. Durante il periodo di esposizione cronica si assiste invece ad una diminuzione della ventilazione al minuto rispetto alla fase acuta, un aumento della massa dell'emoglobina, stimata con un aumento dell'1,1% per ogni 100 ore

di esposizione e un aumento della VO_{2max} rispetto alla fase acuta (Garvican-Lewis, Sharpe, & Gore, 2016).

Tenendo in considerazione questi adattamenti fisiopatologici, sono stati ideati tre modelli base per l'allenamento in quota: live high, train high (LHTH); live low, train high (LLTH); e live high, train low (LHTL) (Khodae, Grothe, Seyfert, & VanBaak, 2016). In luoghi in cui l'allenamento in quota non è sempre geograficamente possibile per mancanza di terreni significativi, vengono spesso impiegate altitudini simulate: attraverso l'utilizzo di camere ipobariche o dispositivi portatili in grado di generare un ambiente ipossico (MAG, Mountain Air Generator *Higher Peak*) si è in grado di simulare un ambiente di alta montagna anche restando a quote minori.

4.1.1 Live high, train high (LHTH)

La formula “Live High Train High” prevede che l'atleta viva e si alleni ad altitudini elevate: >3 settimane a >2000m, rimanendo costantemente esposto all'aria d'alta quota (Bonne, et al., 2014).

I potenziali benefici del LHTH rispetto ad altre forme di allenamento in quota sono dati dalla somministrazione di ulteriore stress da allenamento ipossico che può aumentare l'intensità relativa dell'allenamento, oltre ai benefici dell'acclimatazione, inclusa l'eritropoiesi accelerata. Durante le settimane di allenamento seguendo il protocollo LHTH sono stati riscontrati: un aumento significativo del carico di allenamento settimanale (TL), un aumento del rapporto tra il carico di allenamento e il volume di allenamento (TL/TV) in quota rispetto a quello a livello del mare (17%), un incremento della massa dell'emoglobina da pre a post LHTH (5%) e un aumento del volume polmonare submassimale (8%).

Inoltre, gli atleti che hanno gareggiato nei giorni seguenti all'allenamento in quota hanno ottenuto prestazioni migliori rispetto alla loro precedente miglior performance (miglioramento complessivo $1,1 \pm 0,7\%$) (Sharma, et al., 2018). Una metodica derivante dal Live High -Train Low è LHTH+ (Live High Train High +), che prevede il soggiorno in alta quota e la fase di allenamento a quote maggiori. Dragos e colleghi (2022) hanno indagato gli effetti delle strategie LHTH (2000 m)

e LHTH+ (1850 m *live* – 2200 m *train*) rispetto ad un allenamento eseguito a bassa quota; oltre a confermare gli adattamenti positivi nel VO₂, massa dell'emoglobina (Hb) e concentrazione media dell'eritropoietina (EPO), questo studio ha mostrato come l'allenamento in ipossia ad altitudini elevate alternate (LHTH+) è un fattore che favorisce il miglioramento delle prestazioni sportive, portando a risultati maggiori sia nel consumo massimo d'ossigeno che nella massa emoglobinica e concentrazione dell'eritropoietina rispetto alla più tradizionale metodica LHTH (Dragos, et al., 2022).

4.1.2 Live low, train high (LLTH)

LLTH è un modello di allenamento in quota per cui gli atleti vivono in un ambiente standard (normossia atmosferica) e sono esposti per brevi periodi: da 5 sino a 180 minuti, a ipossia normobarica o ipobarica simulata.

LLTH può essere utilizzato dagli atleti a riposo (Intermittent Hypoxic Exposure, IHE) o durante l'allenamento (Intermittent Hypoxic Training, IHT) (Wilber, 2007). Gli atleti che implementano i metodi LLTH sono sottoposti ad intervalli discreti e relativamente brevi di esposizione all'ipossia che in genere durano <2 ore, a riposo o durante l'allenamento, 2-5 volte a settimana. La particolarità della metodica di allenamento in quota LLTH è che causa solo piccole interruzioni alla normale vita quotidiana degli atleti, consentendo loro di mantenere uno stile di vita regolare nel loro ambiente quotidiano. Inoltre, poiché gli atleti non dormono in uno stato di privazione dell'ossigeno, è ottimo per mantenere la qualità del sonno o il recupero. I benefici attesi da LLTH variano da persona a persona, specialmente in base al loro obiettivo di allenamento (gli adattamenti aerobici sono più frequenti rispetto a quelli anaerobici). Già negli anni '40 i ricercatori russi hanno studiato gli effetti del Live Low-Train High sul corpo umano, quando l'ex Unione Sovietica utilizzava camere ipobariche per consentire ai piloti di pilotare aerei con cabina di pilotaggio aperta ad altitudini superiori a 7.000 metri durante la Seconda guerra mondiale (Sirotinin, 1940).

