



The effect of intermittent hypoxia training on biochemical markers

Maria Emmanouilidou, Maria Protopapa, Dimitrios Balampanos, Nikolaos Retzepis, Dimitrios Pantazis,
Panagiotis Aggelakis, Alexandra Avloniti, Ilias Smilios, Athanasios Chatzinikolaou

Department of Physical Education & Sport Science, Democritus University of Thrace

Abstract

Sessions involving brief, continuous, and controlled exposure to moderate levels of hypoxia, referred to as intermittent hypoxia (IH), can enhance cerebral vascular function and mitochondrial metabolism of energy. Over the past fifteen years, a modified training approach based on IH has been introduced and employed in clinical trials. The IH protocols adopted varies in terms of frequency, dose, and duration of exposure. The aim of this review was to compile studies that investigated the impact of acute and chronic adaptations of IH on biochemical markers. To this aim, a search was performed within the PubMed scientific database. The findings indicate that acute hypoxia protocols evoke a significant increase in erythropoietin levels, as well as hormonal and metabolic adaptations, while remaining without impact on hemoglobin, hematocrit and oxidative stress markers, or antioxidant capacity. In contrast, in extended IH protocols (≥ 3 weeks), there is an elevation in hemoglobin and red blood cell counts, accompanied by reductions in glucose, total cholesterol, and triglyceride levels. In conclusion, the responses of biochemical markers to IH protocols seem to be largely influenced by the intensity and duration of the intervention. Multiple-session IH enhances hemoglobin levels and positively modifies the lipid profile, whereas the acute effects of IH induce hormonal and metabolic adjustments in parameters such as cortisol, testosterone, and lactic acid.

Keywords: *hypoxia, intermittent hypoxia, biochemical markers, metabolism*

Η επίδραση της διαλείπουσας υποξίας σε βιοχημικούς δείκτες

Μαρία Εμμανουηλίδου, Μαρία Πρωτόπαπα, Δημήτριος Μπαλαμπάνος, Νικόλαος Ρετζέπης, Δημήτριος Πανταζής, Παναγιώτης Αγγελάκης, Αλεξάνδρα Αυλωνίτη, Ηλίας Σμήλιος, Αθανάσιος Χατζηνικολάου

Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Περίληψη

Οι συνεδρίες σύντομων, επαναλαμβανόμενων και ελεγχόμενων εκθέσεων σε μέτρια επίπεδα υποξίας, καλούμενες ως διαλείπουσα υποξία (ΔΥ) μπορούν να βελτιώσουν την εγκεφαλική αγγειακή λειτουργία και την παραγωγή μιτοχονδριακής ενέργειας. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαπενταετίας, μια τροποποιημένη μέθοδος προπόνησης με ΔΥ, εισήχθη και εφαρμόστηκε σε αρκετές κλινικές δοκιμές. Τα πρωτόκολλα ΔΥ που εφαρμόζονται ποικίλουν αναλόγως τη συχνότητα, την ποσότητα και τη διάρκεια της εφαρμογής τους. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να συγκεντρώσει τις μελέτες που εξέτασαν τις οξείες και χρόνιες επιδράσεις της ΔΥ σε βιοχημικούς δείκτες. Για την επίτευξη αυτού του σκοπού έγινε αναζήτηση στην επιστημονική βάση δεδομένων PubMed. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα πρωτόκολλα οξείας υποξίας, οδηγούν σε σημαντική αύξηση της ερυθροποιητίνης, καθώς και σε ορμονικές και μεταβολικές προσαρμογές, χωρίς να παρατηρούνται αλλαγές στην αιμοσφαιρίνη, τον αιματοκρίτη και σε δείκτες οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας. Αντίθετα, στα πρωτόκολλα ΔΥ μεγαλύτερης διάρκειας (≥ 3 εβδομάδες), παρατηρείται αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης και ερυθρών αιμοσφαιρίων και μείωση στα επίπεδα γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Συμπερασματικά, οι αποκρίσεις βιοχημικών δεικτών σε πρωτόκολλα ΔΥ φαίνεται ότι καθορίζονται σε σημαντικό βαθμό από την ένταση και τη διάρκειά του πρωτοκόλλου της ΔΥ. Η ΔΥ πολλαπλών συνεδριών αυξάνει την αιμοσφαιρίνη και βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ η οξεία επίδραση της ΔΥ επιφέρει ορμονικές και μεταβολικές προσαρμογές σε επίπεδα παραμέτρων όπως η κορτιζόλη, η τεστοστερόνη και το γαλακτικό οξύ.

