



MASTER EN RENDIMIENTO DEPORTIVO Y SALUD

TRABAJO DE FIN DE MASTER

CAMBIOS EN PARÁMETROS FUNCIONALES Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN  
VOLUNTARIOS ENTRENADOS EN HIPOXIA INTERMITENTE

Tutor: Enrique Roche Collado

Alumna: Claudia Vielba Trillo

15/06/2021

**Resumen:** La aclimatación a la altitud ha demostrado que produce cambios a nivel metabólico debido a la exposición a la hipoxia. Estos cambios podrían ser útiles en estrategias para perder peso corporal. Además, se ha visto que la combinación de actividad física y exposición a la hipoxia podría ser un método no farmacológico para mejorar los recursos funcionales de un organismo sano y para la rehabilitación en pacientes con diferentes enfermedades crónicas. El objetivo de este estudio es analizar los cambios que la aclimatación a la altitud, utilizando tecnología basada en la hipoxia intermitente, supone en parámetros antropométricos y fisiológicos de 32 alpinistas. Se ha visto que las sesiones de entrenamiento en hipoxia, incluyendo rutinas de resistencia y de fuerza, son beneficiosas a nivel fisiológico y antropométrico.

**Palabras clave:** Entrenamiento en hipoxia, hipoxia intermitente, aclimatación a la altitud, entrenamiento de resistencia, entrenamiento de fuerza, alpinismo.

**Abstract:** Altitude acclimatization has shown to produce changes in metabolism due to hypoxia exposure. These changes could be instrumental in body weight reduction strategies. Furthermore, it has been shown that the combination of physical activity and the exposure to hypoxia could be a non pharmacological method to improve functional aspects in a healthy organism and in the rehabilitation on patients with diverse chronic diseases. The aim of this study was to analyze the changes that the altitude acclimatization produces on anthropometric and physiological parameters in 32 mountain climbers, using intermittent hypoxia based technology. It has been shown that the hypoxia training sessions, including endurance and resistance routines, are beneficial at physiological and anthropometric levels.

**Key words:** Hypoxia training, intermittent hypoxia, altitude acclimatization, endurance training, resistance training, mountain climbing.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	2
<b>OBJETIVO</b> .....	11
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	11
<i>PARTICIPANTES</i> .....	11
<i>DISEÑO EXPERIMENTAL</i> .....	12
<i>INTERVENCIÓN</i> .....	12
<i>MONITORIZACIÓN DE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y ERGOMETRÍA</i> .....	15
<i>ENTRENAMIENTO Y PROTOCOLO DE HIPOXIA</i> .....	15
<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i> .....	17
<b>RESULTADOS</b> .....	17
<b>CONCLUSIONES</b> .....	17
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	19



## INTRODUCCIÓN

La hipoxia supone una disminución del abastecimiento de oxígeno a nivel celular, que altera el metabolismo y la producción de energía en los organismos aerobios. En condiciones de normoxia hay una relación equilibrada entre la aportación de oxígeno y su demanda o necesidad. Sin embargo, en condiciones de hipoxia este ratio se ve alterado, ya que, a causa de la disminución de la presión parcial de oxígeno, hay una menor disponibilidad de este y se producen variaciones en la demanda (Bassett & Howley, 2000).

Atendiendo al modelo de exposición a condiciones hipóxicas, se pueden diferenciar tres tipos: aguda, crónica e intermitente. En la hipoxia intermitente (IHT), se producen ciclos alternativos de hipoxia y normoxia (Urdampilleta et al., 2020). El objetivo es conseguir las mismas adaptaciones que se consiguen en hipoxia crónica, pero con un menor tiempo de exposición a la hipoxia para evitar los efectos secundarios perjudiciales de la hipoxia crónica, como por ejemplo el desarrollo de mal agudo de montaña o AMS (del inglés "acute mountain sickness").

Hay numerosos estudios que muestran cambios en el metabolismo como resultado de la adaptación a las condiciones de hipoxia. Uno de los mayores efectos es la pérdida de peso corporal, causado por cambios en diversos factores metabólicos. Qin Yang et al. (2018) defienden que las intervenciones realizadas con exposición a hipoxia son efectivas para perder peso. Estos autores vieron, en personas con obesidad que durmieron en condiciones de hipoxia hipobárica, que el cambio en el peso corporal está relacionado con el notable aumento en los niveles de GLP-1 ("glucagón-like peptide-1" o péptido análogo al glucagón) y también con el ligero aumento en la IL-6. El aumento en GLP-1 sugiere una mayor sensibilidad a la glucosa y una potenciación de la secreción de insulina. Los cambios en GLP-1 e IL-6 también se han relacionado con la tendencia a un aumento de las hormonas de saciedad. En este contexto, el factor inflamatorio IL-6 y el peso corporal mostraron una correlación negativa, lo que supone que cuando la IL-6 aumentó, el peso corporal disminuyó.

Además, estos autores vieron un efecto sinérgico entre GLP-1 e IL-6, lo que podría indicar que el aumento de GLP-1 podría estar mediado por IL-6. Esto trae como

consecuencia que los cambios en ambos pueden ser beneficiosos para el control del apetito. Por lo tanto, estos autores han demostrado que la exposición a la hipoxia puede producir beneficios acumulativos en la pérdida de peso, en el metabolismo de los lípidos y en las hormonas del apetito. Todo esto significa que someterse a hipoxia podría ser un beneficio para el tratamiento por sobrepeso a largo plazo. Asimismo, según Wang, Wood, y Trayhurn (2007), la hipoxia intermitente severa o la hipoxia intermitente moderada alivian los efectos que tiene la actividad física severa sobre la secreción de IL-1 $\beta$ , citokina inflamatoria. Una posible explicación que dichos autores ofrecen, es que entrenar aumenta los niveles en circulación de citoquinas anti-inflamatorias, como por ejemplo la IL-6 y la IL-10, inhibiendo la producción de IL-1 $\beta$  durante la actividad física severa.

Por su parte, Yang et al. (2020) observaron que el entrenamiento en hipoxia también reduce el peso corporal. En su estudio, realizado con ratones macho con obesidad, observaron una reducción de síntesis de grasa y un incremento de lipólisis en dichos ratones sometidos a hipoxia. Esto fue debido a una disminución de la expresión a nivel transcripcional del receptor endocannabinoides CB1 y DAGL $\alpha$  (diacilglicerol lipasa- $\alpha$ ), así como menores niveles de SREBP-1 ("sterol regulatory element-binding protein-1" o proteína de unión al elemento regulador de esteroides) y un aumento de ATGL ("adipose triglyceride lipase" o lipasa de triglicéridos de adiposo) y CPT-1 (carnitina palmitoil transferasa-1). Estos cambios parecen indicar que los procesos lipogénicos se ven disminuidos (SREBP-1/DAGL $\alpha$ ), favoreciendo los procesos lipolíticos (ATGL/CB1) y de transporte de los ácidos grasos al interior de la mitocondria (CPT-1), donde son degradados a través de la  $\beta$ -oxidación.