In condizioni ipossiche, la segnalazione trascrizionale e il successivo adattamento fisiologico sono guidati da processi correlati a HIF-1 α . LLTH determina l'attività

del fattore di trascrizione HIF-1 α , che regola non solo i geni regolatori dell'eritropoiesi, ma anche la risposta vasodilatatoria, la glicolisi e la regolazione del pH. L'esercizio breve e ad alta intensità che caratterizza LLTH, può portare a maggiori adattamenti nel tessuto muscolare scheletrico rispetto all'esercizio sostenuto in condizioni normossiche.

I principali adattamenti riguardano: il rapporto capillare/fibra, l'area della sezione trasversale delle fibre, il contenuto di mioglobina e l'attività ossidativa, l'aumento della capacità tampone e la tolleranza al lattato. Indipendentemente dal metodo LLTH considerato (IHE, IHT o altri metodi correlati), la selezione di una dose di ipossia appropriata (cioè intensità dell'ipossia, durata della singola esposizione e numero di esposizioni combinate) e una gestione efficace del carico di lavoro si sono rivelate sfide importanti, poichè se il carico di allenamento totale (cioè il rapporto esercizio-riposo) non è adeguatamente regolato, l'ipossia può amplificare l'impulso di allenamento e portare rapidamente al sovrallenamento (Girard, Brocherie, Goods, & Millet, 2020).

4.1.3 Live high, train low (LHTL)

Come potenziale soluzione ai limiti di intensità dell'allenamento insiti nel modello di allenamento ad alta quota LHTH, è stato sviluppato dai dottori Benjamin Levine e James Stray-Gundersen all'inizio degli anni '90 il modello Live High Train Low. In sostanza, la premessa della strategia LHTL è che gli atleti possono sperimentare contemporaneamente i benefici dell'adattamento all'altitudine/ipossico (ovvero l'aumento del volume dei globuli rossi) e dell'allenamento a livello del mare (ovvero il mantenimento dell'intensità dell'allenamento al livello del mare e del flusso di ossigeno), portando adattamenti ematologici, metabolici e neuromuscolari positivi. Gli atleti che utilizzano LHTL vivono e/o dormono a quote moderate (2000-3000 m) mentre si allenano a bassa quota (<1500 m).

Per quanto riguarda il rapporto ottimale tra altitudine e tempo trascorso, sembra che gli atleti per ottenere i benefici ematologici dell'approccio LHTL quando utilizzano l'altitudine naturale/terrestre, debbano vivere ad altitudini comprese tra 2000 e 2500 m per 4 settimane per 14/16 ore/die. Esistono delle strumentazioni apposite per

attuare questa metodica qualora le condizioni naturali non lo permettano: diluizione dell'azoto con camera ipossica normobarica, filtrazione dell'ossigeno tramite tenda ipossica, sfruttamento di ossigeno supplementare per consentire ai soggetti di soggiornare in un ambiente ipossico ipobarico naturale ed allenarsi a “livello del mare” simulato con l'aiuto di ossigeno supplementare.

Per gli atleti che utilizzano la metodica LHTL in un ambiente simulato ad alta quota, può essere sufficiente una minore esposizione ipossica, ma sono necessarie altitudini più elevate (da 2500 a 3000 m) per suscitare risposte fisiologiche simili (Wilber, 2007). A seguito del protocollo di allenamento LHTL si possono osservare miglioramenti nella capacità aerobica (VO_{2max}), delle prestazioni sportive ed un aumento della massa dell'emoglobina con conseguente aumento della capacità di trasporto di ossigeno nel sangue rispetto all'allenamento in condizioni normossiche (Schmitt, Willis, Fardel, Coulmy, & Millet, 2018).

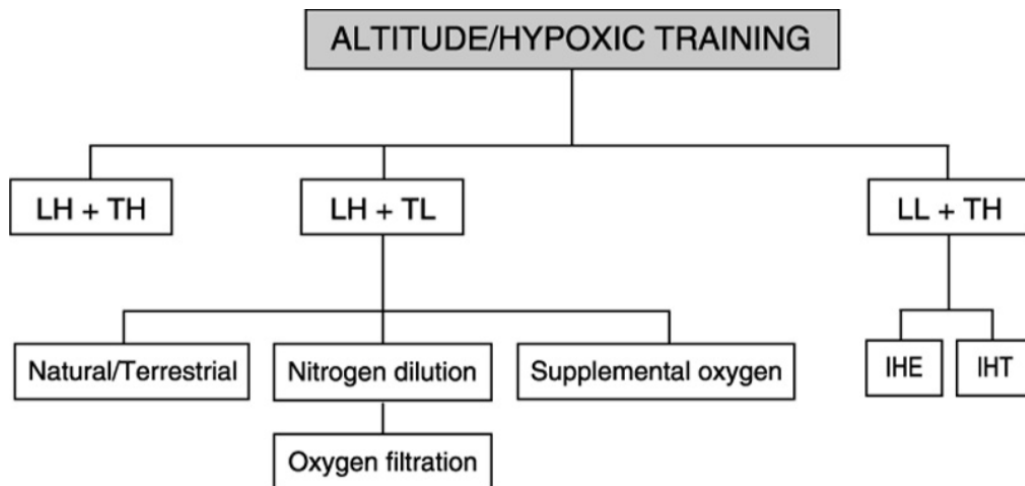


Figura 11: Modelli di allenamento in quota: LHTH, LHTL, LLTH, IHE e IHT

4.2 Impatto dell'esercizio in alta quota sullo stress ossidativo

È noto che l'alta quota riduce la pressione arteriosa di O_2 , aumentando così i livelli di stress ossidativo. Studi incentrati sull'esposizione ad altitudini moderate (2000-3000 m) hanno mostrato livelli aumentati dei marcatori di stress ossidativo e livelli ridotti di antiossidanti in situazioni ipossiche (1-24 ore). Lo stress ossidativo può svolgere un ruolo adattativo durante l'esposizione in altitudine, poiché la