Λέξεις κλειδιά: υποξία, διαλείπουσα υποξία, βιοχημικοί δείκτες, μεταβολισμός

Εισαγωγή

Τα ευκαρυωτικά κύτταρα απαιτούν μεγάλη συγκέντρωση οξυγόνου (O_2) για να εξασφαλίσουν την επιβίωσή τους και να διατηρήσουν την ποικιλία των βιολογικών δραστηριοτήτων. Λόγω του σημαντικού ρόλου του O_2 στο μεταβολισμό, την αναπνοή και την επιβίωση, οι ευκαρυωτικοί οργανισμοί έχουν αναπτύξει ένα αποτελεσματικό και γρήγορο σύστημα ανίχνευσης O_2 (Taylor, 2007). Όταν η ζήτηση σε O_2 ξεπερνά την προσφορά του, τα επίπεδα O_2 στους τοπικούς ιστούς ή σε ολόκληρο το σώμα μειώνονται (Xi & Serebrovskaya, 2012). Το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίζεται ως υποξία και μπορεί να επιτευχθεί μέσω διαφόρων προσεγγίσεων, όπως η προσαρμογή σε μεγάλο υψόμετρο, η έκθεση σε υποβαρικό θάλαμο και η εισπνοή υποξικών αερίων μειγμάτων μέσω μάσκας (Serebrovskaya & Xi, 2016). Τα περισσότερα πρωτόκολλα χρόνιας ΔΥ που έχουν μελετηθεί στην βιβλιογραφία επικεντρώνονται σε σύντομες εναλλασσόμενες υποξικές-νορμοξικές περιόδους διάρκειας 20-30 λεπτών για 3 έως 4 φορές την εβδομάδα και συνολικής διάρκειας παρέμβασης 3-4 εβδομάδες (Glazachev et al., 2017; T. V. Serebrovskaya et al., 2019; Z. O. Serebrovskaya et al., 2022), ενώ η οξεία επίδραση της υποξίας εφαρμόζεται σε μια συνεδρία μεταβλητής διάρκειας (Susta et al., 2020; Tobin et al., 2020).

Αυξανόμενα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι σύντομες συνεδρίες επαναλαμβανόμενων και ελεγχόμενων εκθέσεων σε μέτρια επίπεδα υποξίας, οι οποίες παρεμβάλλονται από νορμοξικά ή υπεροξικά διαστήματα, καλούμενες ως διαλείπουσα υποξία-νορμοξία (ΔΥ) και διαλείπουσα υποξία-υπεροξία (ΔΥΥ) αντίστοιχα, μπορούν να βελτιώσουν την εγκεφαλική αγγειακή λειτουργία και την παραγωγή μιτοχονδριακής ενέργειας, όπως αυτές που έχουν αποδειχθεί στην αθλητική προπόνηση και/ή στην ιατρική αποκατάσταση (T. V. Serebrovskaya et al., 2019). Μάλιστα, κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαπενταετίας, μια τροποποιημένη μέθοδος προπόνησης με διαλείπουσα υποξία (ΔΥ), εισήχθη και εφαρμόστηκε σε αρκετές κλινικές δοκιμές, επιφέροντας σημαντική βελτίωση στην αγγειακή λειτουργία και την ομοιοστάση της γλυκόζης στην κυκλοφορία (van Hulten et al., 2021). Η εφαρμογή μιας συνεδρίας μέτριας νορμοβαρικής ΔΥ, η οποία περιλάμβανε 4 υποξικές περιόδους, διάρκειας 10 λεπτών η κάθε μια, με ένα μεσοδιάστημα 5 λεπτών νορμοξικού αέρα, οδήγησε σε αύξηση της αντίστασης στον υποξικό τραυματισμό, αναδεικνύοντας τη χρησιμότητά της ως μη φαρμακολογική στρατηγική για τη βελτίωση της αθλητικής απόδοσης, του προ-εγκλιματισμού σε μεγάλα υψόμετρα αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την ανοχή στην υποξία (Wang et al., 2024). Επιπλέον, έχει σημαντική επίδραση και στα επίπεδα ερυθροποιητίνης, καθώς μετά από 180 λεπτά υποξίας η συγκέντρωση της ερυθροποιητίνης στο αίμα αυξάνεται σημαντικά τόσο σε νεαρά όσο και σε ηλικιωμένα άτομα (Törpel et al., 2019). Όσον αφορά την επίδραση μιας οξείας συνεδρίας σε δείκτες οξειδωτικού στρες, η εφαρμογή πρωτοκόλλου διάρκειας 40-50 λεπτών με εναλλασσόμενες περιόδους υποξίας-νορμοξίας, δεν επέφερε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα του οξειδωτικού στρες και της αντιοξειδωτικής ικανότητας (Susta et al., 2020).

