

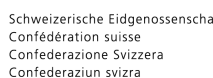


e-RÉS@MONT

Applicazioni di medicina di montagna attorno al Monte Bianco

Report Finale Attività Scientifiche

Descrizione e sintesi dei risultati conseguiti dalle attività di ricerca (WP4) condotte nell'ambito del progetto Alcotra e-Rés@mont - Applicazioni di medicina di montagna attorno al Monte Bianco



INTRODUZIONE

DALLA RETE DI MEDICINA DI MONTAGNA RÉSAMONT AL PROGETTO E-RÉS@MONT

Résamont è la rete transfrontaliera franco-italiana di ricerca, formazione e informazione in materia di medicina di montagna istituita attorno al massiccio del Monte Bianco per organizzare uno scambio continuo di competenze tra medici, operatori sanitari e responsabili del soccorso alpino, creando sinergie e definendo procedure strutturate e armonizzate tra Valle d'Aosta, Alta Savoia e Vallese.

La rete è nata nel 2006 e, da allora, è stata sostenuta in ognuna delle sue fasi di sviluppo da progetti finanziati dal Fondo europeo di sviluppo regionale (FESR) e dalle collettività locali e regionali. I progetti *MedMont* (2006-2008), *Résamont1* (2009-2011), *Résamont2* (2011-2013) ed *e-Rés@mont* (2016-2018) hanno permesso lo sviluppo e l'attuazione di linee di intervento sempre innovative, capitalizzando di volta in volta i risultati conseguiti.

Il coinvolgimento di un numero crescente e diversificato di attori tra i quali l'École nationale de Ski et d'alpinisme di Chamonix (ENSA), gli Hôpitaux du Pays du Mont-Blanc, il Centro ospedaliero della Regione di Annecy, il Servizio dipartimentale per gli incendi e il soccorso dell'Alta Savoia (SDIS 74) la Fondazione Courmayeur, la Società italiana di medicina di Montagna (SiMeM), l'Ambulatorio di fisiologia clinica e dello sport dell'Università degli Studi di Milano Bicocca, l'Istituto di fisiologia clinica (IFC) e l'Istituto di Scienza e Tecnologie dell'Informazione (ISTI) del Consiglio nazionale delle ricerche di Pisa (CNR), l'Università degli studi di Padova, l'Ospedale universitario di Ginevra, l'Università di Grenoble e i comuni di Courmayeur e Chamonix, che si sono affiancati all'Azienda USL della Valle d'Aosta, alla Fondazione Montagna sicura e all'Ifremmont di Chamonix, ha consentito di valorizzare e strutturare una rete ricca di collegamenti e prospettive. Con il progetto *e-Rés@mont* questa rete si è ulteriormente allargata alla vicina Svizzera, grazie al coinvolgimento del Gruppo di intervento medico in montagna (GRIMM) e della Scuola di alta specializzazione della Svizzera occidentale (HES-SO).

e-Résamont, l'ultimo progetto della rete, non è il semplice prolungamento di *MedMont*, *Résamont1* e *Résamont2*, ma è lo strumento attraverso il quale è stato possibile capitalizzare le passate esperienze nell'ottica di fornire risposte sempre più concrete alle esigenze dei cittadini, dei professionisti e dei turisti, strutturando il passaggio da una fase di studio e scambio di esperienze ad una fase più operativa. Il focus del progetto si è così concentrato sulla sperimentazione di servizi innovativi ed economicamente sostenibili, con evidenti sinergie ed economie di scala transfrontaliere, sulla fornitura di servizi formativi di eccellenza rivolti al personale sanitario e ai professionisti della montagna (guide alpine, guide escursionistiche, gestori di rifugio, ecc.) e sullo sviluppo di applicazioni pratiche per il trattamento del mal acuto di montagna.

Conformemente alle sue missioni istitutive, la rete *Résamont* sta attivando ulteriori contatti a livello europeo ed internazionale, con istituti simili, al fine di definire nuove progettualità e di condividere le esperienze di eccellenza condotte, perseguendo lo spirito "pionieristico" che da sempre ha caratterizzato la storia del Monte Bianco.

La presente pubblicazione descrive e sintetizza i risultati conseguiti dalle attività di ricerca

condotte nell'ambito del progetto Alcotra e-Rés@mont – Applicazioni di medicina di montagna attorno al Monte Bianco.



FIGURA 1: LA RETE RÉSAMONT E I SUOI PARTNER

IL PROGETTO E-RÉS@MONT: SFIDE, OBIETTIVI E OPPORTUNITÀ

Le aree di montagna, in particolare quelle più periferiche e meno interessate da rilevanti flussi turistici, hanno sofferto negli ultimi decenni di un progressivo spopolamento con conseguente abbandono del territorio, perdita in termini di attrattività turistica e aumentata esposizione ai rischi naturali. La tendenza all'accentramento presso i maggiori centri abitati di diverse funzioni correlate ai servizi di base, come la sanità, ha ulteriormente acuito questa problematica, concorrendo all'ulteriore marginalizzazione di queste aree.

Le più recenti tecnologie offrono oggi la possibilità di affrontare queste sfide con una nuova visione, che consente di immaginare anche per le zone di montagna più marginali e disagiate l'accesso a quei servizi "essenziali" indispensabili al mantenimento delle comunità nel proprio territorio. In ambito sanitario nuove opportunità nascono, in particolare, dalla combinazione del potenziale offerto dalle discipline della medicina di montagna, dell'innovazione tecnologica e dei moderni servizi nel campo dell'ICT.

In questo contesto si muove il progetto e-Rés@mont, finanziato nell'ambito dell'Asse 4 - Inclusione sociale e cittadinanza europea del Programma Interreg VA Italia-Francia ALCOTRA, il cui obiettivo principale è aumentare la sicurezza sanitaria in montagna attraverso lo sviluppo, l'implementazione e la promozione di servizi di medicina di montagna innovativi e di prossimità, basati sulle tecnologie della telemedicina e del teleconsulto e rivolti a residenti, turisti e

professionisti della montagna.

Rinforzando e migliorando i servizi sanitari dei territori più isolati, il progetto contribuisce alla sfida del contrasto allo spopolamento delle aree periferiche, migliorando così l'attrattività dei territori e favorendo, al contempo, un auspicato maggior afflusso turistico.

Particolare attenzione, anche dal punto di vista della sperimentazione di nuove soluzioni per il suo trattamento, è poi rivolta al mal di montagna, patologia spesso sottovalutata da chi frequenta, lavora e vive la montagna.

APPROCCIO TRANSFRONTALIERO

Partendo dalle precedenti esperienze progettuali nel campo della medicina di montagna condotte nell'ambito della rete "Résamont – Rete di medicina di montagna attorno al Monte Bianco", il progetto e-RÉS@mont capitalizza un'attitudine pluriennale a lavorare in transfrontaliero, basata sulla condivisione di una visione della montagna che dà un senso prospettico e comune ai singoli interventi realizzati in un unico territorio di confine, con le stesse esigenze e caratteristiche.

Il partenariato si snoda fra tre paesi – Italia, Francia e Svizzera – a cavallo dell'Espace Mont-Blanc ed è formato da soggetti con un'esperienza pluriennale nella ricerca sulla medicina di montagna e nello sviluppo e messa a disposizione di servizi sanitari innovativi.

I partner del progetto sono, per l'Italia:

- l'Azienda l'USL della Valle d'Aosta (capofila), la Fondazione Montagna sicura e il Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Fisiologia Clinica (CNR-IFC) e Istituto di Scienze e Tecnologie dell'Informazione (CNR-ISTI) di Pisa;

per la Francia:

- l'Istituto di formazione e di ricerca in medicina di montagna (Ifremmont) di Chamonix;

per la Svizzera:

- il Gruppo di Intervento Medico in Montagna (GRIMM) e l'Alta Scuola di Gestione e Turismo del Vallese (HES-SO Valais-Wallis).

LE ATTIVITÀ PRATICHE

La medicina di montagna è, dunque, il comune denominatore di tutte le attività progettuali.

Concretamente e-RÉS@MONT ha permesso di sviluppare servizi e applicazioni pratiche in ambito sanitario con lo scopo specifico di individuare e sperimentare soluzioni innovative volte a contrastare lo spopolamento delle zone marginali di montagna.

In particolare, le applicazioni progettate e testate durante il progetto hanno consentito di:

- sviluppare e testare un modello di assistenza sanitaria basato su un servizio di tele-cooperazione e teleconsulto virtuale rivolto sia agli abitanti delle valli laterali sia alle persone che frequentano la montagna in maniera episodica (turisti, escursionisti, alpinisti, ecc.);
- realizzare un'App mobile attraverso la quale accedere, in qualsiasi momento e anche senza connessione internet, ad un contenuto informativo sul male acuto di montagna, a dei

questionari per l'auto-valutazione del proprio stato di salute e a diverse informazioni sui numeri da contattare in caso di urgenza. Grazie all'App mobile è stato inoltre possibile veicolare e divulgare alcune informazioni specifiche sulle attività di progetto.

In Valle d'Aosta, l'attività sperimentale di teleconsulto medico ha condotto, durante il periodo di test (estate 2017/inverno 2018), all'effettuazione di oltre 800 visite mediche a distanza tra il Centro di Alta Specializzazione in Medicina e Neurologia di Montagna dell'Ospedale di Aosta e le postazioni remote operative presso la Casermetta Espace Mont-Blanc al Col de la Seigne, gestita da Fondazione Montagna sicura, il presidio sanitario dell'AUSL VdA di Cogne e i rifugi alpini Torino, Arbolle e Mantova. Nella stagione invernale le postazioni sono state attivate presso i rifugi Torino e Teodulo e presso i Centri traumatologici di La Thuile e Champoluc, ad integrazione delle attività sanitarie svolte negli stessi.

In Francia è stata invece condotta un'attività specifica di teleconsulto medico rivolta agli alpinisti e alle spedizioni alpinistiche internazionali (Himalaya, Ande, ecc.), con oltre 130 chiamate gestite dall'equipe medica dell'Ifremmont attraverso l'impegno del servizio SOS-MAM.

In Svizzera l'attività è stata diretta su 6 rifugi alpini (Cabane des Vignettes, Cabane de la Dent Blanche, Cabane Bertol, Cabane de Valsorey, Cabane des Dix, Cabane Becs des Bossons) con la messa a disposizione dei gestori di un tablet con preinstallata l'App mobile e-Rés@mont e la possibilità di contattare, nei casi di maggiore urgenza, i medici del GRIMM sempre attraverso la piattaforma SOS-MAM. Le chiamate gestite in tale modalità sono state 14.

L'App mobile gratuita e-Rés@mont, sviluppata per dispositivi Android e iOS e disponibile sui rispettivi Store, è stata scaricata e adoperata da oltre 900 persone. L'App continuerà ad essere disponibile anche al termine del progetto ai seguenti riferimenti:



LE ATTIVITÀ SCIENTIFICHE

Dal punto di vista scientifico il progetto e-Rés@mont ha ereditato e ampliato le competenze sviluppate nel corso degli anni dalla rete Résamont nello specifico ambito della medicina di montagna.

Le ricerche condotte dall'Azienda l'USL della Valle d'Aosta, dal Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Fisiologia Clinica (CNR-IFC) e dall'Istituto di formazione e di ricerca in medicina di montagna (Ifremmont) si sono concentrate, in particolare, sui seguenti studi:

1. **Studio TAIA** – Sviluppo e test di una maschera buccale, ossia un dispositivo individuale non farmacologico, per trattare il mal acuto di montagna;
2. **Studio VIA-GEL** – Test dell'efficacia anche nel trattamento dei congelamenti del sildénafil (VIAGRA), farmaco già presente nell'arsenale terapeutico impiegato in montagna;
3. **Studio fisiopatologico** sulla risposta all'alta quota nei soggetti con patologie cardiovascolari e cerebrovascolari;
4. **Studio genetico** sulle conseguenze, a breve e lungo termine, di livelli prolungati di stress e mancanza di sonno in atleti di endurance, in particolar modo quelli coinvolti nelle grandi competizioni che si svolgono in quota;
5. **Studio epidemiologico** con lo scopo di comprendere l'entità dei disturbi legati all'alta quota fra coloro che, non solo per motivi strettamente associati ad attività sportiva agonistica ma semplicemente per turismo, escursionismo, alpinismo amatoriale e lavoro, hanno l'occasione di soggiornare in altitudine e valutare l'influenza esercitata dallo stile di vita e dai fattori di rischio individuali sullo sviluppo del mal di montagna.