produzione di ROS è coinvolta nella stabilizzazione del fattore 1α inducibile dall'ipossia (HIF- 1α), che è noto per regolare gli adattamenti ventilatori ed ematologici in condizioni ipossiche. L'altitudine non è l'unica causa di ipossiemia: alcuni atleti sperimentano un calo della saturazione arteriosa dell'ossigeno (SpO_2) durante l'esercizio fisico a livello del mare (SL), che può essere attribuito a un calo della pressione sanguigna e a un calo della pressione dell'ossigeno con conseguente aumento dello stress ossidativo con una relazione dose-dipendente (Raberin, et al., 2021).

Conseguenza del metabolismo aerobico è la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e di specie azotate (RNS). ROS e RNS sono sottoprodotti tipici del metabolismo dell'ossigeno e sono importanti messaggeri nella segnalazione cellulare. In condizioni fisiologiche, ROS e RNS sono coinvolti in processi biochimici come il metabolismo energetico, l'eritropoiesi e la contrazione muscolare. Tuttavia, la sovrapproduzione di ROS e RNS e/o difese antiossidanti insufficienti possono portare a uno squilibrio redox che porta al danno cellulare per ossidazione e nitrificazione. È stato dimostrato che la sovrapproduzione di ROS/RNS si verifica sia durante che dopo l'allenamento e che il tasso di formazione dei ROS dipende dall'intensità e dalla durata dell'esercizio, dal grado di allenamento del soggetto, dall'età, dal sesso e dalla dieta.

A tal proposito sono state valutate le relazioni tra lo stato ossidante/antiossidante ed il danno ossidativo in diversi protocolli di allenamento (per diversa intensità e durata) eseguiti in condizioni normossiche e ipossiche. È stato dimostrato che sia l'esercizio graduale fino a sfinimento (GE) che una cronometro di 30 km (TT) possono compromettere l'efficienza dei sistemi antiossidanti e indurre stress ossidativo e nitrosativo, con gli esercizi eseguiti in condizioni ipossiche ($FiO_2 = 16,5\%$, equivalente a 2.000 m slm) che causano cambiamenti più significativi nell'omeostasi redox e nell'infiammazione rispetto agli stessi allenamenti eseguiti a livelli ottimali di O_2 .

Lo studio di Maciejczyk e colleghi (2022) ha dimostrato che anche un singolo periodo di esercizio fisico interrompe le barriere antiossidanti, portando ad un maggiore danno sistemico ossidativo e nitrosativo e stato infiammatorio, con un

aumento maggiore dei sistemi antiossidanti enzimatici durante l'esercizio ipossico rispetto alla normossia (GE: aumento della catalasi e della superossido dismutasi; TT aumento della catalasi). In particolare, per quanto riguarda lo stato di stress ossidativo, è emerso che l'esercizio graduale ad esaurimento (GE) eseguito in normossia non ha influenzato la concentrazione di stress ossidativo (misurata immediatamente dopo l'esercizio); sono state tuttavia riscontrate modificazioni nei contenuti di TBARS (sostanze reattive dell'acido tiobarbiturico) e IMA (proteina modificata da ischemia) quando misurate dopo 30 minuti dell'esercizio. In situazione ipossica invece, la concentrazione di TBARS e il contenuto di prodotti proteici di ossidazione avanzata (AOPP) erano aumentati subito dopo l'esercizio; un aumento significativo di tutte le sostanze valutate per misurare lo stress ossidativo (TBARS, AOPP, IMA) è stato osservato dopo il riposo. Non sono state osservate differenze tra le concentrazioni di questi indicatori pre-esercizio in normossia e ipossia, mentre i contenuti di tutte queste sostanze descritte erano significativamente più elevati in ipossia dopo il GE e dopo 30 minuti di recupero. Risultati analoghi sono stati riscontrati anche durante la valutazione dei marcatori per lo stress ossidativo relativi ad un esercizio di 30km in bicicletta a cronometro (TT): non ci sono state differenze nei valori pre-esercizio tra ipossia e normossia mentre, sia immediatamente dopo l'esercizio che dopo 30 minuti di recupero, i livelli di TBARS, AOPP e IMA erano più elevati in situazione ipossica (Maciejczyk, et al., 2022).