Η πλειονότητα των μελετών που έχουν επικεντρωθεί στις επιδράσεις της μακροχρόνιας (> 1 συνεδρίες) εφαρμογής συνεδριών ΔΥ-ΔΥΥ, εντοπίζουν σημαντικές επιδράσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης (Glazachev et al., 2017; Mackenzie et al., 2012). Συγκεκριμένα, η εφαρμογή υποξικής προπόνησης για τρεις μη διαδοχικές ημέρες οδήγησε σε σημαντική αύξηση της δραστηριότητας των γλυκολυτικών ενζύμων, του αριθμού των μιτοχονδρίων στο σκελετικό μυ και βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε άτομα με διαβήτη τύπου II (Mackenzie et al., 2012). Επιπρόσθετα, σημαντική βελτίωση στην ικανότητα διατήρησης της ομοιοστάσης της γλυκόζης έπειτα από συμμετοχή σε συνεδρίες ΔΥ διάρκειας τριών εβδομάδων έχουν παρατηρηθεί και σε άτομα με προδιαβήτη (T. V. Serebrovskaya et al., 2019). Ιδιαίτερα η ΔΥ φαίνεται να οδηγεί σε σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας τα οποία διατηρούνται χαμηλά έως και ένα μήνα μετά το τέλος της παρέμβασης (T. V. Serebrovskaya et al., 2019).

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί που διέπουν τις επιδράσεις της ΔΥ-ΔΥΥ στο μεταβολισμό και την αγγειακή λειτουργία περιλαμβάνουν τη βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας, τη ρύθμιση της μεταφοράς γλυκόζης, την ενίσχυση της δράσης των αντιοξειδωτικών ενζύμων καθώς και των αντιφλεγμονωδών παραγόντων (T. V. Serebrovskaya et al., 2019). Ένας ακόμη σημαντικός μηχανισμός είναι η διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας μέσω ελέγχου των επιπέδων ROS τα οποία δρουν ως σηματοδοτικά μόρια προάγοντας μοριακές διεργασίες που οδηγούν σε θετικές κυτταρικές προσαρμοστικές αποκρίσεις (Xi & Serebrovskaya, 2012) κατά τη διάρκεια της κυτταρικής ανάπτυξης ή της επιδιόρθωσης των ιστών (J. Burtscher et al., 2024). Επίσης σημαντικός είναι και ο ρόλος του επαγωγικού από την υποξία παράγοντα (Hypoxia Induced Factor, HIF), βασικού ρυθμιστή της ομοιοστάσης του οξυγόνου υπό υποξικές συνθήκες, ο οποίος εκκινεί τη μεταγραφική ενεργοποίηση πολυάριθμων γονιδίων-στόχων για τη βελτίωση της παροχής και αξιοποίησης του οξυγόνου καθώς και για την ομοιοστάση της γλυκόζης (T. V. Serebrovskaya et al., 2019).