Nei paragrafi che seguono sono illustrati i contenuti e i risultati delle cinque attività scientifiche summenzionate.

RECHERCHE 1

ETUDE TAIA – EMBOUT BUCCAL AMBULATOIRE (PEP) POUR LE MAL AIGU DES MONTAGNE - MAM

Utilisation de l'ostéopathie et d'une résistance expiratoire contre le mal aigu des montagnes : première étude en aveugle, randomisée contrôlée.

INTRODUCTION

Le mal aigu des montagnes (MAM) est une forme fréquente d'intolérance à l'altitude. Cette pathologie peut se développer chez tout sujet exposé à une altitude supérieure à 2500m, sa prévalence augmentant avec l'altitude. L'acclimatation, seul moyen de prévention efficace, est rarement optimale et le recours à des molécules pharmaceutiques reste très courant, entraînant parfois des effets indésirables graves tels que la déshydratation sévère.

Le protocole TAIA a pour objectif l'évaluation de deux méthodes non médicamenteuses dans la prévention et le traitement du MAM :

1. une manipulation ostéopathique ;
2. l'utilisation d'une valve PEP de 10 cmH₂O.

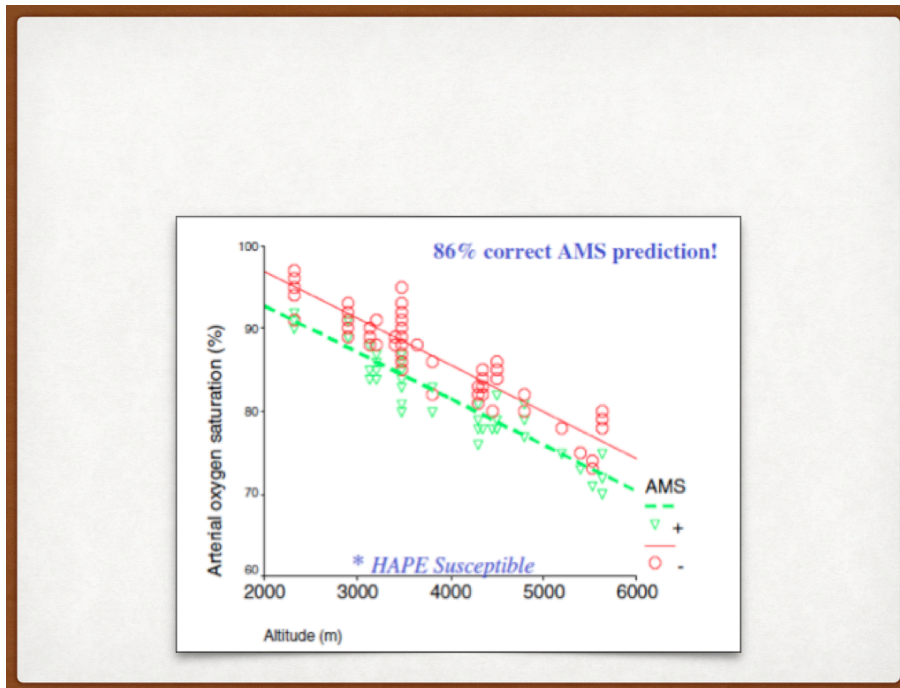
CONTEXTE



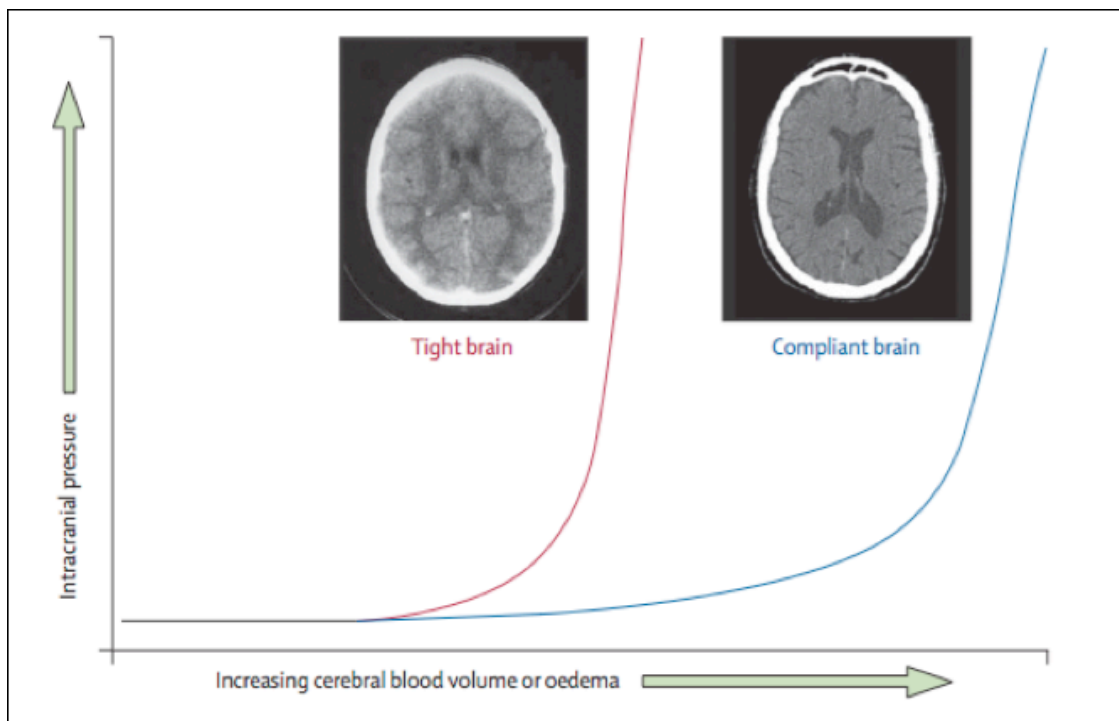
Figura 2: Prototyp de l'embout buccal prototype PEEP (Hugo Nespoulet)

→ MÉCANISMES DU MAL AIGU DES MONTAGNES

- Désaturation exagérée : +4,8% Burtscher et al., 2008



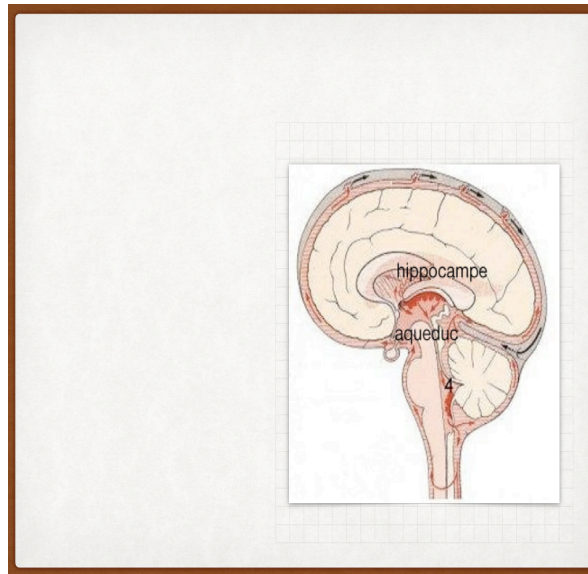
- « Tight fitting brain » Wilson et al. The Lancet, 2009



→ **UNE RÉPONSE POSSIBLE ? L'OSTÉOPATHIE**

- Optimiser le fonctionnement des voies de drainages du liquide céphalo-rachidien ainsi que

la mobilité osseuse crânienne.



→ Une autre voie préventive et thérapeutique : la résistance expiratoire

Nespoulet et al, Plos One 2013

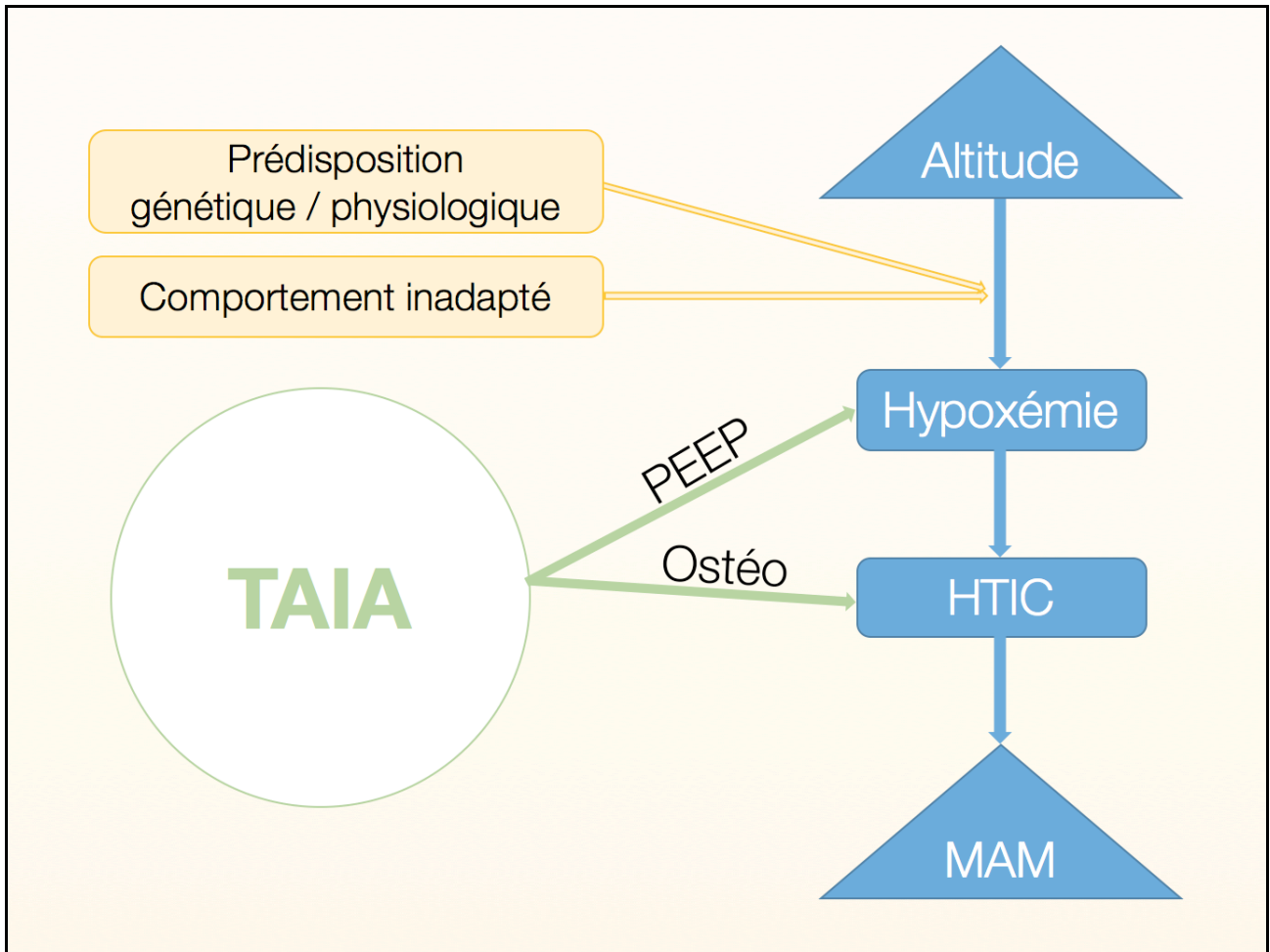
- PEEP improves SpO₂
- PEEP doesn't alter breathing pattern
- Laboratory conditions



→ A quel étape du MAM agissons nous ?

La PEEP vise à corriger l'hypoxémie exagérée retrouvée dans la littérature comme étant un point de départ du mal aigu des montagnes.

L'ostéopathie intervient en aval, afin de limiter l'hypertension intra crânienne à l'origine du sub-œdème cérébrale connu comme étant un point central des symptômes et de la physiopathologie du MAM.