Urdampilleta, González-Muniesa, Portillo, y Martínez (2011) también afirman que el estímulo de la hipoxia intermitente podría ser un aliciente potente para perder peso, acompañado de dieta y actividad física. Más aún, Gao et al. (2020) no sólo observaron que en la exposición a hipoxia intermitente se reduce el peso corporal, sino que vieron que la mayor pérdida de éste correspondió a la pérdida de masa grasa. Además, estos mismos autores mencionan que las personas sometidas a hipoxia mostraban tendencia a disminuir la proporción de la pérdida de masa magra sobre la pérdida total de peso corporal. Por su parte, Yang et al. (2020) también observaron

que el entrenamiento en hipoxia reduce significativamente el peso corporal y la masa grasa, confirmando las observaciones anteriores.

El mecanismo de regulación del apetito es sofisticado y puede estar influido por efectos sinérgicos o antagonistas de diferentes intervenciones como la actividad física, la dieta y la hipoxia (Qin Yang et al., 2018). En cuanto a la leptina, una hormona relacionada con el apetito, se sabe que en personas con obesidad está involucrada en controlar el peso corporal y los recursos energéticos (Bailey, Davies, y Baker, 2000) (Trayhurn, Hoggard, Mercer, y Rayner, 1999). Niveles elevados de leptina debido a aumentos en la masa grasa, vienen acompañados de una disminución de la ingesta, siempre que no se haya desarrollado una resistencia a la hormona. Se ha visto que el ejercicio aeróbico y la exposición a la hipoxia afectan positivamente a su regulación, además de a la regulación de la insulina, ya que muestran una tendencia a disminuir con ambos estímulos (Qin Yang et al., 2018), disminución que suele ir acompañada de un descenso en los niveles de grasa corporal. Mackenzie, Maxwell, Castle, Brickley y Watt (2011) coinciden en la idea de que la hipoxia y la actividad física tienen efectos aditivos en la mejora de la sensibilidad a la insulina. En este contexto, los autores Chiu et al. (2004) y Chou et al. (2004) argumentan que dicha mejora en la sensibilidad se debe al aumento de transportadores de glucosa en el músculo entrenado. Según Holloszy (2005) estos resultados mejoran cuando la intensidad de la actividad muscular es mayor. La disminución de insulina y leptina, va acompañada de una pérdida de peso y, ambos efectos, pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y la leptina, y la homeostasis energética de todo el organismo (Qin Yang et al., 2018). Urdampilleta, González-Muniesa, Portillo, y Martínez (2011) señalan que el ejercicio agudo en hipoxia podría mejorar el control glucémico en personas sedentarias con resistencia a la insulina. Además, estos mismos autores también añaden que la situación hipóxica produce varias adaptaciones: aumenta el diámetro de las arteriolas, produce vasodilatación periférica y disminuye la presión arterial; aumenta la actividad de las enzimas glucolíticas aumentando el número de mitocondrias y el nivel de transportador de GLUT-4. Además, mejora la sensibilidad a la insulina; y aumenta el nivel de serotonina en sangre y disminuye los niveles de leptina, mientras que reprime el apetito. Chiu et al. (2004) también coinciden en que, tanto la exposición a la hipoxia

como el entrenamiento intermitente en hipoxia, incrementan los niveles del transportador de glucosa GLUT-4. Esto produce un aumento en la utilización de glucosa por el músculo y mejora la sensibilidad a la insulina (Azevedo, 1995; Steil,1995). Además, los niveles del ARNm de la fosfofructoquinasa, enzima clave en la glucólisis, se ven incrementados en personas que han entrenado en alta intensidad en IHT (Vogt et al., 2001). Por otro lado, según Gonzales (1980) la exposición aguda a la hipoxia produce, tanto en humanos como en ratas, un incremento en sangre de serotonina, un neurotransmisor cuya administración en ratas produce anorexia, y que regula parcialmente la ingesta de comida, y por ello, el peso corporal. Kelly et al. (2010) observaron que la hipoxia aguda disminuye la glucosa en sangre y los niveles de leptina. Esto podría corroborar las observaciones anteriores de que la exposición a la hipoxia puede resultar en un descenso del apetito y en la pérdida de grasa (Ibañez et al., 2005). Además, se ha observado que la hemoglobina glucosilada (HbA1c) disminuye después de estancias en altura tal y como se ha observado en personas con obesidad (Lippl, 2010). A la vez, la exposición a la hipoxia ayuda a controlar la glucemia a corto-medio plazo (Louis, 2009).

Sin embargo, Rausch et al. (2018) observaron en un estudio realizado durante ocho meses con personas con obesidad, que aunque varias semanas de ejercicio moderado en hipoxia moderada sí llevan a una disminución de leptina acompañada de una pérdida de peso significativas, este efecto no se mantiene a largo plazo (varios meses), ya que después de ocho meses los niveles del ARNm de la leptina no fueron elevados en comparación con los de personas que realizaron el mismo protocolo en condiciones de normoxia. Todo esto parece sugerir que la hipoxia parece ser eficiente en las primeras etapas de tratamiento de la obesidad, pero a largo plazo, el tratamiento puede continuar en normoxia, ya que las mejoras en hipoxia no parecen significativas en comparación con las condiciones de normoxia.

Por otro lado, Rausch et al. (2018) vieron que los niveles de los ARNm de visfatina y adiponectina eran bajos en personas sometidas a hipoxia, aunque tendieron a aumentar después de ocho meses de estudio, lo que sugiere una adaptación de los mecanismos de pérdida de peso a la situación de hipoxia. Los mismos autores concluyeron que el efecto del factor de transcripción HIF-1 $\alpha$  sobre la adiponectina no

parece ocurrir cuando se hace ejercicio y se descansa en hipoxia. Sin embargo, parece que HIF-1 $\alpha$  podría actuar sobre la visfatina, explicando los efectos iniciales de pérdida de peso en hipoxia.