Οι επιδράσεις της ΔΥ εξαρτώνται από την υποξική δόση, η οποία ρυθμίζεται από παράγοντες όπως:

(1) η ένταση της υποξίας, (2) η διάρκεια μιας μεμονωμένης υποξικής περιόδου (κύκλος), (3) ο αριθμός κύκλων εντός της συνεδρίας, (4) το μοτίβο εκτέλεσης της ΔΥ (διαδοχικές ημέρες έναντι εναλλασσόμενων ημερών), (5) η συχνότητα των συνεδριών, (6) η συνολική διάρκεια του πρωτοκόλλου (Navarrete-Opazo & Mitchell, 2014; Törpel et al., 2019). Τα πρωτόκολλα που έχουν εφαρμοστεί μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικές δόσεις υποξίας, είτε σε μια μόνο συνεδρία ΔΥ είτε σε πρόγραμμα διαρκείας έως και 2 μήνες με συχνότητα 3 ή 4 συνεδρίες ανά εβδομάδα.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να μελετηθούν οι βιοχημικές αποκρίσεις σε μία συνεδρία διαλείπουσας υποξίας καθώς και σε μακροχρόνια πρωτόκολλα διαλείπουσας υποξίας.

Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed για εύρεση επιστημονικών άρθρων που στόχος τους ήταν να εξετάσουν τις επιδράσεις μιας συνεδρίας διαλείπουσας υποξίας και τις επιδράσεις διαλείπουσας υποξίας με μεγαλύτερη διάρκεια παρέμβασης σε βιοχημικούς δείκτες. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση της οξείας επίδρασης της ΔΥ ήταν (((("intermittent hypoxia") OR (IH)) OR ("intermittent hypoxia training")) OR (IHT)) OR (hypoxia)) OR ("hypoxia-normoxia")) AND ("acute exposure")) AND (biomarkers) και για την επίδραση της ΙΗ μεγαλύτερης διάρκειας ήταν (((("intermittent hypoxia") OR (IH)) OR ("intermittent hypoxia training")) OR (hypoxia)) OR (IHT)) AND (biomarkers). Αρχικά εμφανίστηκαν 22 και 8.743 επιστημονικά άρθρα αντίστοιχα. Τα κριτήρια επιλογής των άρθρων ήταν η μελέτη να είναι σε ανθρώπινο πληθυσμό, η υπόξια να μην προέρχεται από παθολογική κατάσταση, όπως ισχαιμία ή άπνοια, οι συνθήκες του πρωτοκόλλου ΔΥ να είναι νορμοβαρικές, η υποξία να επιτυγχάνεται με χρήση μάσκας και όχι θαλάμου ή δωματίου και ο ιστός προσδιορισμού των βιοδεικτών να είναι το αίμα.

Αποτελέσματα

Οι μελέτες που επιλέχθηκαν βάσει των κριτηρίων ένταξης σε αυτή την ανασκόπηση χρονολογούνται από το 2003 έως το 2023. Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 11 μελέτες, 5 για την οξεία επίδραση της ΔΥ και 6 για την επίδραση της ΔΥ σε πρωτόκολλα μεγαλύτερης διάρκειας. Σε όλες τις μελέτες οι συμμετέχοντες ήταν ενήλικοι, ενώ σε 3 από αυτές το δείγμα αποτέλεσαν μόνο άνδρες (Burtscher et al., 2004; Ho et al., 2014; Susta et al., 2020). Σε όλες τις έρευνες υπήρχε ομάδα ελέγχου εκτός από μια (Susta et al., 2020). Από το σύνολο των συμμετεχόντων 4 από αυτές αποτέλεσαν άτομα με επιβεβαιωμένη πάθηση (Bestavashvili et al., 2021; Glazachev et al., 2017; Muangritdech et al., 2020; Serebrovskaya et al., 2022), ενώ τα υπόλοιπα συμπεριέλαβαν υγιή πληθυσμό. Τέλος σε 3 μελέτες εκτελέστηκε πρωτόκολλο υποξίας και άσκησης (Ho et al., 2014; Muangritdech et al., 2020; Schega et al., 2016).