MATÉRIEL & MÉTHODES

Les sujets ont été répartis aléatoirement dans 3 groupes : 1. Contrôle (11 sujets), 2. PEP (10 sujets), 3. Ostéo (14 sujets). Un simulacre de manipulation est reçu par chaque volontaire afin de s'assurer du côté « aveugle ». L'ensemble des manipulations ostéopathiques ont été réalisées par Mme Kelly Aikins, ostéopathe D.O.

Après inclusion, la première visite consistait en une consultation d'ostéopathie visant à optimiser le drainage du liquide céphalo-rachidien. 7 jours après, la seconde visite était composée d'une journée passée au sommet de l'Aiguille du Midi (3842m) durant laquelle les sujets utilisaient une résistance expiratoire de 10 cmH₂O (ou 0 cmH₂O, selon groupe). Les données recueillies étaient le Score de Lake Louise (évaluation de la sévérité du MAM), oxygénation artérielle (via oxymètre de

pouls), échelle visuelle de bien-être, fréquence cardiaque et débit sanguin cérébral (non présenté ici).

A noter que 35 des 50 sujets prévus ont été inclus. En raison de l'absence de sujets perdus de vue et de l'absence de données manquantes, le nombre de sujets nécessaires calculé est atteint et permettra une publication avec une puissance statistique optimale.

Matériel & méthodes

- 35 sujets présentés sur 50 prévus.
- Etude randomisée contrôlée
- Double aveugle
- 3 groupes (PEEP, Ostéo, Sham)

	Number	Women	Men	Age (y.o.)	BMI (kg/m ²)
Control Group	11	3	8	50,5 ± 11,3	23,3 ± 2,2
PEEP Group	10	5	5	45,6 ± 13,8	23 ± 1,8
Osteo Group	14	5	9	49,4 ± 10,2	23,7 ± 3,1
P				>0,5	>0,5

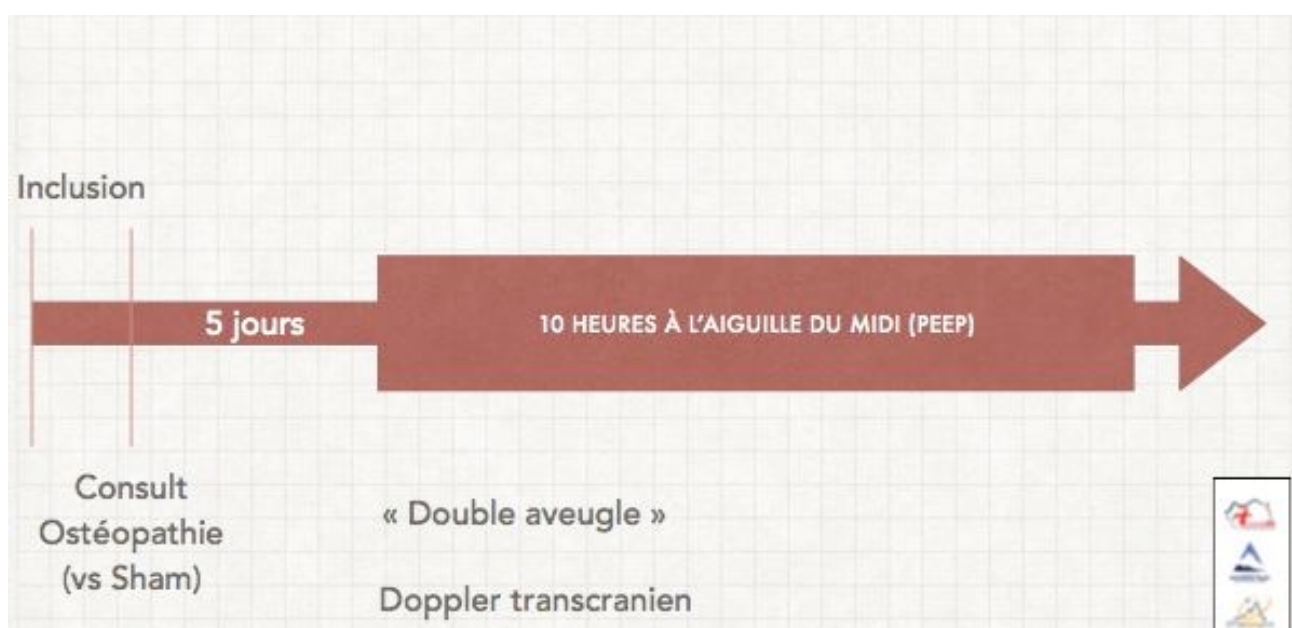
Design expérimental :

- Cs Ostéo (ou Sham)
- 7 jours après : 10h à l'Aiguille du Midi
- En altitude : 10 min de PEEP 10 cmH₂O /2h (ou PEEP 0 cmH₂O)

Données mesurées :

- Score de Lake Louise
- EVA bien-être
- S_pO₂, fréquence cardiaque
- Flux cérébraux par écho-Doppler transcrânien.

→ STUDY DESIGN



RESULTATS

Analyse des résultats : les investigateurs en charge du recueil et de l'analyse des données étaient en « aveugle » quant à la condition de chaque sujet. Ces résultats sont une comparaison des 2 conditions expérimentales aux sujets du groupe contrôle à différents moments de l'exposition. Après vérification de la normalité, des tests t de Student ont été réalisés.

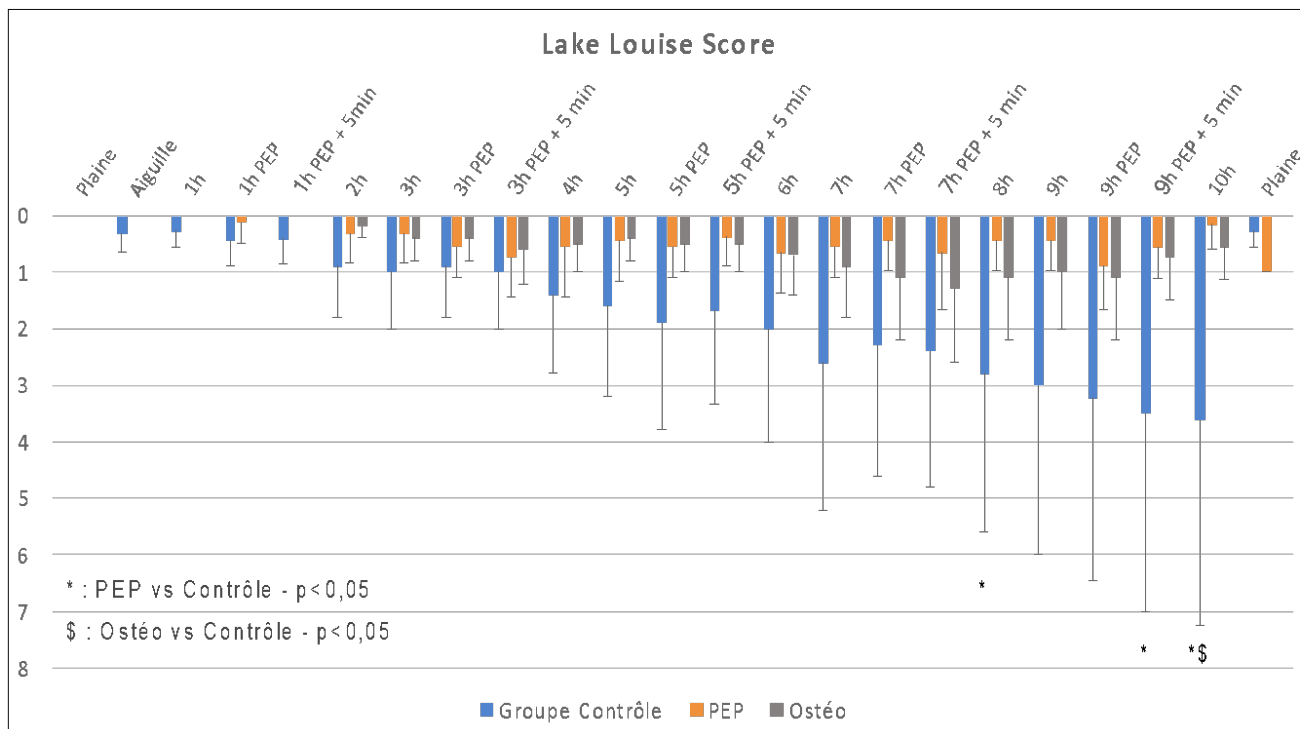
Résultats :

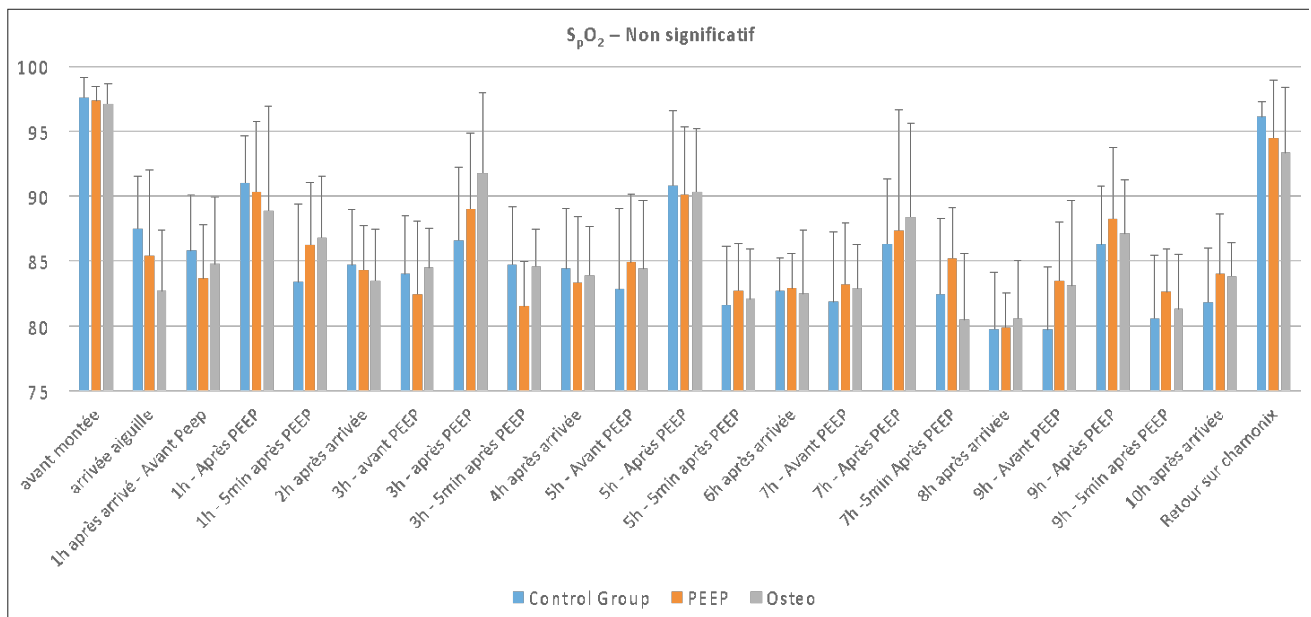
→ Groupe Ostéo :

Le mal des montagnes était significativement plus faible chez les sujets du groupe Ostéo versus ceux du groupe contrôle après 10h passées à l'aiguille du Midi (Score de Lake Louise respectivement de $0,6 \pm 1,1$ vs. $3,6 \pm 3,4$; $P < 0,05$).

→ Groupe PEP :

Le mal des montagnes était significativement plus faible chez les sujets du groupe PEP versus ceux du groupe contrôle après 7h passées à l'aiguille du Midi (Score de Lake Louise respectivement de $0,2 \pm 0,4$ vs. $3,6 \pm 3,4$; $P < 0,05$). Dès 7h d'exposition on retrouve une tendance à la différence entre ces deux groupes ($p = 0,08$). Aucune différence significative d'oxygénation artérielle (SpO_2) n'a été observée ($p = 0,3$ après 10h d'exposition)





DISCUSSION

Ces résultats préliminaires semblent indiquer une efficacité des deux méthodes expérimentales investiguées.

L'efficacité de l'ostéopathie contre placebo dans la prévention du mal aigu des montagnes semble se dessiner.