El estímulo de la hipoxia también afecta a los niveles de colesterol circulantes. Desde el punto de vista teórico, el ejercicio combinado con exposición a la hipoxia podría ser mucho más útil para reducir los lípidos en circulación (Gao et al., 2020). Gao et al. (2020) observaron una pérdida significativa de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en personas que no se sometieron a hipoxia, mientras que en personas que sí lo hicieron y se sometieron a una restricción calórica, observaron un ligero aumento. Además, estos autores afirmaron que someterse a hipoxia y realizar actividad física podría prevenir la pérdida de APO-A<sub>1</sub>, lo que podría explicar el pequeño incremento del HDL-C. Este ligero aumento en HDL-C podría ser por un aumento de HIF-1 $\alpha$  causado por las condiciones hipóxicas, que pueden incrementar la expresión del gen de la lipoproteína lipasa a través de PPAR $\gamma$  (“peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ ”, receptor de activadores peroxisomales- $\gamma$ ) (Gao et al., 2020). Urdampilleta, González-Muniesa, Portillo, y Martínez (2012) mencionan que entrenar, tanto en normoxia como en hipoxia, reduce la concentración circulatoria de ácidos grasos libres, colesterol total y HDL-C. Sin embargo, Yang et al. (2020) mencionan que la hipoxia no afecta significativamente al nivel de HDL-C, LDL-C ni triglicéridos (TG), aunque mejora parcialmente el metabolismo lipídico. Asimismo, Gao et al. (2020) tampoco observaron efectos de la hipoxia sobre los TG, LDL-C ni APO-B. Es posible que las diferencias entre estos estudios radiquen en los distintos protocolos utilizados. Es necesaria más investigación para resolver estas cuestiones.

En contraste con lo anterior, en un estudio realizado por Yang et al. (2020) la cantidad de ácidos grasos libres (FFA) del hígado se vio significativamente disminuida cuando el agonista del receptor de CB1 fue proporcionado como suplemento a las personas sometidas a hipoxia. En relación con esto, Gao et al. (2020) describen un posible mecanismo: los FFA liberados a causa del aumento de la lipólisis de las grasas no son directamente utilizados para la síntesis de TG en el hígado, sino que entran en el músculo u otros órganos para ser un sustrato energético. Estos autores dicen que la hipoxia puede potenciar el efecto de dicho mecanismo.

Por otro lado, Yang et al. (2020) vieron que, con el estímulo de la hipoxia, la enzima MAGL (monoacil-glicerol lipasa), que degrada el endocannabinoide 2-AG (2-araquidonil glicerol), aumentó significativamente, lo que indicaba un reequilibrio de la sobreactivación del sistema endocannabinoide (ECS) en el hígado y liberando el receptor CB1. De igual manera, la disminución de la expresión de CB1 causada por la exposición a la hipoxia puede mejorar la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y reducir la acumulación de grasa hepática (Yang et al., 2020).

El mecanismo propuesto por estos autores parece indicar, en primer lugar, que la disminución de 2-AG y de su sintetasa DAGL $\alpha$ , y el aumento de su enzima degradante MAGL, sugieren que la exposición a hipoxia elimina el ligando de CB1, decelerando significativamente los procesos metabólicos que derivan del complejo ligando-receptor.

En segundo lugar, la exposición a hipoxia reduce el contenido de grasa del hígado y la alanina aminotransferasa (ALT), lo que supone una mejora de la esteatosis hepática.

En tercer lugar, en los sujetos que se expusieron a hipoxia, la expresión de CB1-SREBP-1/PPAR $\gamma$  mostró una tendencia a disminuir. Aunque, por el contrario, al administrar a las personas sometidas a hipoxia, el agonista del receptor de CB1, aumentó la expresión de CB1, SREBP-1, PPAR $\gamma$  y PGC-1 $\alpha$ , lo que indica que la sobreactivación de CB1 en el hígado podría acelerar simultáneamente la síntesis de grasa y la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos. La mejora de la esteatosis hepática anteriormente mencionada en condiciones de hipoxia está asociada con la disminución de la síntesis de grasa y con la aceleración de transporte de grasa, hidrólisis y la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos. Del mismo modo, la disminución de SREBP-1 y PPAR $\gamma$  indica una síntesis de grasas reducidas, mientras que el aumento de ATGL y CPT-1 una acelerada  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos. Aunque, dicha mejora de la esteatosis hepática podría deberse también, parcialmente, a la disminución de CB1-SREBP-1/PPAR $\gamma$  causada por la exposición a la hipoxia.

En cuarto lugar, parece que la exposición a hipoxia mejora el metabolismo lipídico del hígado a nivel molecular.

En quinto lugar, vieron que SREBP-1, PPAR $\alpha/\beta/\gamma$  y PGC-1 $\alpha$  aumentaron en respuesta al agonista del receptor CB1, lo que sugiere que el receptor CB1 favorece tanto la síntesis de grasa como el metabolismo oxidativo.

Por todo ello parece que el receptor CB1 puede estar implicado en la regulación del metabolismo lipídico del hígado durante la hipoxia. Estos autores especulan que la hipoxia puede inhibir la síntesis de grasa del hígado y promover la descomposición de grasa, así como el proceso oxidativo de los ácidos grasos.

Por otra parte, Solaini, Baracca, Lenaz, y Sgarbi (2010) demuestran que la hipoxia, a través de los cambios de expresión del factor de transcripción HIF-1 $\alpha$ , ayuda a regular la función mitocondrial. Es importante destacar que a menudo hay defectos en la función mitocondrial en muchos procesos fisiopatológicos que parecen mejorar con la exposición a la hipoxia. Pittler, y Ernst (2005) apoyan esta idea, mencionando que la actividad física en hipoxia aumenta el número de mitocondrias y la densidad capilar. Por su parte, Roels et al. (2007) observaron que también aumentó el número de enzimas oxidativas musculares con potencial para incrementar la lipólisis.

Hay estudios que muestran que los niveles del ARNm de HIF-1 $\alpha$  aumentan casi 4 veces en las personas que han entrenado en condiciones de hipoxia, (Hoppeler, y Vogt, 2001) (Vogt et al., 2001). Aunque Hoppeler, y Vogt (2001) comentan que hay poca información sobre cómo afectan a la activación de HIF-1 $\alpha$  y otras proteínas las diferentes intensidades y contracciones cinéticas del músculo. Lo que sí se sabe es que la vida media de HIF-1 $\alpha$  es menor a 5 min (Hirota, y Semenza, 2001). Por esta razón, los protocolos de entrenamiento en hipoxia intermitente son generalmente en intervalos de 5 min-5 min (hipoxia-normoxia). Esto puede explicar por qué entrenar a nivel del mar no es suficiente para activar la cascada de HIF-1 $\alpha$  (Lundby, Gassman, y Pilegaard, 2006).