Οξεία επίδραση της διαλείπουσας υποξίας σε βιοχημικούς δείκτες

Συνολικά παρουσιάζονται 5 πρωτόκολλα οξείας υποξίας. Στις δυο μελέτες οι συμμετέχοντες ήταν ενήλικες άνδρες (Ho et al., 2014; Susta et al., 2020) ενώ στις υπόλοιπες τρεις ήταν ενήλικες άνδρες και γυναίκες (Tobin et al., 2020; Törpel et al., 2019; Wojan et al., 2023). Όλες οι μελέτες περιλάμβαναν ομάδα ελέγχου εκτός από μια (Susta et al., 2020), ενώ σε μια μελέτη συγκροτήθηκαν δύο ομάδες παρέμβασης, οι οποίες διαφοροποιήθηκαν με βάση το ηλικιακό κριτήριο (Törpel et al., 2019). Επίσης σε μια μελέτη κατά τη διάρκεια της υποξίας/νορμοξίας υπήρξε συνδυαστική παρέμβαση με άσκηση (Ho et al., 2014). Ο συνολικός χρόνος υποξίας κυμάνθηκε από 10 έως 180 λεπτά με κατώτατο όριο κορεσμού οξυγόνου το 80% και τα διαστήματα νορμοξίας να οδηγούν σε επανακορεσμό. Σε δύο μελέτες αξιολογήθηκε η μεταβολή των επιπέδων της ερυθροποιητίνης (EPO), η οποία βρέθηκε ανεβασμένη ~ 14%, 45% και 31% μετά από συνεδρίες ΔΥ διάρκειας 180 και 24 λεπτών, αντίστοιχα, στις ομάδες παρέμβασης (Törpel et al., 2019; Wojan et al., 2023) παραμένοντας σε υψηλά επίπεδα στην επανεξέτασή της στην έρευνα των Törpel et al. (2019) 30 λεπτά μετά τη λήξη της συνεδρίας και στην έρευνα των Wojan et al. (2023) 4,5 ώρες μετά τη ΔΥ. Αντίθετα, στη μελέτη των Tobin et al. (2020) δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη και των ερυθρών αιμοσφαιρίων μετά από 70-75 λεπτά υποξίας (Tobin et al., 2020). Ένας συνδυασμός 5 σετ ασκήσεων, με αντιστάσεις υπό υποξικές και νορμοξικές συνθήκες, οδήγησε σε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα ορμονών όπως η κορτιζόλη, η αυξητική ορμόνη, η τεστοστερόνη καθώς και το γαλακτικό οξύ τόσο στην ομάδα παρέμβασης (υποξία) όσο και στην ομάδα ελέγχου (νορμοξία) με τιμές του γαλακτικού να

αυξάνονται από 5,04 mmol/L σε 6,48 mmol/L, η αυξητική ορμόνη από 0,19 ng/mL σε 1,04 ng/mL και η κορτιζόλη να μειώνεται κατά 18% για την ομάδα παρέμβασης σε υποξικές συνθήκες (Ho et al., 2014). Τέλος, πρωτόκολλο διαλείπουσας υποξίας συνολικής διάρκειας 40-50 λεπτών δεν διαφοροποίησε τους δείκτες οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας στην μελέτη των Susta et al. 2020. Αναλυτικά τα στοιχεία των μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Πρωτόκολλα οξείας ΔΥ.