Il faut noter que le principe scientifique de l'expérimentateur « aveugle » n'étant pas applicable à l'ostéopathie, nous avons opté pour un recueil et une analyse par un investigateur « aveugle ». Cela correspond donc à une adaptation qui nous semble être la plus juste possible du « double-aveugle ».

Bien que cette étude n'ait pas vocation à de l'exploration physiologique, il sera d'intérêt de pouvoir croiser les données subjectives du Score de Lake Louise à celles objectives du débit sanguin cérébral recueillies par Doppler®. En effet, les céphalées caractéristiques du MAM semblent être dues à l'accumulation de liquide céphalo-rachidien (LCR) dans la boîte crânienne, provoquant un phénomène de compression cérébrale. Aussi, la méthode d'ostéopathie développée par Kelly Aikins en collaboration avec l'Iffremmont vise à optimiser le drainage du LCR. Concernant la PEP, cette étude semble confirmer son efficacité (Score de Lake Louise) sur le terrain et pour la première fois contre placebo. Cependant, l'absence d'efficacité sur la SpO2 (comparativement au groupe contrôle) reste une interrogation. En effet, de précédentes études suggèrent que l'amélioration significative de la SpO2 en altitude suite à l'utilisation d'une PEP-10cmH2O correspond au mécanisme physiologique d'efficacité du dispositif au travers d'une augmentation de la pression pleurale. Il est possible que le faible nombre de sujets (10) soit la cause de l'absence de significativité. De plus, il a été montré qu'une augmentation de SpO2 4,8% est nécessaire à l'amélioration des symptômes. Par exemple, après 3h d'exposition à l'altitude (et malgré l'absence de différence significative entre les groupes PEP et Contrôle), la PEP a induit une augmentation de SpO2 de +6,6% contre 2,6 pour le placebo (PEP 0 cmH2O). Ainsi, la notion d'un effet seuil pourrait intervenir.

Il faut avant tout noter que moins de la moitié de l'effectif total ayant été inclus, aucune

conclusion ne peut être tirée de cette analyse préliminaire. Il semblerait toutefois que l'ostéopathie et la PEP puisse être efficace dans la prévention du mal aigu des montagnes.

→ **En conclusion :**

L'utilisation de l'ostéopathie ou d'une résistance expiratoire de 10cmH₂O semble efficace sur les symptômes du MAM en haute altitude. En effet le score de Lake Louise est significativement plus bas chez les sujets des groupes "Ostéo" et "PEEP" que chez les sujets du groupe "Contrôle".

Dans le groupe PEEP la différence apparaît dès 7h d'exposition et s'accroît.

Dans le groupe Ostéo la différence apparaît après 10h d'exposition à l'altitude.

A notre connaissance il s'agit de la première étude scientifique sur l'ostéopathie en altitude et de la première étude sur la PEEP en altitude sur un essai randomisé contrôlé.

Les perspectives seront de confirmer ses résultats avec des effectifs plus importants, de même que l'exploration physiologique objective des mécanismes induits par la manipulation ostéopathique.

Enfin, un mode d'utilisation devra être proposé pour les ostéopathes et pour les utilisateurs de la résistance expiratoire.

RECHERCHE 2

ETUDE VIAGEL - EFFET D'UNE DOSE UNIQUE DE SILDENAFIL (VIAGRA* 50 MG) SUR LA VASCULARISATION ARTERIELLE DIGITALE EN HYPOXIE-HYPOBARIE AIGUE A 3842 M

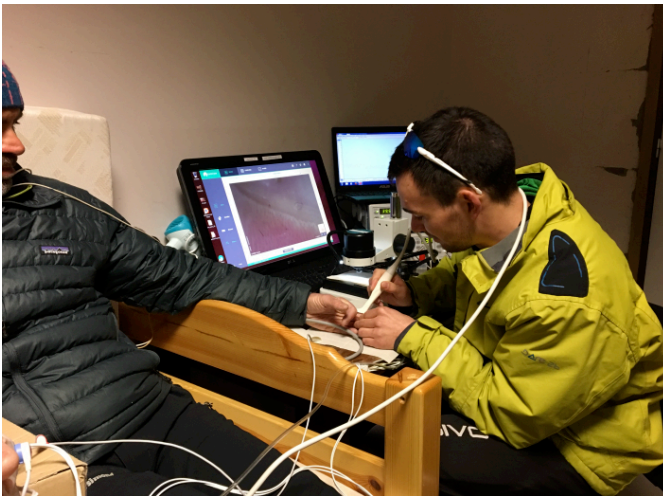
Becker F. MD, PhD, Renault A.¹, Alves M. MD, Esquis A.L. MD, Roncato C. MD, Buttin R.², Cracowski J.L. MD, ^{PhD3}, Cauchy E. MD. IFREMMONT (Institut de Formation et de Recherche en Médecine de Montagne), Chamonix France ¹Staps (Master 2), ²Perimed France, ³Pharmacologie clinique, CHU Grenoble

INTRODUCTION

Les gelures digitales relèvent d'un processus complexe comprenant au départ une vasoconstriction cutanée intense. La rapidité de la prise en charge est un élément important du pronostic mais elle se heurte aux conditions d'intervention. Le sildénafil fait pour certains partie de la trousse de secours de l'alpiniste du fait de ses effets bénéfiques en aigu sur la fonction pulmonaire en altitude. Le sildénafil ayant par ailleurs des effets bénéfiques démontrés sur la vascularisation artérielle digitale, nous avons émis l'hypothèse que le sildénafil pourrait être préconisé sur le terrain face à une suspicion de gelure des extrémités si son effet bénéfique sur la vascularisation digitale se maintenait dans les conditions de la haute montagne.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude contrôlée randomisée en cross-over en ouvert à l'Aiguille du Midi (3842 m) dans une pièce maintenue à $11^{\circ}5 \pm 1^{\circ}\text{C}$. L'étude a porté sur 26 sujets (20 hommes, 6 femmes) d'âge moyen 40 ans (ext. 21-63) pratiquant l'alpinisme ou la randonnée alpine. Ils ont été examinés deux fois à au moins deux jours d'intervalle au même moment durant la journée (avec ou sans prise de Viagra*). La vascularisation digitale a été étudiée par thermométrie (T° , D3 pulpe et thorax, T° ambiante), laser-Doppler (LDF, D3 pulpe et thorax + pression digitale en P1), Pression transcutanée d'oxygène (TcPO₂, éminence thénar et thorax), capillaroscopie au lit de l'ongle (nombre de capillaires visibles / mm) et écho-Doppler couleur et pulsé (ED, artère et pulpe digitales). L'étude commençait 30 min après l'arrivée du sujet à l'Aiguille du Midi, l'installation et les enregistrements de base duraient environ 30 min (quand il y avait prise de Viagra*, elle avait lieu en début d'installation). Les examens étaient ensuite poursuivis sur 1h30 à 2 heures; la T° , le LDF et la TcPO₂ étaient mesurés en continu, les mesures de pression (bras et doigt), l'ED et la capillaroscopie étaient réalisés toutes les 20 min. Les sujets étaient habillés condition montagne, sauf les mains qui restaient à nu.



RESULTATS

Parmi les 6 femmes, 3 ont présenté un phénomène de Raynaud majeur lors des 2 séries d'examens sans et avec Viagra*. Une autre a présenté une envie pressante d'uriner lors des 2 séries d'examens. Une a eu un effet tardif du Viagra* (4h)

Deux examens ont dû être interrompus pour des raisons climatiques imposant le retour à Chamonix. Au total l'analyse statistique des enregistrements post Viagra* a porté sur 85 min chez les hommes et 70 min chez les femmes (NB, lorsqu'il y a eu un effet positif du Viagra, il a toujours été épuisé à 80 min).

1-Température cutanée (T°).

Le paramètre le plus pertinent a été le gradient de T° entre thorax et pulpe digitale (T°thor – T°digit) exprimé en pourcentage du gradient à l'état basal. Ce gradient de T° chute régulièrement au cours du temps. Chez les hommes, bien qu'une tendance frénatrice du Viagra* apparaisse à 20-25 min post prise de Viagra* avec un bénéfice maximal à 70 min, à aucun moment la différence n'est significative. Chez les femmes, on ne note aucun bénéfice du Viagra*.

Chez les hommes nous avons pu individualiser un groupe de 6 sujets, pour lesquels l'effet du Viagra* est significatif, ces sujets avaient pour caractéristiques d'avoir un effet du Viagra local et général plus précoce (10 min), d'être plus habitués au froid et d'avoir des mains de travailleurs manuels.

2-Flux laser-Doppler (LDF).

Résultats assez similaires à ceux de la mesure de température.

3-Pression digitale (PD).

La PD diminue en moyenne régulièrement d'un examen à l'autre, elle n'est plus mesurable en cas de vasoconstriction intense. Les valeurs moyennes sont identiques sans et avec Viagra*.

4-Pression transcutanée d'oxygène (TcPO₂, 44°C).

Les données sont inexploitable du fait du mauvais fonctionnement de la sonde dans les conditions d'examen.

5-Echo-Doppler.

Le calibre de l'artère digitale en P1 diminue avec le temps, il n'a pas été noté d'effet positif significatif du Viagra* sur ce calibre. A noter que dans le groupe de 6 sujets considérés comme répondant au Viagra* le calibre de l'artère digitale reste quasi constant sans et avec Viagra*. Chez les femmes on ne note aucun effet et le calibre de l'artère digitale est dès la base inférieur à celui des hommes.

La pulpe digitale semble évoluer différemment de l'artère digitale: le calibre artériel ne semble pas affecté par le froid, l'index de résistance augmente avec le froid, des spots avec flux continu sont trouvés; par contre on ne trouve pas d'effet positif significatif du Viagra* sauf peut-être dans le groupe de 6 répondeurs.

6-Capillaroscopie au lit de l'ongle.

Le nombre de capillaires visibles / mm est à peu près constant dans le temps (sauf en cas de phénomène de Raynaud), le Viagra* est sans effet.

CONCLUSION

Le Viagra* 50 mg n'a pas d'effet positif sur la vascularisation digitale du sujet exposé à une T° basse ($\approx 11^{\circ}\text{C}$) en hypoxie-hypobarie à 3842 m sauf dans un petit groupe de sujets de sexe masculin (1/3 des hommes) plutôt résistants au froid, travailleurs manuels et répondeurs précoces au Viagra*.

RICERCA 3

STUDIO FISIOPATOLOGICO SULLA RISPOSTA ALL'ALTA QUOTA NEI SOGGETTI CON PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI E CEREBROVASCOLARI

La facilità con la quale oggi si raggiungono le alte quote, sia attraverso impianti di risalita che viaggi aerei intercontinentali, fa sì che annualmente migliaia di persone affette da cardiopatia ischemica e/o malattia vascolare cerebrale si rechino ad altitudini elevate per sport (escursionismo o alpinismo), per lavoro o per turismo. Molti sono i pazienti con cardiopatia ischemica cronica che si rivolgono annualmente allo specialista o al medico di medicina generale, ma l'effettivo rischio di una salita o di un soggiorno prolungato ad alta quota, non è completamente noto.

PATOLOGIA CORONARICA

La comunità scientifica ha prodotto al momento limitati documenti riguardo alle possibili problematiche che potrebbero avere i soggetti cardiopatici esposti alla quota, pertanto è difficile dare risposte esaustive sulla definizione del rischio quali:

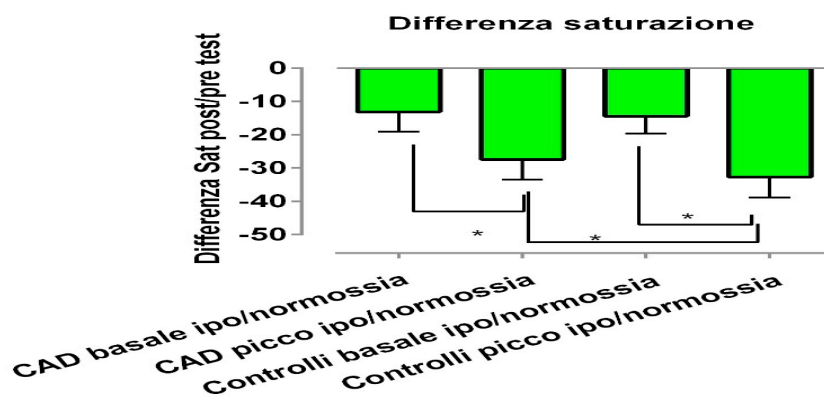
- 1) L'esposizione all'alta quota aumenta il rischio di sindrome coronarica acuta?
- 2) L'esposizione all'alta quota può ridurre la soglia della ischemia inducibile durante esercizio?