En otro orden de ideas, según Asanov (2006) la exposición a la hipoxia induce una reducción de espasmos bronquiales, una ventilación pulmonar más uniforme y aumenta la sensibilidad ventilatoria al nivel de oxígeno. Hetzler et al. (2009) destacan que la respuesta ventilatoria a la hipoxia aumenta durante el ejercicio submáximo, siendo más alta la SaO<sub>2</sub> durante la actividad física en hipoxia así como durante el sueño

(Hetzler et al., 2009; Prommer et al., 2007; Urdampilleta, Martínez-Sanz, y Guerrero, 2010). Es más, se ha demostrado que el IHT incrementa selectivamente la respuesta ventilatoria hipercápnica, el tiempo total de actividad física, el nivel total de hemoglobina en la sangre y la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono en pacientes con asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Vogtel, y Michels, 2010). Además, Kolesnikova, Safronova, y Serebrovskaya (2003) citan que con el IHT aumentan las respuestas ventilatorias hipóxicas (HVR, del inglés “hypoxic ventilatory responses”) y la actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD) tanto en personas jóvenes como en mayores sanas. Cabe destacar que el entrenamiento en hipoxia es eficaz en pacientes asmáticos y pacientes con apnea del sueño. Realizando actividad física submáxima en hipoxia, aumentan los niveles de hemoglobina y la capacidad pulmonar para la difusión de CO<sub>2</sub> (Vogtel, y Michels, 2010)

Por otro lado, dormir en hipoxia afecta en el funcionamiento hormonal y se producen supercompensaciones a nivel molecular para aumentar la cantidad de oxígeno en el organismo (Amardottir, Mackiewich, Gislason, Teff, y Pack, 2009). Una de las moléculas inducidas por el factor HIF-1 $\alpha$  es la eritropoyetina (EPO). Además de su papel en la estimulación en la producción de eritrocitos, la EPO produce neuroprotección y es cardioprotectora (Siren, 2001; West, 2008; Zong, 2004). El papel neuroprotector de la EPO se ha evidenciado al reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular tras exposiciones a hipoxia normobárica (Milano, et al., 2005; West et al., 2008; Zong et al., 2004). Además, la EPO mejora la función respiratoria (Katayama, Ishida, y Kiyamura, 2009), produce protección del sistema nervioso central (CNS) (Margail, Plotkine, y Lerouet, 2005) y reprogramación del metabolismo basal (Aragones et al., 2008). Sin embargo, según Milano, Corno, Lippa, Von Seggeser, y Samaja (2002), entrenar en hipoxia y en normoxia no reduce los niveles de homocisteína, intermediario metabólico de la ruta de la metionina-cisteína que se ha relacionado con cardiopatía. Los autores Donina, Lavrova, y Tikhonov (2008) observaron que la presión sanguínea sistólica se ve reducida después del IHT, causando un efecto hipotensivo. Por consiguiente, se confirma que el ejercicio físico realizado en hipoxia disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular (Bailey, Davies,

y Baker, 2000) (Burtscher et al., 2004). También se ha demostrado que el IHT puede normalizar la presión sanguínea en pacientes hipertensos (Serebrovskaya, Manukhina, Smith, Dwney, y Mallet, 2008) (Shatilo, Korkushko, Ischuk, Downey, y Serebrovskaya, 2008). Por el contrario, Rasche et al. (2010) mencionan que los cambios en las hormonas metabólicas producidos por la hipoxia van acompañados de una mayor ingesta de comida y almacenamiento energéticos que potencian el progreso de la hipertensión y cardiopatía. Por lo tanto, según Urdampilleta, Gonzalez-Muniesa, Portillo, y Martínez (2012), se puede hipotetizar que el mejor protocolo sería combinar actividad física y exposición a la hipoxia para obtener cambios cardiovasculares óptimos y mejoras en la salud y la composición corporal.

También cabe mencionar que en personas mayores, el IHT tiene una influencia positiva en el sistema antioxidante (Belikova, y Asanov, 2006). Además, según West et al. (2008), el entrenamiento en hipoxia aumenta la capacidad del trabajo físico en un 5% en mayores sanos.

Hay evidencias científicas que sugieren que la actividad física retrasa la degradación de HIF-1 $\alpha$ , posiblemente prolongando su vida media, lo que puede resultar muy efectivo y ser parte de aplicaciones médicas no farmacológicas en un futuro (Caramelo et al., 2006). También coinciden con esta idea algunos autores como Asanov (2006) y Kolesnikova, Safronova, y Serebrovskaya (2003), que aclaran que el estímulo del IHT tiene aplicaciones potenciales tanto en el ámbito de la salud como en varios estados fisiopatológicos. Podría ser un método no farmacológico para mejorar algunas funciones fisiológicas y rehabilitaciones en algunos pacientes con diversas enfermedades crónicas (Ishchuk, 2007). Según Urdampilleta, González-Muniesa, Portillo, y Martínez (2012) el ejercicio de alta intensidad e hipoxia intermitente a corto y largo plazo pueden tener aplicaciones médicas importantes en problemas fisiopatológicos con trastornos metabólicos-musculares, como por ejemplo la obesidad. Además, estos autores insisten en que el IHT es un método no farmacológico para mejorar los recursos funcionales de un organismo sano y la rehabilitación en pacientes con diferentes enfermedades crónicas.

## OBJETIVO

El objetivo de este estudio es analizar los cambios que la aclimatación a la altitud, utilizando tecnología basada en la hipoxia intermitente, supone en parámetros antropométricos y fisiológicos de 32 alpinistas federados en clubs de montañismo del País Vasco y Navarra, España.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *PARTICIPANTES*

En Este estudio participaron 32 alpinistas federados en clubs de montañismo situados en el País Vasco y Navarra (España). Todos los participantes tenían como principal objetivo, subir a más de 5000 m en diferentes expediciones entre las cuales se incluyen: Ishinca (5530 m), Kilimanjaro (5895 m), Alpamayo (5947 m), El Plata (6000 m), Illimani (6427 m), Huascarán (6768 m), Aconcagua (6962 m), Gasherbrum II (8035 m) y Everest (8848 m). Los participantes fueron montañeros recreativos con experiencia previa en ascender a montañas cercanas a su lugar de residencia en los Pirineos, con altitudes de entre 3000-3400 m. Ninguno tenía experiencia en subir a más de 3500 m de altitud. Además, todas las expediciones duraron un periodo corto de tiempo, durante el periodo de las vacaciones laborales de los participantes. Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1) No haber realizado estancias de más de 3 días por encima de 3000 m de altitud durante los 2 últimos meses.