4.2.1 Recupero dell'esercizio ipossico

L'interesse per l'esercizio ipossico deriva dal suo potenziale di promuovere maggiori adattamenti fisiologici rispetto all'esercizio normossico. A parità di velocità di lavoro assoluto (WR), la stimolazione indotta dall'ipossia dei chemocettori arteriosi promuove l'attivazione simpatica, portando ad un aumento delle risposte cardiovascolari e ventilatorie in risposta a livelli più bassi di ossigeno nel sangue e per soddisfare il bisogno metabolico. Si verifica anche vasodilatazione compensatoria, che aiuta a fornire sangue e ossigeno ai muscoli. Pertanto, l'esercizio a parità di intensità assoluta pone una sfida fisiologica maggiore in condizioni ipossiche, che può influenzare le risposte di recupero post-esercizio.

L'intensificarsi dello stress fisiologico indotto dall'esercizio ipossico può determinare un progressivo ripristino ritardato del normale equilibrio a riposo e alterazioni delle risposte cardiovascolari post-esercizio.

Inoltre, la riduzione acuta della pressione arteriosa post-esercizio (PEH, Post Exercise Hypotension) può essere aumentata dopo l'esercizio ipossico (Fornasiero, et al., 2021). Sono state dunque indagate e confrontate le risposte fisiologiche tra il recupero post-esercizio in situazione normossica e ipossica e la loro relazione con l'ipotensione post esercizio.

Horiuchi e colleghi (2022) hanno mostrato come, in conseguenza ad un protocollo di allenamento che prevedeva una serie di 5 sprint in bicicletta sostenuto in ipossia, la pressione arteriosa media (MAP) è diminuita significativamente nel tempo durante i successivi 30 minuti di recupero, senza mostrare tuttavia differenze tra il recupero in ipossia e normossia. Sono risultate invece concentrazioni di lattato (La) e frequenza cardiaca (HR) significativamente più elevate nel recupero ipossico, mentre la saturazione parziale di ossigeno (S_pO_2) e quella totale (S_tO_2) sono emerse significativamente inferiori rispetto al recupero normossico. Questi risultati suggeriscono che l'ipotensione post-esercizio (PEH) non è influenzata dalle condizioni di recupero normossico o ipossico, nonostante differenze significative nella saturazione di ossigeno del tessuto arterioso e muscolare durante il recupero nelle due condizioni (Horiuchi, Nishida, Dobashi, & Koyama, 2022).

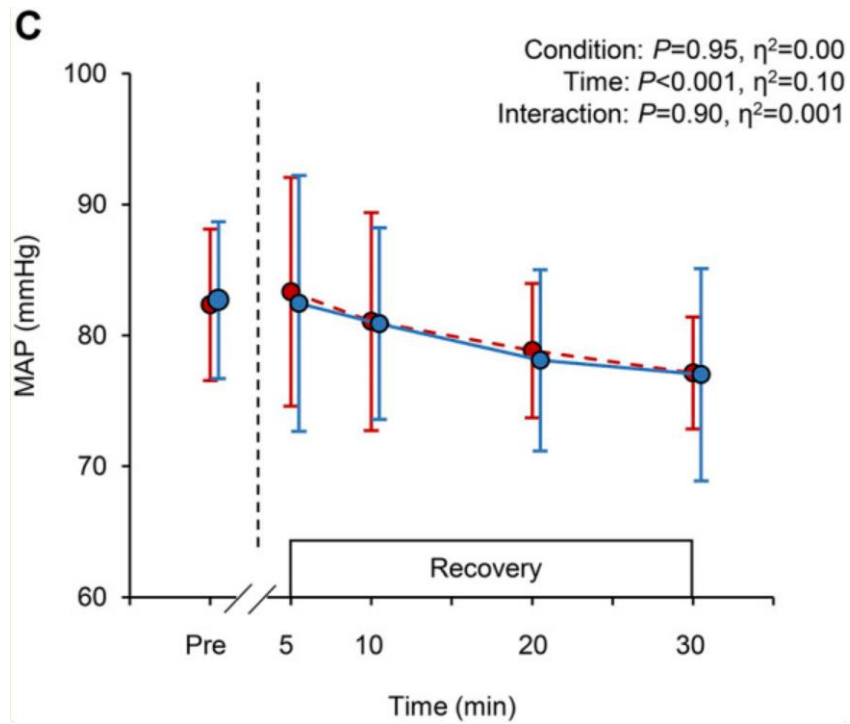


Figura 12: Cambiamenti nella pressione arteriosa media in condizione ipossica (blu) e normossica (rosso)