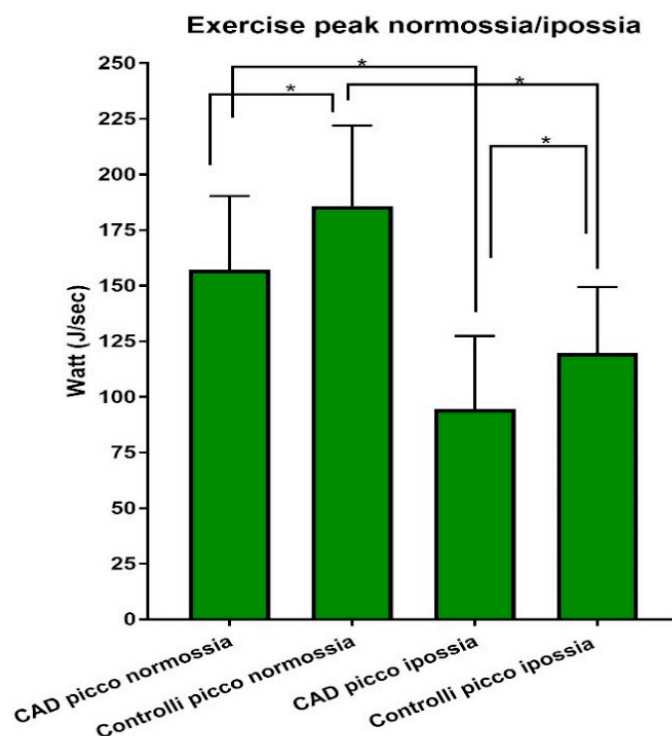
Al momento sono disponibili solo delle raccomandazioni di non superare la quota 2500-3000 m. Queste raccomandazioni sono basate un numero limitato di pubblicazioni come ad esempio uno studio in cui 22 pazienti con pregresso infarto miocardico e normale funzione sistolica del ventricolo sinistro sono stati sottoposti a test da sforzo a 540 m e a 3454 m. Alla quota più elevata si è registrata una riduzione del picco di consumo di ossigeno (-19%), della massima capacità all'esercizio (-15%) e del tempo totale di esercizio (-16%); la frequenza cardiaca e la ventilazione sono risultate maggiori per ogni livello di esercizio, salvo che per il massimale. Non sono stati registrati segni elettrocardiografici d'ischemia miocardica e nessuna aritmia clinicamente significativa.

Alla luce di queste evidenze finora disponibili, il presente studio si propone quindi di valutare pazienti con coronaropatia stabile nota, al fine di individuare parametri clinici e strumentali in modo tale da fornire indicazioni precise ai coronaropatici che intendono esporsi alle alte quote (oltre i 4000 m) per attività escursionistica o alpinistica, per lavoro o turismo.

Pertanto sono stati valutati pazienti cardiopatici ischemici comparati con soggetti di controllo normali durante esercizio su cicloergometro semisupino sia in condizioni di normossia normobarica sia in ipossia normobarica simulata a 4500 m (Fi O₂ 12,5%). Al Marzo 2018 sono stati arruolati 25 pazienti con cardiopatia ischemica nota stabile, e 35 soggetti sani come controllo (di età simile compresa tra i 18 ed i 85 anni) che si sono rivolti all'Ambulatorio di medicina di montagna in previsione di salite in quota medio-alta (> di 2500-3000 m) per motivi di sport, vacanza o lavoro. I soggetti, prima dell'arruolamento, sono stati sottoposti ad una valutazione clinica iniziale caratterizzata da: raccolta dati fisiologici e patologici con particolare riguardo alla presenza di patologie croniche, all'uso di farmaci, allo stile di vita e all'anamnesi relativa alla storia pregressa di malattie acute di alta quota. Ogni soggetto è stato inoltre sottoposto a ecocardiografia basale per escludere la presenza di patologie valvolari, malattie del pericardio o presenza di asinergie della cinetica del ventricolo sinistro. Se questa valutazione in condizioni di riposo non mostrava controindicazioni assolute all'esecuzione di un test da sforzo, i soggetti arruolati facevano un'ecocardiografia da sforzo su cicloergometro semisupino (Ergoline 900EL, Ergoline Company, Bitz, Germany) ruotato di circa 30° sulla sinistra, con la richiesta di raggiungere un frequenza target di almeno 85% rispetto a quella massimale stimata in base all'età. Dopo una fase di warm up di 3 minuti a 0 watt, l'esercizio è iniziato con una potenza di pedalata di 25 Watt mantenuta per 3 minuti con incrementi successivi di 25 w ogni 3 min. Ad ogni step è stato acquisito l'elettrocardiogramma, la pressione arteriosa, la saturazione e e in parametri ecocardiografici di funzione biventricolare sisto-diastolica e di pressione polmonare. Stessa valutazione nel recupero. In caso di assenza di ischemia inducibile da sforzo in condizioni di normossia il soggetto veniva invitato a ritornare dopo 4 ore per eseguire il test in ipossia simulata mediante Alti-trainer (Altitrainer200®, SMTEC Company, Swiss) a una quota di 4560 m (FiO₂ 12,5%).

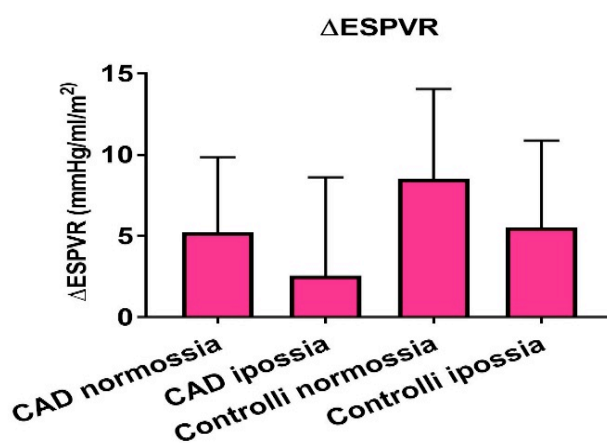
In tutti i soggetti arruolati si è osservato una riduzione dei valori della saturazione di ossigeno durante l'esercizio in ipossia rispetto alla condizione di riposo in ipossia (vedi fig 1) con maggiore desaturazione nei soggetti di controllo rispetto ai cardiopatici.





Il carico di lavoro eseguito in ipossia è stato minore rispetto a quello fatto in condizioni di normossia. Risulta, inoltre, evidente come a parità di condizioni sperimentali (normossia vs ipossia simulata) i cardiopatici raggiungano livelli di esercizio inferiori rispetto ai controlli (figura 2).

Per quanto riguarda la valutazione della riserva contrattile con l'ecocardiografia in maniera inaspettata era compromessa in ipossia nella maggior parte dei soggetti sia cardiopatici che controlli sani (figura 3)



Come prima conclusione di questa prima fase si potrebbe ipotizzare la presenza di una sofferenza a livello endoteliale nel microcircolo coronarico, più spiccata nei soggetti con cardiopatia ischemica stabile, che porterebbe a raggiungere prestazioni cardiache e sportive inferiori rispetto ai controlli

quando esposti all'alta quota. Per confermare questa ipotesi stiamo elaborando i risultati dei biomarkers di funzione endoteliale e di stress ossidativo che sono stati raccolti durante i tests.

PATOLOGIA CEREBROVASCOLARE

Analogamente alla patologia coronarica, sono molto pochi gli studi che hanno indagato il rischio di ictus ischemico o emorragico in alta quota. In letteratura sono presenti alcuni casi aneddotici, ma mancano studi epidemiologici soprattutto su residenti a basse quote che si recano in altitudine per turismo, sport o lavoro. È noto che la permanenza a quote superiori ai 3000 metri facilita la disidratazione e verosimilmente determina un aumento della coagulabilità del sangue, e ciò facilita il rischio di trombosi sia arteriosa che venosa. Per tale ragione, è opportuno sconsigliare la permanenza in alta quota a pazienti con recente ictus o TIA (<6 mesi) soprattutto in caso di instabilità di malattia e presenza di fattori di rischio scompensati (ipertensione arteriosa, diabete mellito, placca a rischio, etc.).

RICERCA 4

STUDIO GENETICO SULLE CONSEGUENZE, A BREVE E LUNGO TERMINE, DI LIVELLI PROLUNGATI DI STRESS E MANCANZA DI SONNO IN ATLETI DI ENDURANCE, IN PARTICOLAR MODO QUELLI COINVOLTI NELLE GRANDI COMPETIZIONI CHE SI SVOLGONO IN QUOTA

Negli ultimi decenni, molti studi hanno messo in evidenza come un'attività fisica regolare e di intensità adeguata sia un fattore importante per il mantenimento di un buono stato generale di salute dell'individuo. Questo è particolarmente evidente per la prevenzione di numerose malattie croniche-degenerative; infatti, lo stile di vita adottato, così come l'attività fisica, sono fattori in grado di influenzare notevolmente lo stato infiammatorio e di stress dell'organismo e quindi di influire sulla lunghezza delle sequenze telomeriche, indice accurato d'invecchiamento cellulare e di senescenza (Lin et al., 2012; Ornish et al., 2013; Sjögren et al., 2014; Khan et al., 2017).

I telomeri sono complessi nucleoproteici localizzati nelle porzioni terminali dei cromosomi e consistono di sequenze esanucleotidiche (5'-TTAGGG-3') altamente ripetute in tandem, che fungono da "cappuccio" protettivo per le estremità cromosomiche, impedendone la progressiva degradazione e conferendo stabilità genetica (Blackburn, 2005). Ciò nonostante, i telomeri presenti nelle cellule somatiche vanno incontro a un progressivo ma inevitabile accorciamento, dovuto sia all'incapacità della DNA polimerasi di replicare completamente le estremità 3' dei cromosomi che all'inattivazione del gene che codifica per l'enzima telomerasi (Haendeler et al., 2004). Questo enzima è una ribonucleoproteina pressoché silenziata nelle cellule somatiche, ma particolarmente attiva nelle cellule germinali e staminali dove svolge il delicato compito di aggiungere ripetizioni telomeriche all'estremità dei cromosomi lineari in modo da preservare l'integrità del DNA durante la replicazione cellulare. Infatti, si stima che circa 50-200 paia di basi di DNA telomerico non vengano replicate durante ciascuna fase S del ciclo cellulare, ed il ripetersi di questo processo a ogni divisione cellulare conduca al raggiungimento di una lunghezza minima critica (limite di Hayflick) che segnala la fine della proliferazione, l'inizio della senescenza e la successiva morte per apoptosi della cellula (Blackburn, 2005). In altre parole i telomeri possono essere visti come dei veri e propri "orologi biologici", che scandiscono la storia replicativa di una cellula e quindi il suo invecchiamento (Andrews et al., 2010).

Oggi, molti sono gli studi che enfatizzano gli effetti benefici di un'attività fisica moderata e costante in termini di salute e sopravvivenza. In particolare, sembra esistere un collegamento significativo tra telomeri più lunghi e uno stile di vita che prevede attività

fisica regolare e riduzione dello stress ossidativo (Mundstock et al., 2015; Chilton et al., 2017; Loprinzi and Loenneke, 2018). Ciò nonostante, i risultati riguardanti gli effetti a breve e a lungo termine di prove fisiche di intensità più elevata sull'invecchiamento cellulare risultano ancora contrastanti (LaRocca et al., 2010; Østhus et al., 2012; Mathur et al., 2013; Denham et al., 2013; Borghini et al., 2015; Denham et al., 2016; Arsenis et al., 2017).

In questo contesto, gli atleti di endurance, e in particolare quelli coinvolti nella competizioni di più giorni che si svolgono in quota, rappresentano un modello unico di esercizio intenso e prolungato per lo studio degli effetti fisiologici dello sport di endurance.