2) No haber dormido más de 3 noches por encima de 2500 m de altitud en los últimos 2 meses

3) No haber consumido medicamentos prescritos habitualmente para tratar el AMS (mal agudo de montaña, del inglés “acute mountain sickness”) (por ejemplo, acetazolamida o dexametasona) ni otras estrategias como suplementación de O<sub>2</sub>, cámaras hiperbáricas, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, y/o suplementos como *Ginkgo biloba* (Hackett, y Roach, 2001)

4) Presencia de infecciones o enfermedades agudas que puedan interferir sobre la interpretación de los datos obtenidos.

5) No haber tenido un diagnóstico previo de AMS.

A los participantes se les hizo un examen médico para determinar que estaban sanos antes del comienzo del estudio. Todos los alpinistas fueron informados, participaron voluntariamente en el estudio y firmaron un consentimiento escrito. El estudio fue diseñado acorde a la Declaración de Helsinki (2008) y Fortaleza (2013), y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad.

### *DISEÑO EXPERIMENTAL*

La asignación de los voluntarios a diferentes grupos fue realizada por un estadístico ajeno al estudio. Los participantes fueron asignados en dos grupos aleatoriamente y a ciegas, por un diseño estratificado en bloque, de acuerdo a los siguientes criterios: edad,  $VO_2\text{max}$  (mL/kg/min) e índice de masa corporal (IMC) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). El grupo control (CG,  $n = 16$ , edad:  $36.9 \pm 4.2$  años,  $VO_2\text{max}$ :  $56.2 \pm 3.3$  mL/kg/min e IMC:  $24.1 \pm 1.8$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ), y el grupo de hipoxia (HG,  $n = 16$ , edad:  $37.1 \pm 4.0$  años,  $VO_2\text{max}$ :  $57.2 \pm 2.2$  mL/kg/min, e IMC:  $24.7 \pm 1.8$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

### *INTERVENCIÓN*

Todos los participantes realizaron el mismo protocolo de entrenamiento, tanto en la cámara normobárica hipóxica, como en la montaña. Las sesiones de entrenamiento se controlaron en el Centro de Investigación del Deporte por profesionales de las ciencias del deporte y bajo la supervisión de un Médico. Todos los voluntarios siguieron la misma dieta elaborada por nutricionistas cualificados (45 kcal/kg, 7 g/kg de carbohidratos, 1.6 g/kg de proteínas y un 28% de lípidos). Además, todos los alpinistas fueron suplementados en el desayuno por 42 mg de hierro (succinilato de hierro) y 200 mg de vitamina C (Hema-Plex II-Natural Organics Inc. Melville, New York), empezando con la suplementación 2 semanas antes del comienzo del estudio y hasta el final de la intervención.

El estudio fue dividido en 3 fases. La primera fase consistió en un periodo de familiarización ( $T_0$ ) que duró dos semanas (semanas 1 y 2), con una intensidad media

en la cámara hipóxica. El segundo periodo (T1) fue un programa de 3 semanas de entrenamiento intenso incremental que se realizó en la cámara hipóxica, y un entrenamiento específico en la montaña (semanas 3, 4 y 5). Todo esto lo podemos ver en la siguiente figura:

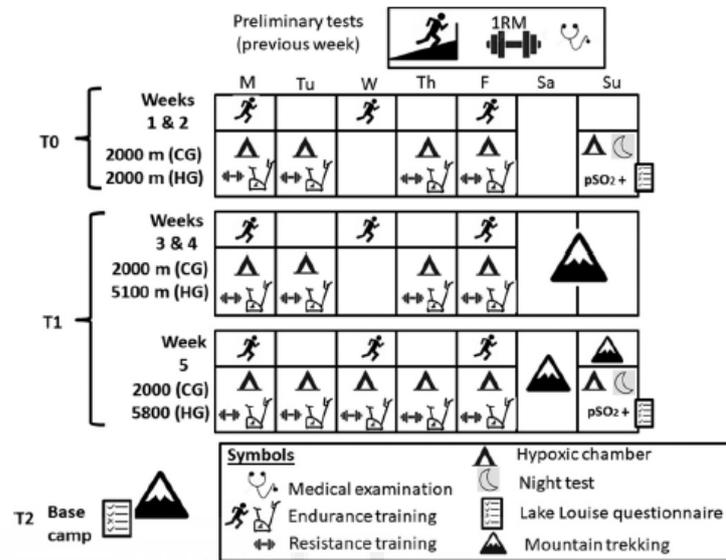


Figura 1: Urdampilleta et al., 2020.

Los ejercicios en la cámara hipóxica (GO2, Altitude®, Melbourne, Australia) fueron realizados con un 60-70% de humedad y en una temperatura de 20-24°C. El protocolo de entrenamiento se explica en la siguiente tabla:

Training place	Weeks (days)	Routine
Outdoor training	Weeks 1–5/ mornings (Monday, Wednesday, Friday)	1 h running at 60–70% $\dot{V}O_{2max}$
Training in the hypoxic chamber	Weeks 1 & 2/ afternoons (Monday, Tuesday, Thursday, Friday)	20 min warmup in normoxia 60 min training at simulated altitude (2000 m for GC and HG): <ul style="list-style-type: none"> <li>● 30 min Resistance</li> <li>● 30 min Endurance</li> </ul> 30 min passive exposure to 2000 m for CG and HG
Training in the hypoxic chamber	Week 3/afternoons (Monday, Tuesday, Thursday, Friday)	20 min warmup in normoxia 60 min training at simulated altitude (2000 m for GC and 5100 m for HG): <ul style="list-style-type: none"> <li>● 30 min Resistance</li> <li>● 30 min Endurance</li> </ul> 30 min passive exposure to 2000 m for CG and 5100 m for HG
Training in the hypoxic chamber	Week 4/afternoons (Monday, Tuesday, Thursday, Friday)	20 min warmup in normoxia 60 min training at simulated altitude (2000 m for GC and 5800 m for HG): <ul style="list-style-type: none"> <li>● 30 min Resistance</li> <li>● 30 min Endurance</li> </ul> 30 min passive exposure to 2000 m for CG and 5800 m for HG
Training in the hypoxic chamber	Week 5/afternoons (Monday-Friday)	20 min warmup in normoxia 90 min training at simulated altitude (2000 m for GC and 5800 m for HG): <ul style="list-style-type: none"> <li>● 45 min Resistance</li> <li>● 45 min Endurance</li> </ul> 30 min passive exposure to 2000 m for CG and 5800 m for HG
Trekking training	Weeks 3–5 (Weekends: Saturday and Sunday)	- Approximation trip to close mountains, usually located at the Pyrenees: Friday night after training or Saturday morning. - Ascension: Saturday afternoon or Sunday morning above 3000 m for HG and CG, 6–8 h. - Sleeping at the mountain refuge (Friday, Saturday): 1–2 nights at 2000 m. - Return trip: Sunday night.