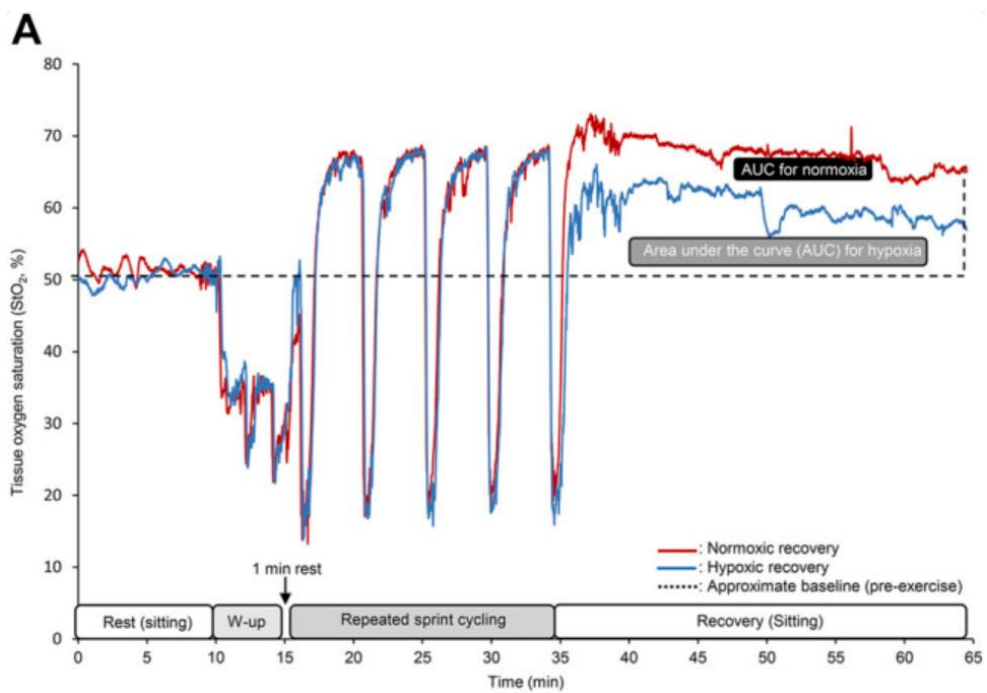


Figura 13: Cambiamenti nel corso del tempo della saturazione di ossigeno tissutale

4.3 Alimentazione in montagna

L'allenamento ad altitudini da basse a moderate (~1600-2400 m) è un approccio comune utilizzato dagli atleti per fornire fattori di stress ambientali tipici dell'ipossia al fine di migliorare la stimolazione dell'allenamento in previsione di miglioramenti nelle prestazioni sia al livello del mare che in quota.

Sono stati identificati sei temi principali in relazione all'alimentazione in quota: cambiamenti nella disponibilità di energia, assunzione di ferro e carboidrati, idratazione, fabbisogno di antiossidanti e assunzione di vari integratori. Tra questi punti, si dovrebbe prestare particolare attenzione ai potenziali rischi di una bassa disponibilità di energia e di un aumento del fabbisogno di ferro negli atleti d'élite alle altitudini tipiche di allenamento (~ 1600-2400 m), in quanto possono interferire con l'adattamento ottimale. Inoltre, il modo più sicuro per affrontare possibili aumenti dello stress ossidativo associato all'esposizione ad alta quota è consumare cibi ricchi di antiossidanti piuttosto che integratori antiossidanti ad alte dosi. I cambiamenti nei fabbisogni di macronutrienti e di liquidi degli atleti che si allenano in quota dovrebbero essere considerati in termini di: effetti diretti dell'ambiente ipossico sui processi fisiologici che influenzano il metabolismo (e l'utilizzo/perdita quotidiana di questi nutrienti) ed effetti indiretti causati dai cambiamenti nel carico di allenamento. Sebbene una riduzione del carico di allenamento esterno (oggettivo) possa verificarsi temporaneamente a causa dell'affaticamento associato allo stress fisiologico aggiuntivo, ciò potrebbe non rappresentare un carico di allenamento interno (percepito) ridotto, a causa dell'aumento dello stress ipossico.

L'ipossia e la bassa umidità dell'aria associate ad ambienti ad alta quota possono aumentare la perdita di liquidi durante il riposo e l'esercizio. L'aumento della perdita di liquidi e della diuresi porta ad un marcato aumento del bisogno di acqua, in concomitanza ad una diminuzione della sensazione di sete. Pertanto, gli atleti dovrebbero considerare l'allenamento in quota come un periodo di maggior rischio di disidratazione e monitorare e gestire adeguatamente il proprio stato di idratazione (Stellingwerff, et al., 2019).

Potential nutrition related physiological changes or nutrition interventions for various altitudes
(relative level of importance / evidence for consideration *compared* to sea-level)

Altitude	Energy requirements (EI, EEE EA and BM)	Increased glycogen use / CHO needs	Increased oxidative stress	Increased anti-oxidant requirements	Increased iron requirements	Various ergogenic supplements
Extreme altitude (>5,500m)	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓	?	✓✓✓✓	✓?
High altitude (3,000 to 5,500m)	✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓	?	✓✓✓	✓?
Moderate altitude (2,000 to 3,000m)	✓?	?	✓✓	?	✓✓✓	✓?
Low altitude (500m to 2,000m)	=?	?	✓	?	✓✓	✓?

Figura 14: Potenziali cambiamenti fisiologici/metabolici legati alla nutrizione e interventi nutrizionali

4.3.1 Disponibilità d'energia in montagna

La disponibilità di energia (EA) riflette la quantità di energia residua per l'utilizzo da parte di altri sistemi corporei dopo l'esercizio ed è calcolata come l'apporto energetico (EI) a cui viene sottratto il dispendio energetico durante l'esercizio (EEE), rispetto la massa corporea magra (FFM).