Uno studio pilota condotto nel 2015 dal nostro gruppo di lavoro aveva confermato gli effetti protettivi di un'attività fisica costante nel tempo sulla lunghezza telomerica e, per la prima volta, aveva dimostrato un accorciamento dei telomeri come effetto a breve termine dello sport endurance (Borghini et al., 2015).

Obiettivo dello studio attuale è stato quello di confermare e ampliare i dati precedenti al fine di valutare gli effetti cronici e acuti dello sport di resistenza sulla lunghezza telomerica dopo una manifestazione sportiva agonistica estrema e di alta intensità.

A tale proposito, il nostro studio ha previsto l'arruolamento di un totale di 66 atleti (57 maschi; età: 45 ± 9.8 anni) partecipanti al Tor de geants e Tot Tret. Per ogni soggetto arruolato è stato raccolto un campione di saliva (~ 2 ml) mediante sistema Oragene, conservato, quindi, in azoto liquido (-196°C) fino alla successiva analisi.

Tra questi, gli atleti che hanno partecipato alle gare Tor des Géants ($n=44$; 37 maschi; età 44 ± 9.4 anni) e Tot Dret ($n=18$; 16 maschi; età 48 ± 10.4 anni) sono stati valutati in due momenti diversi della competizione. Infatti, è stato possibile ottenere un campione di saliva circa 2 ore prima l'inizio della prova e uno entro un'ora dal termine della competizione.

Il Tor des Géants è una gara di ultra trail che si svolge in Valle d'Aosta, ed è considerato il trail più duro al mondo. La gara ha un tempo limite di 150 ore per percorrere 330 km con un dislivello positivo di 24000 metri. Il Tot Dret è si svolto per la prima volta nel 2017, al fianco del Tor des Géants e si tratta di un trail di 130 km e 12000 metri di dislivello positivo, con un tempo massimo previsto di circa 38 ore.

Un gruppo di 75 soggetti sedentari (56 maschi; età: 46 ± 11.5 anni) è stato quindi opportunamente selezionato come popolazione di controllo, sulla base della loro inattività fisica. La valutazione del loro stato di salute è stata condotta per mezzo di un questionario strutturato con un set di domande standardizzate relative all'ipertensione, ipercolesterolemia, diabete e abitudine al fumo; l'attività fisica di ciascun soggetto è stata

inoltre valutata come intensa o moderata in base alla compilazione di un questionario strutturato, scientificamente validato noto con l'acronimo IPAQ (International Physical Activity Questionnaire).

Per l'analisi molecolare del campione ricevuto, è stato dapprima estratto il DNA con metodi standard e quindi valutata la lunghezza dei telomeri tramite PCR quantitativa mediante il metodo messo a punto da Cawthon (Cawthon, 2009).

Per determinare la reale lunghezza telomerica (T) è stato valutato in parallelo un gene presente in singola copia (β -Globina; S), procedendo quindi alla quantificazione relativa, che viene effettuata confrontando il ciclo soglia (Ct) dei due geni con quello del controllo interno, normalizzando così il nostro campione con un campione di riferimento presente nella stessa quantità. La lunghezza telomerica (LTL) di ogni campione è stata quindi espressa come rapporto T/S. Per confermare le lunghezze telomeriche, il campione è stato analizzato in tre prove indipendenti. I coefficienti di variazione (CV) inter-assay e intra-assay sono risultati essere 5% e 2%, rispettivamente.

Dai risultati ottenuti è emerso che, nella popolazione oggetto di studio, l'età presentava una chiara tendenza ad essere inversamente associata con la lunghezza telomerica ($r=-0.15$; $p=0.08$), confermando i dati presenti in letteratura. Nessuna associazione statisticamente significativa è stata osservata tra LTL e i fattori di rischio tradizionali.

Al fine di valutare l'effetto a lungo termine della gara di endurance sull'invecchiamento cellulare, l'analisi ha di fatto confermato un ruolo protettivo dell'attività fisica regolare e costante sulla lunghezza telomerica (1.02 ± 0.26 vs 1.33 ± 0.48 , $p<0.0001$) (Figura 1). Tale riscontro rimane statisticamente significativo anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio tradizionali (OR = 0.22, 95% CI: 0.1–0.7, $p= 0.01$).

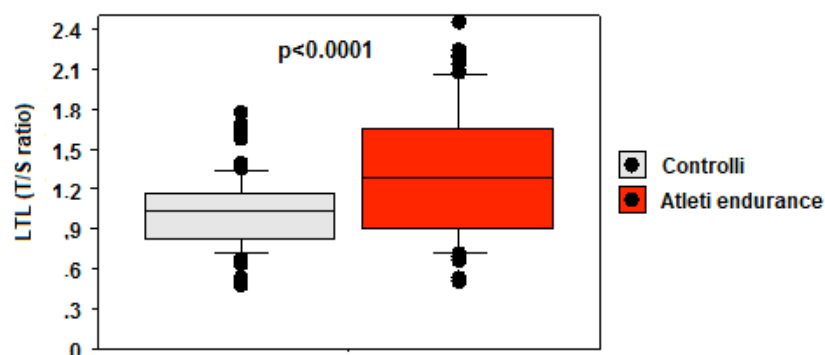


Figura 1. Effetto a lungo termine dell'attività fisica di endurance sulla lunghezza della sequenza telomerica rispetto alla popolazione di controllo.

Dei 44 atleti partecipanti al Tor des Géants e dei 18 atleti partecipanti al Tot Dret inizialmente arruolati, 19 (16 maschi; età: 47 ± 8.9 anni) e 10 (8 maschi; età: 49 ± 9.2 anni) atleti, rispettivamente, hanno completato le gare e sono stati, quindi, valutati anche al termine della competizione. L'analisi ha dimostrato un accorciamento statisticamente significativo della lunghezza dei telomeri al termine della prova rispetto al valore ottenuto dall'analisi effettuata all'inizio della competizione (1.33 ± 0.49 vs 0.89 ± 0.39 , $p < 0.0001$) (Figura 2). Tale risultato è osservabile distintamente anche nelle due gare, Tor des Géants (1.34 ± 0.49 vs 0.90 ± 0.42 , $p = 0.0021$) e Tot Dret (1.29 ± 0.50 vs 0.87 ± 0.37 , $p = 0.0067$).

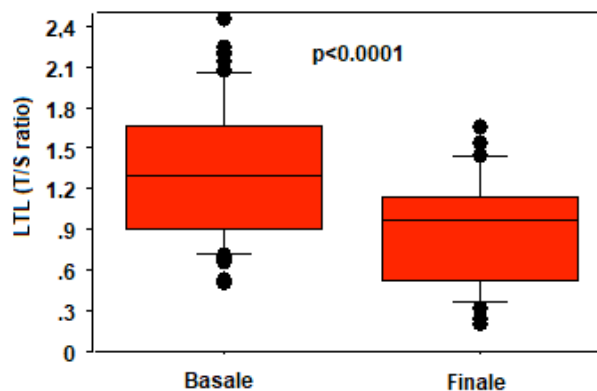


Figura 2. Effetto a breve termine delle gare di ultra-endurance sulla lunghezza della sequenze telomeriche.

Infine, 10 atleti (9 maschi; età 48.6 ± 10.1) sono stati rivalutati dopo circa un anno dalla conclusione della competizione. L'analisi LTL ha mostrato un ripristino della lunghezza telomerica, così come si evince dalla figura 3 (1.44 ± 0.37 vs 1.26 ± 0.44 , $p = 0.27$).

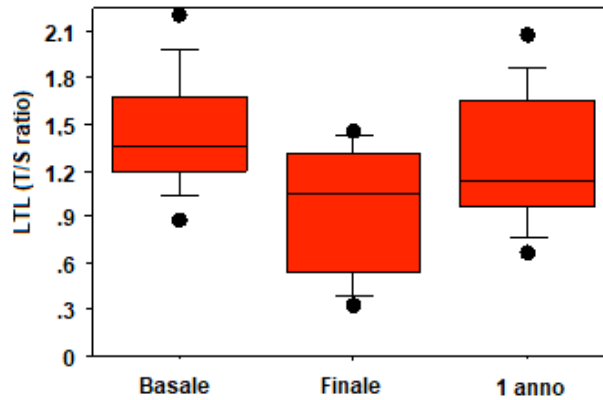


Figura 3. *Variazioni della lunghezza della sequenza telomerica tra gli atleti di ultra-endurance dopo un anno dalla competizione.*

Questi risultati hanno messo in evidenza l'effetto protettivo a lungo termine dell'esercizio di resistenza sull'invecchiamento cellulare. Infatti, è plausibile che un training ad alta intensità possa, a lungo termine, portare ad una riattivazione dell'enzima telomerasi e, quindi, alla sintesi di nuove ripetizioni telomeriche che allungano il telomero (Kim et al., 2012; Simpson et al., 2012). Inoltre, la redistribuzione sistemica di cellule con telomeri fisiologicamente più lunghi è stata recentemente ipotizzata come meccanismo alternativo (Rufer et al., 1999; Werner et al., 2009). Interessanti sono i risultati ottenuti a distanza di un anno dalla competizione, i quali hanno mostrato, di fatto, un ripristino della sequenza telomerica, riportando i valori vicini a quelli misurati prima dell'inizio della gara. Questi risultati evidenziano ulteriormente la possibile attivazione di meccanismi di compensazione, responsabili del mantenimento della lunghezza dei telomeri, in seguito all'adozione di uno stile di vita salubre e fisicamente attivo.

Al contrario, i dati ottenuti sembrano dimostrare un significativo accorciamento dei telomeri in atleti endurance subito dopo la fine della competizione, probabilmente a causa del danno indotto dai radicali liberi prodotti sul DNA telomerico. E' stato, infatti, osservato che una prestazione motoria di elevata intensità come l'endurance training, nel breve termine, possa indurre un elevato stress ossidativo (Mrakic-Sposta et al., 2015), il quale, eludendo i meccanismi antiossidanti, induce significative lesioni a carico del DNA telomerico determinandone l'accorciamento (Haendeler et al., 2004; Mastaloudis et al., 2004; Skenderi et al., 2008; Kabasakalis et al., 2014; Tanimura et al., 2010).

I risultati ottenuti da questo studio suggeriscono che l'allenamento ad alta intensità gioca un ruolo importante nel contrastare gli effetti dannosi indotti da un eccessivo stress

ossidativo, portando al mantenimento di un'adeguata lunghezza telomerica. Studi futuri sono necessari al fine di approfondire lo studio della biologia dei telomeri e chiarire i meccanismi alla base delle variazioni della lunghezza telomerica in relazione ai diversi livelli di attività fisica.

BIBLIOGRAFIA

Andrews NP, Fujii H, Goronzy JJ, Weyand CM. Telomeres and immunological diseases of aging. *Gerontology*. 2010; 56:390–403.

Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 2017;8(27):45008-45019.

Blackburn EH. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. *FEBS Lett* 2005; 579, 859–862.

Borghini A, Giardini G, Tonacci A, Mastorci F, Mercuri A, Mrakic-Spota S, Moretti S, Andreassi MG, Pratali L. Chronic and acute effects of endurance training on telomere length. *Mutagenesis*. 2015 Sep;30(5):711-6.

Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. 2009 *NucleicAcids Res*. 37: e21.

Chilton W, O'Brien B, Charchar F. Telomeres, Aging and Exercise: Guilty by Association? *Int J Mol Sci*. 2017;18(12). pii: E2573.

de Magalhães JP, Passos JF. Stress, cell senescence and organismal ageing. *Mech Ageing Dev*. 2017; pii: S0047-6374(17)30078-7.

Denham J, Nelson CP, O'Brien BJ, Nankervis SA, Denniff M, Harvey JT, Marques FZ, Codd V, Zukowska-Szzechowska E, Samani NJ, Tomaszewski M, Charchar FJ.

Denham J, O'Brien BJ, Charchar FJ. Telomere Length Maintenance and Cardio-Metabolic Disease Prevention Through Exercise Training. *Sports Med*. 2016;46(9):1213-37.

Haendeler J, Hoffmann J, Diehl JF, Vasa M, Spyridopoulos I, Zeiher AM, Dimmeler S. Antioxidants inhibit nuclear export of telomerase reverse transcriptase and delay replicative senescence of endothelial cells. *Circ Res*. 2004;94(6):768-75.