Μελέτη	Πρωτόκολλο ΔΥ	Συνθήκη ελέγχου	Ομάδα ελέγχου	Συμμετέχοντες	Αποτελέσματα
Wojan (2023)	8 κύκλοι: 4' υποξία (SpO ₂ 80%) & N μέχρι επανακορεσμό	N ≈ 32'	11 (5 άνδρες, 6 γυναίκες), 53 ± 8 ετών, ΔΜΣ 24,6 ± 5,6 kg/m ²	11 (5 άνδρες, 6 γυναίκες), 53 ± 8 ετών, ΔΜΣ 23,7 ± 2,7 kg/m ²	EPO ↑↑, μετά από 4,5 ώρες στην ομάδα IH
Jen-Yo Ho (2014)	10' Υ & 5 σετ × 10 επαναλήψεις	10' N & 5 σετ × 10 επαναλήψεις	10 άνδρες, 23,6 ± 1,3 ετών, 68,2 ± 5,9 kg	10 άνδρες, 23,6 ± 1,3 ετών, 68,2 ± 5,9 kg	LAC ↑, T ↑, C ↑, GH ↑, αμέσως μετά και στα δύο πρωτόκολλα, χωρίς διαφορές μεταξύ τους
Susta (2020)	4-6 κύκλοι: 7' υποξία, 3-5' νορμοξία · συνολικά 40-50'	—	21 άνδρες, 18-24 ετών, ΔΜΣ 23,4 ± 2,5 kg/m ²	21 άνδρες, 18-24 ετών, ΔΜΣ 23,4 ± 2,5 kg/m ²	OSI ~, OS ~, AC ~
Tobin (2020)	70-75' ΔΥ	Εισπνοή αέρα δωματίου (21% O ₂) μέσω μάσκας	15 (10 άνδρες, 5 γυναίκες), 67 ± 6 ετών, 66,8 ± 12 kg	15 (10 άνδρες, 5 γυναίκες), 67 ± 6 ετών, 66,8 ± 12 kg	Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρωτοκόλλων στα επίπεδα Hb, RBC, Hct
TorpeI (2019)	3 ώρες ΔΥ έως SpO ₂ 80%	Εισπνοή αέρα δωματίου (21% O ₂) μέσω μάσκας	15 νέοι (12 άνδρες, 3 γυναίκες) 23,3 ± 2,6 ετών & 13 ηλικιωμένοι (8 άνδρες, 5 γυναίκες) 66,9 ± 4,2 ετών	14 νέοι (10 άνδρες, 4 γυναίκες) 23,5 ± 2,8 ετών & 17 ηλικιωμένοι (12 άνδρες, 5 γυναίκες) 69,1 ± 2,6 ετών	EPO ↑↑ στα 180' & 30' μετά την έκθεση και στις δύο ομάδες παρέμβασης

Υ: υποξία, ΔΥ: διαλείπουσα υποξία, N: νορμοξία, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, SpO₂: κορεσμός οξυγόνου, Hb: αιμοσφαιρίνη, RBC: ερυθρά αιμοσφαίρια, Hct: αιματοκρίτης, LAC: γαλακτικό οξύ, T: τεστοστερόνη, C: κορτιζόλη, GH: αυξητική ορμόνη, OSI: οξειδωτικός δείκτης, OS: οξειδωτικό στρες, AC: αντιοξειδωτική ικανότητα, EPO: ερυθροποιητίνη.

Χρόνιες επιδράσεις της διαλείπουσας υποξίας σε βιοχημικούς δείκτες

Συνολικά παρουσιάζονται 6 μελέτες με πρωτόκολλα διαλείπουσας υποξίας διάρκειας μεγαλύτερη από μια συνεδρία. Αναφορικά με το δείγμα, σε μια μελέτη συμμετείχαν μόνο ενήλικες άνδρες (Burtscher et al., 2004), σε δυο μελέτες συμμετείχε υγιής πληθυσμός (M. Burtscher et al., 2004; Schega et al., 2016) ενώ σε 4 μελέτες το δείγμα αποτέλεσαν υγιή άτομα και άτομα με επιβεβαιωμένη πάθηση όπως ήπια γνωστική διαταραχή (MCI), στεφανιαία νόσος (ΣΝ), υπέρταση και μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) (Bestavashvili et al., 2021; Glazachev et al., 2017; Muangritdech et al., 2020; Serebrovska et al., 2019). Τα πρωτόκολλα ΔΥ αποτελούνταν από 5 συνεδρίες την εβδομάδα για 3 εβδομάδες, με εναλλαγή υποξίας-νορμοξίας για την μελέτη των Burtscher et al. (2004) και εναλλαγή υποξίας-υπεροξίας για τις μελέτες των Bestavashvili et al. (2021) και Serebrovska et al. (2022). Παρέμβαση διαλείπουσας υποξίας-υπεροξίας χρησιμοποίησαν και οι Glazachev et al. (2017), με συνολική διάρκεια 5 εβδομάδες, ενώ οι Schega et al. (2016) και Muangritdech et al. (2020) εφάρμοσαν πρωτόκολλο υποξίας-