L'EA ottimale (circa 45 kcal/kg FFM/giorno) è fondamentale per la salute e le prestazioni a lungo termine. Tuttavia, mentre non è chiaro se l'esposizione ipossica da bassa a moderata abbia un effetto additivo sui requisiti di EA, sembra che EA svolga un ruolo importante nell'ottimizzazione dell'adattamento ipossico. La soppressione dei livelli di ormoni sessuali (estrogeni e/o testosterone) a causa di un basso EA può compromettere l'adattamento ematologico all'altitudine.

È stato anche dimostrato che un basso EA aumenta significativamente il rischio di lesioni e malattie e, in alta quota, ha dimostrato effetti deleteri sugli aumenti della massa di HB indotti dall'ipossia. Le diminuzioni della massa corporea (BM) possono riflettere un basso EA e sono state associate a d un bilancio energetico ottimale negativo (EB) e tasso metabolico a riposo stabile (RMR). Studi hanno evidenziato l'importanza di mantenere la BM con EA ottimale, suggerendo che in caso contrario potrebbe influire negativamente sull'acclimatazione ematologia

all'altitudine, con un aumento minore del previsto della massa dell'emoglobina. Tuttavia, i cambiamenti nel BM da soli non sono un buon indicatore dello stato effettivo di EA.

È importante notare che all'arrivo in quota c'è una contrazione del volume plasmatico (PV) e una tipica disidratazione associata all'altitudine. Di conseguenza, la piccola perdita di peso acuta (cioè < BM del 2%) non deve essere confusa con un effettivo EA ridotto (Stellingwerff, et al., 2019).

4.3.2 assunzione di ferro (Fe) in montagna

Diversi fattori possono influenzare la risposta HB_{mass} (massa emoglobinica) di un atleta ad alta quota, inclusa una bassa dose di ossigeno (aumento di circa +1% per 100 h a ~ 2000 m) e la HB_{mass} basale.

Nel 1992, ricercatori come Benjamin Levine e James Stray-Gundersen, sono stati tra i primi a evidenziare che la carenza di ferro preesistente senza integrazione di ferro a 2500 m di altitudine ha compromesso la risposta adattativa dei globuli rossi all'allenamento in altitudine. Le attuali raccomandazioni sono di valutare lo stato del ferro circa 6 settimane prima dell'allenamento in quota e di iniziare l'integrazione orale 2-3 settimane prima dell'esposizione in quota e di continuare l'integrazione per tutta la durata dell'allenamento in altitudine.

Per quanto riguarda il dosaggio ottimale di ferro a basse e medie altitudini, le analisi a quote intermedie (1350-3000 m) hanno mostrato maggiori aumenti di HB_{mass} negli atleti con integrazione di ferro (105 mg o 210 mg) rispetto agli atleti senza integrazione di ferro (un aumento rispettivo del 3,3% e del 4,0%, rispetto a 1,2%). Inoltre, gli studi ad alta quota con integrazione di circa 200 mg di ferro elementare al giorno hanno mostrato solo aumenti modesti (circa il 5-30%) nei livelli pre e post-ferritina, suggerendo un maggiore utilizzo del ferro e un minor rischio di sovraccarico di ferro ad alta quota (Govus, Garvican-Lewis, Abbiss, Peeling, & Gore, 2015).

Nel loro insieme, le prove attuali suggeriscono che la maggior parte degli atleti può massimizzare la massa emoglobinica indotta dall'ipossia assumendo circa 100-200 mg di ferro elementare per via orale al giorno (Stellingwerff, et al., 2019).

4.3.3 Effetto degli alimenti ricchi di antiossidanti sullo stress ossidativo

L'esercizio ad altitudini moderate aumenta la produzione di ROS e diminuisce la capacità antiossidante, portando ad uno stress ossidativo. L'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno, superiori ai sistemi di difesa antiossidanti endogeni, può portare a danni ai lipidi, alle proteine e al DNA che compromettono la funzione cellulare e immunitaria, portando a un recupero post-esercizio ritardato. Sia l'ipossia acuta che quella cronica aumentano lo stress ossidativo nei soggetti e la ridotta capacità antiossidante può persistere fino a 2 settimane dopo l'allenamento in quota (Stellingwerff, et al., 2019).

L'integrazione di sostanze antiossidanti può aiutare a regolare l'omeostasi cellulare, contribuendo così a migliorare le reazioni redox nel muscolo scheletrico, aumentare la capacità antiossidante, migliorare lo stato antiossidante e prevenire i danni muscolari causati da un intenso esercizio fisico. Ad un livello più pratico e generale, l'integrazione con succo di melograno sembra alleviare lo stress ossidativo, la taurina ridurre i danni muscolari, la melatonina proteggere i muscoli scheletrici, i mirtilli ridurre l'ossidazione e l'avena mitigare il danno muscolare (Canals-Garzón, et al., 2022).