**Tabla 1:** Urdampilleta et al., 2020.

Al final del segundo periodo (T1), los participantes viajaron a la zona de expedición, lo que llevó aproximadamente 1 semana. Este periodo se realizó en condiciones normobáricas (estaciones en aeropuertos y poblaciones cercanas al área de ascensión) y consecuentemente se consideró como un periodo de recuperación. Finalmente, el tercer periodo (T2) en el diseño experimental fue la expedición en sí, que duró aproximadamente 7-15 días y consistió en el asentamiento en los refugios o campamentos bases de la montaña (3500-4800 m). Debido a la variabilidad de objetivos, la ascensión (sobrepasando los 5000 m en todos los casos) no se incluyó en el T2. Por lo tanto, T2 se puede considerar como el primer contacto con condiciones de

gran altitud sólo en refugios y en campamentos base, pero no durante el ascenso a la cima.

### *MONITORIZACIÓN DE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y ERGOMETRÍA*

Diferentes parámetros antropométricos fueron determinados en los participantes al inicio de T0 y al final de T1, incluyendo: masa muscular, masa grasa, masa ósea y masa residual/visceral (modelo de los 4 compartimentos). Estas mediciones se realizaron por antropometría según ISAK. Además, los participantes también se sometieron a una ergometría, mediante la cual se midieron los siguientes parámetros: VO<sub>2</sub>max, frecuencia cardiaca y tensión arterial.

### *ENTRENAMIENTO Y PROTOCOLO DE HIPOXIA*

Durante T0 (semanas 1 y 2) todos los participantes realizaron un programa de entrenamiento basado en la resistencia que consistía en 6 sesiones de 1h cada una, con una frecuencia de 3 sesiones a la semana (en total fueron 6 sesiones a las mañanas los lunes, miércoles y viernes). El programa de entrenamiento consistía en escalar y correr en cuevas con un 60-70% del VO<sub>2</sub>max (Urdampilleta et al, 2020). Durante el T1, se mantuvo el mismo protocolo de resistencia, realizando un total de 9 sesiones adicionales. En cuanto al entrenamiento en la cámara hipóxica, durante el T0 (semanas 1 y 2) y T1 (semanas 3, 4 y 5) el CG entrenó a 2000 m de altitud, lo que permitió mantener la pSO<sub>2</sub> al 92-94%. El HG entrenó a 2000 m durante el T0 (semanas 1 y 2) e incrementaron aproximadamente a 6000 m de altitud simulada las primeras dos semanas del T1 (5100 m en la semana 3 y 5800 m en la semana 4) y mantuvieron una altitud simulada de 5800 en la última semana del T1 (semana 5). Esto resultó en un pSO<sub>2</sub> ≤ 80%. Las sesiones en la cámara de hipoxia (semanas 1-4) constaban de ejercicios de fuerza (30 min) y resistencia (30 min) junto con una exposición pasiva a la altitud (30 min), resultando en 90 minutos por sesión (Urdampilleta et al, 2020). Las sesiones semanales se realizaban los lunes, martes, jueves y viernes, mientras que los miércoles era día de descanso (Figura 1). En la semana 5 (periodo T1), se llevaron a cabo 5 sesiones (lunes-viernes) que duraron 120 minutos cada una. Esos 30 minutos más que en las sesiones anteriores fue debido a que se incrementó la duración de las

rutinas de fuerza y de resistencia en 45 minutos cada una (Urdampilleta et al, 2020) (Figura1).

Cada sesión en la cámara de hipoxia consistió en un calentamiento en normoxia (20 minutos), seguido de una parte activa (60 min en las semanas 1-4 y 90 min en la semana 5) en la cual se realizaron ejercicios de resistencia y fuerza (Urdampillet et al, 2020). Al final, todas las sesiones terminaron con una exposición pasiva de 30 min a altitudes simuladas de 2000 m en el grupo control (semanas 1-5), y 2000 m (semanas 1 y 2), 5100 (semana 3) y 5800 m (semanas 4 y 5) en el grupo de hipoxia (Urdampilleta et al, 2020). El entrenamiento en hipoxia intermitente se basó en protocolos previos (Casas et al, 2000; Rodriguez et al, 2000, 1999) con modificaciones. La mayor diferencia del presente protocolo con respecto a otros previos fue la inclusión de ejercicios de fuerza en combinación con entrenamiento de resistencia. Se utilizó un oxímetro para controlar la  $pSO_2$  durante todas las sesiones. Sin embargo, la información obtenida no se comunicó a los participantes para eludir el efecto placebo.

Antes de empezar el programa de entrenamiento (antes del T0), se realizó un 1RM (máximo peso en una sola repetición) con cada participante para planificar las rutinas de fuerza. También se realizó una prueba en cinta de correr para crear los rangos aeróbicos de cada participante. El calentamiento previo a las rutinas de fuerza y de resistencia, realizado en la cámara, consistía en 10 min de carrera estática, 5 min de jumping jacks y 5 min de saltos con cuerda combinados con ejercicios de prevención de lesiones (es decir, movimientos generales y técnicas dinámicas/estáticas de estiramientos).

El entrenamiento de fuerza consistía en el desempeño de 6 ejercicios de levantamiento de peso durante 30 min, realizadas en el siguiente orden: press de hombros, curl de bíceps, media sentadilla, dumbbell high pulls (levantamientos oscilantes), abdominales en tijera y media sentadilla. Cada ejercicio se realizó con una velocidad de 1 repetición durante 40 s y 90 s de descanso entre series. La intensidad fue de 40-50% del RM. Esta intensidad fue seleccionada considerando las características de actividad física realizadas durante acciones de alpinismo que incluyen acciones de fuerza/resistencia sostenida, como llevar una mochila y escalar. Los materiales utilizados fueron mancuernas, una barra, una estación horizontal, y una

esterilla (Salter®, Madrid, Spain). El entrenamiento de resistencia se realizó con un cicloergómetro (Wattbike®, Nottingham, UK). Las rutinas de entrenamiento se llevaron a cabo con una cadencia de 95-100 rpm y 220-240 W, y consistieron en series de 2-3 min al 85-90% de la frecuencia cardiaca máxima seguidas de periodos incompletos de recuperación (120-130 bpm). Durante las sesiones de entrenamiento, se suministraron a los voluntarios 750 mL de bebida isotónica que contenía un 7% de carbohidratos. Al final de la sesión se proporcionó a los participantes un batido de recuperación que contenía 1,5 g de carbohidratos y 0,5 g de proteínas/Kg de masa corporal. Finalmente, el programa de entrenamiento se completó con actividades de trekking (semanas 3-5) durante los fines de semana que consistían en ascensiones de 6-8 horas a 3000 m de altitud en los Pirineos. Durante estas actividades, los participantes durmieron sobre 2200m de altitud (Urdampilleta et al, 2020).