Haendeler J, Hoffmann J, Diehl JF, Vasa M, Spyridopoulos I, Zeiher AM, Dimmeler S. Antioxidants inhibit nuclear export of telomerase reverse transcriptase and delay replicative senescence of endothelial cells. *Circ. Res.*, 2004;94:768–775.

Kabasakalis A, Tsalis G, Zafrana E, Loupos D, Mougios V. Effects of endurance and high-intensity swimming exercise on the redox status of adolescent male and female swimmers. *J Sports Sci*. 2014;32(8):747-56.

Khan RJ, Gebreab SY, Crespo PR, Xu R, Gaye A, Davis SK. Race-specific associations between health-related quality of life and cellular aging among adults in the United States: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Qual Life Res*. 2017;26(10):2659-2669.

Kim JH, Ko JH, Lee DC, Lim I, Bang H. Habitual physical exercise has beneficial effects on telomere length in postmenopausal women. *Menopause* 2012; 19:1109–1115.

LaRocca TJ, Seals DR, Pierce GL. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mech Ageing Dev.* 2010;131(2):165-7.

Lin J, Epel E, Blackburn E. Telomeres and lifestyle factors: roles in cellular aging. *Mutat Res.* 2012; 730(1-2):85-9.

Longer leukocyte telomeres are associated with ultra-endurance exercise independent of cardiovascular risk factors. *PLoS One.* 2013;8(7):e69377.

Loprinzi PD, Loenneke JP. Leukocyte telomere length and mortality among U.S. adults: Effect modification by physical activity behaviour. *J Sports Sci.* 2018;36(2):213-219.

Mastaloudis A, Yu TW, O'Donnell RP, Frei B, Dashwood RH, Traber MG. Endurance exercise results in DNA damage as detected by the comet assay. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(8):966-75.

Mathur S, Ardestani A, Parker B, Cappizzi J, Polk D, Thompson PD. Telomere length and cardiorespiratory fitness in marathon runners. *J Investig Med.* 2013;61(3):613-5.

Mrakic-Sposta S, Gussoni M, Moretti S, Pratali L, Giardini G, Tacchini P, Dellanoce C, Tonacci A, Mastorci F, Borghini A, Montorsi M, Vezzoli A. Effects of Mountain Ultra-Marathon Running on ROS Production and Oxidative Damage by Micro-Invasive Analytic Techniques. *PLoS One.* 2015 Nov 5;10(11):e0141780. doi: 10.1371/journal.pone.0141780. eCollection 2015.

Mundstock E, Zatti H, Louzada FM, Oliveira SG, Guma FT, Paris MM, Rueda AB, Machado DG, Stein RT, Jones MH, Sarria EE, Barbé-Tuana FM, Mattiello R. Effects of physical activity in telomere length: Systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2015;22:72-80.

Ornish D, Lin J, Chan JM, Epel E, Kemp C, Weidner G, Marlin R, Frenda SJ, Magbanua MJ, Daubenmier J, Estay I, Hills NK, Chainani-Wu N, Carroll PR, Blackburn EH. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1112-20

Østhus IB, Sgura A, Berardinelli F, Alsnes IV, Brønstad E, Rehn T, Støbakk PK, Hatle H, Wisløff U, Nauman J. Telomere length and long-term endurance exercise: does exercise training affect biological age? A pilot study. *PLoS One.* 2012;7(12):e52769.

Rufer N, Brummendorf TH, Kolvraa S, Bischoff C, Christensen K, Wadsworth L, Schulzer M, Lansdorp P. M. Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T cells in early childhood. *J. Exp. Med.* 1999;190:157–167.

Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB., LaVoy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res. Rev.* 2012; 1: 404–420.

Sjögren P, Fisher R, Kallings L, Svenson U, Roos G, Hellénius ML. Stand up for health—avoiding sedentary behaviour might lengthen your telomeres: secondary outcomes from a physical activity. RCT in older people. *Br. J. Sports Med.*, 2014; 48:1407–1409.

Skenderi KP, Tsironi M, Lazaropoulou C, Anastasiou CA, Matalas AL, Kanavaki I, Thalmann M, Goussetis E, Papassotiriou I, Chrousos GP. Changes in free radical generation and antioxidant capacity during ultramarathon foot race. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(3):159-65.

Tanimura Y, Shimizu K, Tanabe K, Kono I, Ajsaka R. Effects of three consecutive days exercise on lymphocyte DNA damage in young men. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(2):307-14.

Werner C, Fürster T, Widmann T, Pöss J, Roggia C, Hanhoun M, Scharhag J, Büchner N, Meyer T, Kindermann W, Haendeler J, Böhm M, Laufs U. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation.* 2009 ;120(24):2438-47.

RICERCA 5

STUDIO SULLA CORRELAZIONE TRA LE PATOLOGIE LEGATE ALL'ALTA QUOTA E GLI STILI DI VITA INAPPROPRIATI (FUMO, ALCOOL, ALIMENTAZIONE, ETC.)

L'obiettivo di questa attività è stato quello di implementare uno studio epidemiologico per comprendere l'entità dei disturbi legati all'alta quota fra coloro che, non solo per motivi strettamente associati ad attività sportiva agonistica ma semplicemente per turismo, escursionismo, alpinismo amatoriale e lavoro, hanno l'occasione di soggiornare in altitudine e valutare l'influenza esercitata dallo stile di vita e dai fattori di rischio individuali sullo sviluppo di mal di montagna.

Lo studio si è svolto utilizzando un questionario strutturato che è stato redatto on line (<http://e-resamont.isti.cnr.it>) ed in versione cartacea. (fig.1 questionario)

Applicazioni di medicina di montagna attorno al Monte Bianco
"Sperimentare e implementare servizi sanitari di medicina di montagna innovativi a sostegno della popolazione nelle aree isolate e, più specificamente, nelle zone di montagna"

Questionario - T0 e-RES@MONT

PRIMA DI INIZIARE, PER CORTESIA LEGGA QUESTO TESTO

Questo questionario è lo strumento per valutare l'influenza dello stile di vita e dei fattori di rischio individuali sullo sviluppo del "Mal di montagna". Questo è rivolto a coloro che, non solo per motivi strettamente associati ad attività sportiva ma semplicemente per turismo, escursionismo, alpinismo e lavoro, hanno l'occasione di soggiornare in montagna.

Le informazioni che ci fornirà saranno utilizzate esclusivamente al fine di una migliore conoscenza del "Mal di montagna". Potremo così offrire servizi migliori a tutti coloro che avranno l'occasione di soggiornare nelle zone di montagna.

Il questionario è diviso in 2 sezioni:

- La sezione T0 prevede la raccolta di informazioni sullo stile di vita (abitudini alimentari, fumo, consumo di alcool, esercizio fisico) e sul mal di montagna. La compilazione della sezione T0 le richiederà circa 5 minuti e se dovesse avere qualche difficoltà potrà chiedere aiuto al personale del progetto e-RES@MONT. Dopo che ha compilato le sezioni di personale coinvolto del progetto e-RES@MONT.
- La sezione T1-T2-T3 prevede la raccolta di informazioni rispetto ai sintomi che si possono sviluppare durante il soggiorno in quota in almeno 3 giornate distinte (T1: prima giornata, T2: seconda giornata, T3: terza giornata). La compilazione della sezione T1-T2-T3 le richiederà circa 3 minuti per ogni giornata.

Come potrà vedere dal questionario, sarà sufficiente, per ciascuna domanda, mettere una crocetta sulla risposta che meglio la descrive.

Le informazioni che ci fornirà attraverso la compilazione del questionario saranno soggette al segreto statistico e trattate in forma anonima e aggregata, secondo modalità che non consentiranno in alcun modo di risalire alla sua persona, in conformità a quanto disposto dal D.Lgs. 30 giugno 2003, n. 196.

Il titolare del trattamento dei dati personali è l'IPC-CNR, Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche, via Marconi 1, 00194 Roma.
Responsabile scientifico della parte cartacea del progetto è la Dott.ssa Lorenza Pratali dell'Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

CODICE ANONIMO

interreg ALCOTRA
e-RES@MONT
Monte Bianco
GOUVERNEMENT REGIONAL FRANCISQUE
GOUVERNEMENT REGIONAL FRANCAIS
GOUVERNEMENT REGIONAL ITALIEN

Esersant: 01

Applicazioni di medicina di montagna attorno al Monte Bianco
"Sperimentare e implementare servizi sanitari di medicina di montagna innovativi a sostegno della popolazione nelle aree isolate e, più specificamente, nelle zone di montagna"

Questionario - T1- T2- T3 e-RES@MONT

PRIMA DI INIZIARE, PER CORTESIA LEGGA QUESTO TESTO

Questo questionario è lo strumento per valutare l'influenza dello stile di vita e dei fattori di rischio individuali sullo sviluppo del "Mal di montagna". Questo è rivolto a coloro che, non solo per motivi strettamente associati ad attività sportiva ma semplicemente per turismo, escursionismo, alpinismo e lavoro, hanno l'occasione di soggiornare in montagna.

Le informazioni che ci fornirà saranno utilizzate esclusivamente al fine di una migliore conoscenza del "Mal di montagna". Potremo così offrire servizi migliori a tutti coloro che avranno l'occasione di soggiornare nelle zone di montagna.

Il questionario è diviso in 2 sezioni:

- La sezione T0 prevede la raccolta di informazioni sullo stile di vita (abitudini alimentari, fumo, consumo di alcool, esercizio fisico) e sul mal di montagna. La compilazione della sezione T0 le richiederà circa 5 minuti e se dovesse avere qualche difficoltà potrà chiedere aiuto al personale del progetto e-RES@MONT. Dopo che ha compilato le sezioni di personale coinvolto del progetto e-RES@MONT.
- La sezione T1-T2-T3 prevede la raccolta di informazioni rispetto ai sintomi che si possono sviluppare durante il soggiorno in quota in almeno 3 giornate distinte (T1: prima giornata, T2: seconda giornata, T3: terza giornata). La compilazione della sezione T1-T2-T3 le richiederà circa 3 minuti per ogni giornata.

Come potrà vedere dal questionario, sarà sufficiente, per ciascuna domanda, mettere una crocetta sulla risposta che meglio la descrive.

Le informazioni che ci fornirà attraverso la compilazione del questionario saranno soggette al segreto statistico e trattate in forma anonima e aggregata, secondo modalità che non consentiranno in alcun modo di risalire alla sua persona, in conformità a quanto disposto dal D.Lgs. 30 giugno 2003, n. 196.

Il titolare del trattamento dei dati personali è l'IPC-CNR, Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche, via Marconi 1, 00194 Roma.
Responsabile scientifico della parte cartacea del progetto è la Dott.ssa Lorenza Pratali dell'Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

CODICE ANONIMO

interreg ALCOTRA
e-RES@MONT
Monte Bianco
GOUVERNEMENT REGIONAL FRANCISQUE
GOUVERNEMENT REGIONAL FRANCAIS
GOUVERNEMENT REGIONAL ITALIEN

Esersant: T0 01

Il questionario ha due diversi momenti di compilazione:

T0 che raccoglie informazioni sullo stile di vita del soggetto e la sua frequentazione progressiva in montagna;

T1 che raccoglie informazioni sullo stato di salute del soggetto dopo la permanenza in quota.

Lo scopo del questionario T0 è stato quello di rilevare

specifiche aree per la definizione di un profilo di rischio individuale legato alla malattia di alta quota; mentre il T1 consente la raccolta di informazioni su specifiche aree per la valutazione dei fattori di rischio correlati al mal di montagna e strettamente legati ai comportamenti tenuti durante l'esperienza in montagna.

I questionari sono stati somministrati da personale specializzato in cinque sedi previste dal progetto e-RES@MONT, dove erano presenti anche le postazioni di telemedicina: il rifugio Arbolle (2.507m), la casermetta di col del Seigne (2.365m), il rifugio Mantova (3.498 m), il rifugio Torino (3.375m) e il consultorio AUSL di Cogne.

QUALI SONO I PRINCIPALI RISULTATI DELL'INDAGINE?