CONCLUSIONI

L'allenamento in ambiente ipossico d'alta quota o simulato tramite privazione di ossigeno, risulta essere sempre più praticato dagli atleti di endurance e non. Dalle ricerche condotte è emerso che un periodo trascorso in ipossia comporta un aumento della frequenza cardiaca rispetto a quella basale, un aumento della frequenza respiratoria e dell'emopoiesi; un allenamento condotto in questo ambiente a ridotta concentrazione di ossigeno comporta degli adattamenti che miglioreranno le prestazioni una volta tornati a quote inferiori. Tuttavia, sembra che un'esposizione prolungata all'ipossia possa andare a ridurre la massa muscolare dei soggetti, attraverso un'aumentata proteolisi mediata dal fattore HIF-1 α , il principale regolatore degli adattamenti ipossici. Sono stati dunque formulati nel tempo 3 protocolli d'allenamento: il LHTH prevede un soggiorno di 3/4 settimane ad altitudini comprese tra i 2000 e i 2500 metri, il LHTL prevede di trascorrere la maggior parte del tempo in quota e di effettuare solo l'allenamento a quote inferiori ai 1500 metri, infine il LLTH sottopone i soggetti a brevi intervalli di esposizione ipossica, conservando invece la quotidianità a quote standard. Particolare rilevanza nell'allenamento ipossico la ricopre la produzione di agenti ossidanti e il conseguente stress ossidativo: è emerso che sia un esercizio graduale a sfinimento che una cronometro di 30km, se svolti in ipossia, vanno ad esacerbare la produzione di ROS. Infine, è stato riscontrato che una dieta arricchita di ferro e alimenti contenenti antiossidanti, può proteggere i tessuti dai danni da stress ossidativo e massimizzare la massa emoglobinica. In conclusione, la pratica di sottoporre i soggetti ad esposizioni ipossiche più o meno intense, risulta essere efficace in termini di miglioramento della performance, seppur adeguando il carico di allenamento alla condizione stressante. La ricerca si riserva tuttavia di indagare ulteriormente gli adattamenti fisiologici e la produzione di agenti ossidativi, ampliando gli studi sia su una popolazione di atleti che di sedentari, esaminando i risultati ottenuti in seguito ad esercizi di diversa intensità e durata. La crescente disponibilità di strumentazione e macchinari sempre più avanzati, accompagnata dal sempre più marcato interesse verso il miglioramento della salute e della prestazione sportiva, saranno determinanti per raggiungere nuovi risultati.

BIBLIOGRAFIA

- Avram, R., Tison, G. H., Aschbacher, K., Kuhar, P., Vittinghoff, E., Butzner, M., . . . Olgin, J. (2019). Real-world heart rate norms in the Health eHeart study. *NPJ Digit Med*.
- Bartsch, P., & Roach, R. C. (2001). High Altitude: An Exploration in Human Adaptation. *Lung Biology in Health and Disease*.
- Bärtsch, P., Mairbäurl, H., Maggiorini, M., & Swenson, E. R. (1985). Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol (1985)*.
- Bärtsch, P., Waber, U., Haerberli, A., Maggiorini, M., Kriemler, S., Oelz, O., & Straub, W. P. (1987). Enhanced fibrin formation in high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol (1985)*.
- Bonne, T. C., Lundby, C., Jørgensen, S., Johansen, L., Mrgan, M., Bech, S. R., . . . Nordsborg, N. B. (2014). "Live High-Train High" increases hemoglobin mass in Olympic swimmers. *Eur J Appl Physiol*.
- Bosellini, A. (2014). *La scienza della Terra*. Ferrara: Italo Bovolenta editore Zanichelli.
- Boyer, S. J., & Blume, F. D. (1984). Weight loss and changes in body composition at high altitude. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*.
- Brady, J. E., & Senese, F. (2012). *Chimica*. Bologna: Zanichelli editore.
- Canals-Garzón, C., Guisado-Barrilao, R., Martínez-García, D., Chiroso-Ríos, I. J., Jerez-Mayorga, D., & Guisado-Requena, I. M. (2022). Effect of Antioxidant Supplementation on Markers of Oxidative Stress and Muscle Damage after Strength Exercise: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*.
- Chaundhary, P., Suryakumar, G., Prasad, R., Singh, S. N., Ali, S., & Ilavazhagan, G. (2012). Chronic hypobaric hypoxia mediated skeletal muscle atrophy: role of ubiquitin-proteasome pathway and calpains. *Mol Cell Biochem*.
- Cogo, A. (2009). *I pazienti asmatici e gli sport in montagna*. Tratto da Il medico sportivo online: <http://www.ilmedicosportivo.it/magaz/n3a9/02.htm>
- Davies, K. J. (1995). Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp*.
- Dragos, O., Alexe, D. I., Ursu, E. V., Alexe, C. I., Voinea, N. L., Haisan, P. L., . . . Monea, D. (2022). Training in Hypoxia at Alternating High Altitudes Is a Factor Favoring the Increase in Sports Performance. *Healthcare (Basel)*.