### *ANÁLISIS ESTADÍSTICO*

Los datos se expresan como la media  $\pm$  desviación standard (SD). La normalidad de los datos fue verificada por el test Shapiro-Wilk. Un test ANOVA de doble variable (tiempo e hipoxia) fue utilizado para comparar los resultados obtenidos tras la antropometría y la prueba de esfuerzo. El programa SPSS v22.0 fue utilizado para los análisis estadísticos y el nivel de significancia se estableció para una  $p \leq 0.05$ .

### **RESULTADOS**

En virtud de la normativa para la realización de Trabajos Fin de Máster, se reserva la publicación de los resultados obtenidos durante la realización del presente trabajo para su posterior publicación en una revista científica. No obstante, los resultados serán presentados durante la defensa y exposición de este trabajo, donde el tribunal contará con todos los datos para la evaluación de los objetivos conseguidos.

### **CONCLUSIONES**

Gracias al presente trabajo y a la literatura, se puede concluir que hay diferencias significativas entre entrenar en hipoxia y entrenar en condiciones de normoxia. Se ha visto que las sesiones de entrenamiento en hipoxia, incluyendo rutinas de resistencia y de fuerza, son beneficiosas a nivel fisiológico y antropométrico.

Por un lado, a nivel fisiológico se puede destacar que tanto la frecuencia cardiaca como la tensión arterial sistólica y diastólica disminuyen, mientras que la saturación de oxígeno aumenta. Por otro lado, a nivel antropométrico ha disminuido significativamente el peso, concretamente en la masa grasa, sin embargo, la masa muscular no ha mostrado cambios significativos. Por lo tanto, este trabajo apoya la idea de que los entrenamientos en hipoxia pueden ser una estrategia para mejorar la condición física de las personas tanto a nivel antropométrico como a nivel fisiológico.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aragonés, J., Schneider, M., Van Geyte, K., Fraisl, P., Dresselaers, T., Mazzone, M., Dirkx, R., Zacchigna, S., Lemieux, H., Jeoung, N. H., Lambrechts, D., Bishop, T., Lafuste, P., Diez-Juan, A., Harten, S. K., Van Noten, P., De Bock, K., Willam, C., Tjwa, M., Grosfeld, A., ... Carmeliet, P. (2008). Deficiency or inhibition of oxygen sensor *Phd1* induces hypoxia tolerance by reprogramming basal metabolism. *Nature genetics*, *40*(2), 170–180.
- Arnardottir, E. S., Mackiewicz, M., Gislason, T., Teff, K. L., & Pack, A. I. (2009). Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep*, *32*(4), 447–470.
- Asanov, A. O. (2006). Changes in the ventilation function of the lungs in elderly people during adaptation to periodic hypoxia. *Ukrainian pulmonology journal*, *2*, 68-69.
- Bailey, D. M., Davies, B., & Baker, J. (2000). Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men. *Medicine and science in sports and exercise*, *32*(6), 1058–1066.
- Bassett, D. R., Jr, & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine and science in sports and exercise*, *32*(1), 70–84.
- Belikova, M. V., & Asanov, E. O. (2006). Effects of intermittent normobaric hypoxic training of the lipid peroxidation intensity and antioxidant system state in the blood plasma in essentially healthy people of different ages. *Problem in aging and longevity*, *2*, 128-131.
- Burtscher, M., Pachinger, O., Ehrenbourg, I., Mitterbauer, G., Faulhaber, M., Pühringer, R., & Tkatchouk, E. (2004). Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *International journal of cardiology*, *96*(2), 247–254.
- Caramelo, C., Peña Deudero, J. J., Castilla, Á., Justo, S., Solis, A. J. D., Neria, F., ... & González-Pacheco, F. R. (2006). Respuesta a la hipoxia: Un mecanismo

sistémico basado en el control de la expresión génica. *Medicina (B. Aires)*, 66(2), 155-164.

Casas, M., Casas, H., Pages, T., et al. (2000). Intermittent hypobaric hypoxia induces altitude acclimation and improves the lactate threshold. *Aviation, space and environmental medicine*, 71, 125-130.

Chiu, L. L., Chou, S. W., Cho, Y. M., Ho, H. Y., Ivy, J. L., Hunt, D., Wang, P. S., & Kuo, C. H. (2004). Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *Journal of biomedical science*, 11(6), 838–846.

Donina, Z., Lavrova, I. N., & Tikhonov, M. A. (2008). Effects of intermittent hypoxic training on orthostatic reactions of the cardiorespiratory system. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 145(6), 661–664.

Gao, H., Xu, J., Zhang, L., Lu, Y., Gao, B., & Feng, L. (2020). Effects of Living High-Training Low and High on Body Composition and Metabolic Risk Markers in Overweight and Obese Females. *BioMed research international*, 2020, 3279710.

Gonzales, G. F. (1980). Serotonin blood levels under several physiological situations. *Life science*, 27, 647-650.

Hackett, P. H., & Roach, R. C. (2001). High-altitude illness. *The new England journal of medicine*, 345, 107-114.

Hetzler, R. K., Stickley, C. D., Kimura, I. F., LaBotz, M., Nichols, A. W., Nakasone, K. T., Sargent, R. W., & Burgess, L. P. (2009). The effect of dynamic intermittent hypoxic conditioning on arterial oxygen saturation. *Wilderness & environmental medicine*, 20(1), 26–32.

Hirota, K., & Semenza, G. L. (2001). Regulation of hypoxia sensing. *Current opinion in cell biology*, 13, 167-171.

Hoppeler, H., & Vogt, M. (2001). Muscle tissue adaptations to hypoxia. *The Journal of experimental biology*, 204(18), 3133–3139.