Nel periodo estivo di svolgimento del progetto e-RES@MONT (anno 2017) sono stati raccolti 1.002 questionari T0 riguardanti le informazioni sullo stile di vita del soggetto (63,6% in lingua italiana; 23,2% in Inglese; 13,2 % in Francese) (figura 2).

Rispetto alla totalità dei soggetti intervistati al T0 sono un numero rilevante gli individui che hanno fornito anche informazioni sullo stato di salute durante la permanenza in quota nei giorni successivi (T1: Primo giorno, n°631; T2: secondo giorno, n°300; T3: terzo giorno n°181).

Figura 2



QUALE È L'IDENTIKIT DEI SOGGETTI CHE HANNO PARTECIPATO ALL'INDAGINE?

L'identikit dei soggetti che hanno soggiornato in montagna, partecipando all'indagine svolta nelle cinque sedi del progetto e-RES@MONT, è rappresentato prevalentemente da soggetti giovani (42,3 anni) con un 20% di soggetti nella fascia di età 50-60 anni e il 14% di over 60 anni.

Prevalentemente i soggetti partecipanti all'indagine erano di sesso maschile (68.7%), sposati o single e con un alto titolo di studio. Dall'indagine si evince che gli intervistati hanno uno stile di vita salutare: non fumo, basso consumo di alcolici, sonno appropriato (7-8 ore) e attività fisica di media intensità (Tabella 1).

Tabella 1

Sesso	Maschi	68,7%
	Femmene	31,3%
Età	Media (Dev. St.)	42,3 (14,2)
Stato civile	Coniugato/a	49,7%
	Celibe/nubile	40,6%
	Divorziato	9,7%
Livello di istruzione	Scuola primaria	9,5%
	Scuola secondaria	33,9%
	Università	56,6%
Uso di alcol	A pppropriato	91,80%
Tabacco	Non Fumatore	78,9%
	Salutare	16,7%
Dieta	Mediamente salutare	69,0%
	Non salutare	14,3%
Sonno	<= 6 ore	30,9%
	> 7 ore	69,1%
Attività fisica	Bassa intensità	13,4%
	Media intensità	55,7%
	Alta intensità	30,9%

Due terzi degli intervistati è risultato normopeso, mentre solo il 20% presentava sovrappeso od obesità. Per quanto riguarda la parte relativa alla presenza di malattie croniche, la presenza di ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia sono risultate avere una prevalenza inferiore rispetto alla popolazione generale Italiana (dati della Società Italiana di Ipertensione Arteriosa www.siiia.it e dell'Istituto superiore di sanità www.epicentro.iss.it). Interessante notare che mentre il 100% degli ipertesi seguiva una terapia farmacologica specifica, solo un terzo degli ipercolesterolemici riferiva di seguire un trattamento con i farmaci.

QUALI SONO LE CARATTERISTICHE DEL MAL DI MONTAGNA ACUTO E COME SI PUÒ MISURARE

Il male acuto di montagna (AMS; Acute Mountain Sickness) è definito come una condizione patologica che si può sviluppare a seguito di una rapida ascesa in alta quota, generalmente entro le prime 4-36 ore in soggetti non acclimatati. L'AMS si manifesta come una difficoltà di adattamento dell'organismo all'altitudine.

Generalmente Il decorso è favorevole, ma può evolvere in forme più gravi come l'edema cerebrale (HACE: high altitude cerebral edema"), oppure in edema polmonare d'alta quota (HAPE: high altitude pulmonary edema). L'AMS è caratterizzato generalmente da sintomi come cefalea, nausea, vomito, astenia, vertigini e disturbi del sonno.

Sintomo	Intensità sintomo	Punteggio
Mal di testa	Assenza di mal di testa	0
	Leggero mal di testa	1
	Moderato mal di testa	2
	Intenso mal di testa, inabilitante	3
Sintomi gastrointestinali	Nessuno	0
	Scarso appetito o nausea	1
	Nausea moderata e/o vomito	2
	Intensa nausea e/o vomito	3
Affaticamento e/o debolezza	Assenza di affaticamento o debolezza	0
	Lieve affaticamento / debolezza	1
	Moderato affaticamento / debolezza	2
	Intenso affaticamento / debolezza	3
Capogiro / sensazione di "testa vuota"	Assenza di capogiro	0
	Presenza di lieve capogiro	1
	Presenza di moderato capogiro	2
	Intenso capogiro, inabilitante	3
Disturbi del sonno	Normale qualità del sonno	0
	Sonno di qualità inferiore al solito	1
	Molti risvegli notturni, scarsa qualità del sonno	2
	Impossibilità a dormire	3

Oggi, sia in ambito clinico che di ricerca, uno degli strumenti più utilizzati per la misurazione dell'AMS è il **Lake Louise Score**, questionario self-report sviluppato nel 1991.

Il Lake Louise Score è costituito da 5 item per ognuno dei sintomi indagati. L'intensità del sintomo è rilevata attraverso un punteggio che varia da 0 (assenza sintomo) a 3 (sintomo grave). Il punteggio totale viene calcolato sommando lo score di ognuno dei 5 item, con un punteggio totale che può variare tra 0 e 15. La severità del male acuto di

montagna viene classificata in tre categorie: Punteggio 0-2= assenza AMS; punteggio 3-5= moderato AMS; punteggio 6-15= severo AMS (vedi figura).

La sezione del questionario T0 indagava anche informazioni circa l'AMS pregresso. Il 20,70% del campione ha dichiarato di aver avuto AMS nel passato di cui il 77.6% ha avuto un AMS di grado moderato e severo (tabella 2)

Tabella 2

Hai mai sofferto di malattia di alta quota?			
		No	Si
		79,30%	20,70%
		↓	↓
Diagnosi AMS mediante Lake Louise Score	Assenza	52,90%	22,40%
	Moderato	36,10%	35,10%
	Severo	11,0%	42,50%

Nonostante che circa l'80% dei rispondenti negassero di aver mai sofferto di AMS nel passato, nelle risposte riguardanti se avessero sofferto di uno o più dei 5 sintomi del Lake Louise score, il 36,1% risultava essere nella categoria di AMS moderato e l'11% in quella di AMS severo.

Nella totalità dei soggetti intervistati (N°1002) riguardo alla sezione dedicata alla comparsa nel passato dei singoli 5 sintomi del Lake Louise Score self reported, durante lo permanenza in quota, il campione totale è stato classificato nel 46,6% con assenza di AMS, nel 35,9% AMS moderato e nel 15,5% come AMS severo.

Sono stati anche registrati n° 2 soggetti che hanno dichiarato di aver avuto un episodio di edema cerebrale (HACE: high altitude cerebral edema) e n°5 casi di edema polmonare d'alta quota (HAPE: high altitude pulmonary edema).

QUANTI SOGGETTI HANNO PARTECIPATO ALL'INDAGINE DI FOLLOW-UP (T1-T2-T3)?

Sul totale degli intervistati sono stati N° 631 i soggetti che hanno fornito informazioni durante la permanenza in quota nel giorno successivo (T1) alla compilazione del questionario T0. Solo n°300 nel secondo giorno (T2) e n°181 nel terzo giorno (T3).

UNA FOTOGRAFIA DEI SINTOMI E DELLE CARATTERISTICHE DELL'ESCURSIONE DEI SOGGETTI CHE HANNO PARTECIPATO ALL'INDAGINE DI FOLLOW-UP

Attraverso l'indagine di follow-up è stato possibile raccogliere informazioni circa lo stato di salute e delle abitudini del soggetto riguardo all'escursione effettuata e le caratteristiche dell'escursione. Riguardo alla permanenza in quota per più di 4 ore è stato rilevato che i soggetti hanno stazionato a una quota >3500mt nel 35.17%; tra 2500 e 3499mt nel 44.61%. E' stato chiesto anche di specificare le condizioni metereologiche (temperatura e vento) (tabella 3). L'assunzione di liquidi degli escursionisti durante la gita non è stata adeguata (< ½ litro al die) nel 13% dei casi, mentre la diuresi è stata riferita nella norma nel 70% e solo nell'8,1% è stata definita aumentata. I disturbi che sono stati riferiti maggiormente durante la permanenza in quota sono il mal di testa e l'insonnia. Oltre il 30% dei soggetti ha dichiarato di aver sofferto di mal di testa (Lieve 24.52%; Moderato; 6.29 %; Grave 1.93 %). Riguardo al sonno il 35% dei soggetti intervistati non ha dormito come al solito o ha dormito poco o per niente. Seppur in percentuale inferiore gli escursionisti hanno avuto anche sintomi come nausea, vomito, diarrea, fatica e debolezza, oppure vertigini e stordimento. Nel 46.17% dei casi la sintomatologia compatibile con AMS è comparsa per quote superiori a 3500m, nel 41.82% tra i 2500 e i 3499 mt, mentre nel 12% sotto i 2500 metri.

Tabella 3

Mal di testa	No 67,36	Lieve 24,42	Moderato 6,29	Grave 1,93
Scarso di appetito e/o nausea e/o vomito e/o diarrea	No 84,87	Poco appetito e/o nausea 12,25	Moderata nausea e/o vomito e/o diarrea 2,32	Grave nausea e/o vomito e/o diarrea 0,56
Fatica e/o debolezza e/o riduzione delle prestazioni fisiche	No 56,67	Lieve 32,37	Moderato 10,10	Grave 0,86
Vertigini e/o stordimento	No 87,68	Lieve 10,02	Moderato 1,91	Grave 0,39
Disturbi del sonno	No 65,58	Non ho dormito bene come al solito 20,74	Mi sono svegliato molte volte, ho dormito poco 12,41	Non ho potuto dormire per niente 1,26
Quota di insorgenza sintomi	<2500 mt 11,77	2500-3499 mt 41,82	>3500 mt 46,41	
Quota di permanenza per più di 4 ore	0-1499 mt 2,16	1500-2499 mt 18,07	2500-3499 mt 44,61	>3500 mt 35,17
Dislivello effettuato questo giorno	500-999 40,00	1000-1500 36,10	>1500 23,90	
Temperatura esterna	<-10° 11,25	-9°/0° 22,51	1°/15° 48,81	>15° 17,43
Vento	No 47,46	Sì 52,54		
Quanti liquidi hai assunto in questa giornata?	Meno di 1/2 litro 12,79	Fino a 1 litro e 1/2 52,15	1 1/2- 3 litri 30,90	Oltre 3 litri 4,16
Come definiresti la tua diuresi in questa giornata?	Scarsa 21,94	Normale 69,95	Aumentata 8,11	
Sei giunto alla altitudine massima della giornata mediante	Automobile 7,57	Funivia 33,41	Elicottero 3,24	Altro mezzo 55,79

Durante le escursioni effettuate nelle tre giornate la percentuale dei soggetti che hanno avuto sintomi compatibili con AMS moderato varia dal 24,9% della prima giornata (T1) al 19,7% della terza (T3). Gli escursionisti che hanno avuto sintomi classificati come AMS severo sono stati il 7,9% nel T1, 6,9% al T2 e 4,9% nel T3 (Tabella 4).

Tabella 4

		T1	T2	T3
		n° 631	n°300	n°181
Diagnosi AMS mediante Lake Louise Score	Assenza	67,10%	71,90%	75,40%
	Moderato	24,90%	21,20%	19,70%
	Severo	7,9%	6,90%	4,90%

LO STUDIO DEI COMPORAMENTI A RISCHIO LEGATI ALLO SVILUPPO DI AMS

Sulla base delle informazioni raccolte mediante i questionari, mettendo in relazione le risposte al T0 e di Follow-up (T1-T2-T3), è stato possibile indagare quali comportamenti adottati nello stile di vita possano aver predisposto l'escursionista al rischio di mal di montagna (Figura 3).

Come già confermato dalla letteratura scientifica, il soggetto che ha avuto un episodio di AMS nel passato ha il doppio di probabilità di svilupparne un altro. Anche chi abitualmente soffre d'insonnia o di altri disturbi del sonno ha un maggior rischio di un episodio di AMS (3 volte in più rispetto a chi ha una buona qualità del sonno).

Infine sono risultati dei fattori predisponenti allo sviluppo di AMS: il fumo (> 5 sigarette al giorno) e il praticare un'attività fisica ad alta intensità, con un aumento del rischio rispettivamente di 3,5 e 3 volte (fig 3).

Figura 3