- Favier, F. B., Costes, F., Defour, A., Bonnefoy, R., Lefai, E., Baugé, S., . . . Freyssenet, D. (2010). Downregulation of Akt/mammalian target of rapamycin pathway in skeletal muscle is associated with increased REDD1 expression in response to chronic hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*.
- Fornasiero, A., Zignoli, A., Rakobowchuk, M., Stella, F., Savoldelli, A., Skafidas, S., . . . Mourot, L. (2021). Post-exercise cardiac autonomic and cardiovascular responses to heart rate-matched and work rate-matched hypoxic exercise. *Eur J Appl Physiol*.
- Garvican-Lewis, L. A., Sharpe, K., & Gore, C. J. (2016). Time for a new metric for hypoxic dose? *J Appl Physiol (1985)*.
- Girard, O., Brocherie, F., Goods, P. S., & Millet, G. P. (2020). An Updated Panorama of "Living Low-Training High" Altitude/Hypoxic Methods. *Front Sports Act Living*.
- Govus, A. D., Garvican-Lewis, L. A., Abbiss, C. R., Peeling, P., & Gore, C. J. (2015). Pre-Altitude Serum Ferritin Levels and Daily Oral Iron Supplement Dose Mediate Iron Parameter and Hemoglobin Mass Responses to Altitude Exposure. *PLoS One*.
- Haase, V. H. (2013). Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev*.
- Halliwell, B. (1989). Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med*.
- Harman, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*.
- Hoiland, R. L., Howe, C. A., Coombs, G. B., & Ainslie, P. N. (2018). Ventilatory and cerebrovascular regulation and integration at high-altitude. *Clin Auton Res*.
- Horiuchi, M., Nishida, A., Dobashi, S., & Koyama, K. (2022). Comparisons Between Normobaric Normoxic and Hypoxic Recovery on Post-exercise Hemodynamics After Sprint Interval Cycling in Hypoxia. *Front Physiol*.
- Khodae, m., Grothe, H. L., Seyfert, J. H., & VanBaak, K. (2016). Athletes at High Altitude. *Sports Health*.
- Kriemler, S., Bürgi, F., Wick, C., Wick, B., Keller, M., Wiget, U., . . . Brunner-La Rocca, H. P. (2014). Prevalence of acute mountain sickness at 3500 m within and between families: a prospective cohort study. *High Alt Med Biol*.
- Luks, A. M., Swenson, E., & Bärtsch, P. (2017). Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev*.

- Maciejczyk, M., Zalewska, A., Gryciuk, M., Hodun, K., Czuba, M., Płoszczyca, K., . . . Baranowski, m. (2022). Effect of Normobaric Hypoxia on Alterations in Redox Homeostasis, Nitrosative Stress, Inflammation, and Lysosomal Function following Acute Physical Exercise. *Oxid Med Cell Longev*.
- Mohanraj, P., Merola, A. J., Wright, V. P., & Clanton, T. (1998). Antioxidants protect rat diaphragmatic muscle function under hypoxic conditions. *Journal of applied physiology*.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2018). *Introduzione alla biochimica di Lehninger*. Bologna: Zanichelli editore.
- Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*.
- Raberin, A., Nader, E., Ayerbe, J. L., Alfonsi, G., Mucci, P., Rytz, C. L., . . . Durand, F. (2021). Pro-Oxidant/Antioxidant Balance during a Prolonged Exposure to Moderate Altitude in Athletes Exhibiting Exercise-Induced Hypoxemia at Sea-Level. *Life (Basel)*.
- Schmitt, L., Willis, S. J., Fardel, A., Coulmy, N., & Millet, G. P. (2018). Live high-train low guided by daily heart rate variability in elite Nordic-skiers. *Eur J Appl Physiol*.
- Schoch, H. J., Fischer, S., & Marti, H. H. (2002). Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain*.
- Sharma, A. P., Saunders, P. U., Garvican-Lewis, L. A., Périard, J. D., Clark, B., Gore, C. J., . . . Thompson, K. G. (2018). Training Quantification and Periodization during Live High Train High at 2100 M in Elite Runners: An Observational Cohort Case Study. *J Sports Sci Med*.
- Sirotnin, N. N. (1940). Effect of acclimatization to high mountain climates on adaptation to decreased atmospheric pressure in decompression chambers. *Arkh. Pat. Anat. Pat. Physiol*.
- Stellingwerff, T., Peeling, P. G.-L., Hall, R., Koivisto, A. E., Heikura, I. A., & Burke, L. M. (2019). Nutrition and Altitude: Strategies to Enhance Adaptation, Improve Performance and Maintain Health: A Narrative Review. *Sports Med*.
- Swenson, E. R., & Bärtsch, P. (2012). High-altitude pulmonary edema. *Compr Physiol*.
- Tian, J., Liu, C., Yang, Y., Yu, S., Yang, J., Zhang, J., . . . Huang, L. (2020). Effects of baseline heart rate at sea level on cardiac responses to high-altitude exposure. *Int J Cardiovasc Imaging*.

Wilber, R. L. (2007). Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.*

Young, I. S., & Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.*