- Ibañez, J., Izquierdo, M., Argüelles, I., Forga, L., Larrión, J. L., García-Unciti, M., Idoate, F., & Gorostiaga, E. M. (2005). Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes care*, *28*(3), 662–667.
- Ishchuk, V. O. (2007) Safety and efficacy of the intermittent normobaric hypoxic training of elderly patients with ischemic heart disease. *Journal of academy of medical sciences*, *13*, 374-384.
- Katayama, K., Ishida, k., Iwasaki, K., & Kiyamura, M. (2009). Effect of two duration of short-term intermittent hypoxia exposures on ventilatory response in humans. *High altitude medicine & biology*, *105*, 815-821.
- Kelly, K. R., Williamson, D. L., Fealy, C. E., Kriz, D. A., Krishnan, R. K., Huang, H., Ahn, J., Loomis, J. L., & Kirwan, J. P. (2010). Acute altitude-induced hypoxia suppresses plasma glucose and leptin in healthy humans. *Metabolism: clinical and experimental*, *59*(2), 200–205.
- Kolesnikova, E. E., Safronova, O. S., & Serebrovskaya, T. V. (2003). Age-related peculiarities of breathing regulation and antioxidant enzymes under intermittent hypoxic training. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, *54 Suppl 1*, 20–24.
- Ling, Q., Sailan, W., Ran, J., Zhi, S., Cen, L., Yang, X., & Xiaoqun, Q. (2008). The effect of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and cholesterol in obesity mice. *Pakistan journal of biological sciences : PJBS*, *11*(6), 869–875.
- Lippl, F. J., Neubauer, S., Schipfer, S., Lichter, N., Tufman, A., Otto, B., & Fischer, R. (2010). Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *18*(4), 675–681.
- Lundby, C., Gassmann, M., Pilegaard, H. (2006). Regular endurance training reduces the exercise induces HIF-1 alpha and HIF-2 alpha mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions. *European journal of applied physiology*, *96*, 363-969.

- Margaill, I., Plotkine, M., & Lerouet, D. (2005). Antioxidant strategies in the treatment of stroke. *Free radical biology & medicine*, 39(4), 429–443.
- Milano, G., Corno, A. F., Lippa, S., Von Segesser, L. K., & Samaja, M. (2002). Chronic and intermittent hypoxia induce different degrees of myocardial tolerance to hypoxia-induced dysfunction. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 227(6), 389–397.
- Milano, W., Petrella, C., Casella, A., Capasso, A., Carrino, S., & Milano, L. (2005). Use of sibutramine, an inhibitor of the reuptake of serotonin and noradrenaline, in the treatment of binge eating disorder: a placebo-controlled study. *Advances in therapy*, 22(1), 25–31.
- Pittler, M. H., & Ernst, E. (2005). Complementary therapies for reducing body weight: a systematic review. *International journal of obesity (2005)*, 29(9), 1030–1038.
- Rasche, K., Keller, T., Tautz, B., Hader, C., Hergenc, G., Antosiewicz, J., Di Giulio, C., & Pokorski, M. (2010). Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. *European journal of medical research*, 15 Suppl 2(Suppl 2), 152–156.
- Rausch, L. K., Hofer, M., Pramsohler, S., Kaser, S., Ebenbichler, C., Haacke, S., Gatterer, H., & Netzer, N. C. (2018). Adiponectin, Leptin and Visfatin in Hypoxia and its Effect for Weight Loss in Obesity. *Frontiers in endocrinology*, 9, 615.
- Rodríguez, F. A., Casas, H., Casas, M., et al. (1999). Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity. *Medicine & science in sports & exercise*, 31, 264-268.
- Rodríguez, F. A., Ventura J. L., Casas, M., et al. (2000). Erythropoietin acute reaction and hematological adaptations to short, intermittent hypobaric hypoxia. *European journal of applied physiology*, 82, 170-177.
- Roels, B., Thomas, C., Bentley, D. J., Mercier, J., Hayot, M., & Millet, G. (2007). Effects of intermittent hypoxic training on amino and fatty acid oxidative combustion in human permeabilized muscle fibers. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 102(1), 79–86.

- Serebrovskaya, T. V., Manukhina, E. B., Smith, M. L., Downey, H. F., & Mallet, R. T. (2008). Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension?. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, *233*(6), 627–650.
- Shatilo, V. B., Korkushko, O. V., Ischuk, V. A., Downey, H. F., & Serebrovskaya, T. V. (2008). Effects of intermittent hypoxia training on exercise performance, hemodynamics, and ventilation in healthy senior men. *High altitude medicine & biology*, *9*(1), 43–52.
- Solaini G, Baracca A, Lenaz G, Sgarbi G. Hypoxia and mitochondrial oxidative metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Jun-Jul;1797(6-7):1171-7. doi: 10.1016/j.bbabi.2010.02.011. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20153717.
- Trayhurn, P., Hoggard, N., Mercer, J. G., & Rayner, D. V. (1999). Leptin: fundamental aspects. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, *23 Suppl 1*, 22–28.
- Urdampilleta, A., González-Muniesa, P., Portillo, M. P., & Martínez, J. A. (2012). Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. *Journal of physiology and biochemistry*, *68*(2), 289–304.
- Vogt, M., Puntchart, A., Geiser, J., Zuleger, C., Billeter, R., & Hoppeler, H. (2001). Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *91*(1), 173–182.
- Vogtel, M., & Michels, A. (2010). Role of intermittent hypoxia in the treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, *10*(3), 206–213.
- Wang, B., Wood, I. S., & Trayhurn, P. (2007). Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes. *Pflügers archiv: European journal of physiology*, *455*, 479–492.

- West, M. B., Rocosh, G., Obal, D., Yelayuthan, M., Xan, Y. T., Hill, B. G. et al. (2008). Cardiac myocyte-specific expression on inducible nitric oxide synthase protects against ischemia/reperfusion injury by preventing mitochondrial permeability transmission. *Circulation*, *118*, 170-1978.
- Wilber R. L. (2007). Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Medicine and science in sports and exercise*, *39*(9), 1610–1624.
- Yang, Q., Huang, G., Tian, Q., Liu, W., Sun, X., Li, N., Sun, S., Zhou, T., Wu, N., Wei, Y., Chen, P., & Wang, R. (2018). "Living High-Training Low" improved weight loss and glucagon-like peptide-1 level in a 4-week weight loss program in adolescents with obesity: A pilot study. *Medicine*, *97*(8), e9943.
- Yang, Q., Sun, S., Liu, W., Liu, Q., & Wang, J. (2020). Hypoxia training improves hepatic steatosis partly by downregulation of CB1 receptor in obese mice. *Biochemical and biophysical research communications*, *525*(3), 639-645.
- Zong, P., Setty, S., Sun, W., Martinez, R., Tune, J. D., Ehrenburg, I. V., Tkatchouk, E. N., Mallet, R. T., & Downey, H. F. (2004). Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), *229*(8), 806–812.