νορμοξίας για 4 και 6 εβδομάδες αντίστοιχα, με τους Schega et al. (2016) να αξιολογούν αιματολογικές παραμέτρους μετά από παρέμβαση υποξίας και άσκησης 30 λεπτών σε εργοποδήλατο. Επιπλέον, σε δυο μελέτες αξιολογήθηκαν βιοχημικοί δείκτες ένα μήνα μετά τη διακοπή του πρωτοκόλλου (Glazachev et al., 2017; Muangritdech et al., 2020) και ταυτόχρονα συγκρίθηκαν με την αντίστοιχη απόκριση των συγκεκριμένων δεικτών σε ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα στην μελέτη των Burtscher et al. (2004) έδειξαν αύξηση στα επίπεδα των ερυθρών αιμοσφαιρίων (~3,9%) και της αιμοσφαιρίνης (~4,2%) αλλά καμία μεταβολή του αιματοκρίτη μετά από 3 εβδομάδες υποξίας. Αντίθετα, στην μελέτη των Glazachev et al. (2017) τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης παρέμειναν αμετάβλητα μετά από 5 εβδομάδες ΙΗΗΤ, ενώ μειώθηκαν σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης (~9%), ολικής χοληστερόλης (~9,8%) και της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας (~9,3%) στην ομάδα παρέμβασης. Ο συνδυασμός υποξίας και άσκησης, αύξησε την αιμοσφαιρίνη (~1,4%), τα ερυθρά αιμοσφαίρια (~2,8%) και τον αιματοκρίτη (~4,5%), ενώ οι ίδιοι δείκτες μειώθηκαν στην ομάδα ελέγχου (αιμοσφαιρίνη ~3% & ερυθρά αιμοσφαίρια ~ 3,1%), η οποία εκτέλεσε μόνο το πρόγραμμα της άσκησης (Schega et al., 2016). Επιπλέον το πρωτόκολλο υποξίας-υπεροξίας διάρκειας 5 και 3 εβδομάδων, αντίστοιχα σε πληθυσμό με στεφανιαία νόσο και μεταβολικό σύνδρομο βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ των συμμετεχόντων (TG - 15%; LDL - 21%). Τα αποτελέσματα των Serebrovska et al. (2022) έδειξαν αύξηση της APP110 (30%), και μείωση του HIF-1a στις ομάδες παρέμβασης έπειτα από πρόγραμμα ΔΥΥ διάρκειας 3 εβδομάδων με συχνότητα 5 φορές/εβδομάδα σε υγιή άτομα και σε άτομα με ήπια γνωστική λειτουργία, ενώ μείωση του Αβ σε ποσοστό 15% μια μέρα και 28% έναν μήνα μετά τις συνεδρίες, στις ομάδες παρέμβασης (Serebrovska et al., 2022). Τέλος, αύξηση του HIF-1a (IHR: 170.0 ± 100.0 pg/mL vs IHT: 340.5 ± 160.0 pg/mL,) και των NOx (IHR: 8.5 ± 7.6 μmol/L vs IHT: 20.0 ± 9.1 μmol/L), και μείωση της μαλονδιαλδεΐδης (MDA) (IHR: - 5.3 ± 4.4 μmol/L vs and IHT : - 5.8 ± 4.3 μmol/L), παρατηρήθηκε στην μελέτη των Muangritdech et al. (2020), μετά από 6 εβδομάδες παρέμβασης με πρωτόκολλο υποξίας-νορμοξίας σε άτομα με υπέρταση. Αναλυτικά τα στοιχεία των μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Πρωτόκολλα ΔΥ.

Μελέτη	Πρωτόκολλο ΔΥ	Placebo/Sham	Ομάδα Ελέγχου	Συμμετέχοντες	Αποτελέσματα
Burtscher et al. 2004	3-5 min Υ & 3 min Ν, 5 μέρες/εβδομάδα για 3 εβδομάδες	Νορμοξικός αέρας, 5 μέρες/εβδομάδα για 3 εβδομάδες	8 άνδρες 59,3 ± 5,4 χρονών, 77,8 ± 12,9 kg	8 άνδρες 61,3 ± 5,0 χρονών, 76,1 ± 4,4 kg	RBC ↑, Hb ↑, Hct ~ στην ομάδα παρέμβασης, καμία μεταβολή στην ομάδα ελέγχου
Schega et al. 2016	90min Υ(1 ^η βδομάδα SpO2 90% & 85%, 2 ^η - 4 ^η βδομάδα SpO2 80%) & 30min εργομετρικό ποδήλατο σε νορμοξικές συνθήκες, για 4 εβδομάδες	90min νορμοξικού αέρα & 30min εργομετρικό ποδήλατο σε νορμοξικές συνθήκες, για 4 εβδομάδες	18 (10 άνδρες & 8 γυναίκες) 67,9±4,4 χρονών, 79,0±16,2 Kg, αποχώρησαν 2	18 (9 άνδρες & 9 γυναίκες) 66,4±3,3 χρονών, 78,2±11,8 Kg, αποχώρησε 1	Hb, RBC, Hct ↑ στην ομάδα παρέμβασης, Hb, RBC, Hct ↓ στην ομάδα ελέγχου
Serebrovska et al. 2022	4 κύκλοι (5min Υ & 3min Υπεροξία), 5 ημέρες την εβδομάδα για 3 εβδομάδες	Εισπνοή νορμοξικού αέρα	Υγιής ομάδα: 7 (2 άνδρες & 5 γυναίκες) 65±8,1 χρονών, ΔΜΣ 26,6±3,8 kg/m ² , ομάδα MCI: 6 γυναίκες	Υγιής ομάδα: 6 (1 άνδρας & 5 γυναίκες) 67,5±7 χρονών, ΔΜΣ 26,5±4,3 kg/m ² , ομάδα MCI: 8 (1 άνδρας & 7 γυναίκες)	Αβ ↓ στην ομάδα MCI, APP110 ↑ στις ομάδες παρέμβασης, TNFa & Cyt c~, HIF1a-As1 ↓ στις ομάδες παρέμβασης

			70,8±9,3 χρονών, ΔΜΣ 26,5±4,3 kg/m ²	65,4±6,2 χρονών, ΔΜΣ 26,8±5,1 kg/m ²	
Glazachev et al. 2017	5-7 κύκλοι (4-6min Υ & 3min Υπεροξία), 3 ημέρες την εβδομάδα για 5 εβδομάδες	Εισπνοή νορμοξικού αέρα	19 άτομα με ΣΝ (9 άνδρες & 10 γυναίκες) 63,2±10 χρονών, 70,1±12,5 Kg	27 άτομα με ΣΝ (9 άνδρες & 18 γυναίκες) 63,9±6,25 χρονών, 81,6±13,9 Kg	Hb ~, Γλυκόζη ↓, TC, LDL↓ μετά την ΔΥΥ και επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα 1 μήνα μετά
Bestavashvili et al. 2021	40-45 min ΔΥΥ (4-7 min Υ & 2-4 Υπεροξία), 5 ημέρες την εβδομάδα για 3 εβδομάδες	Εισπνοή νορμοξικού αέρα	33 υγιή άτομα (19 άνδρες & 14 γυναίκες) 61,5 ± 2,45 χρονών, ΔΜΣ 32,4 ± 1,25 kg/m ²	32 άτομα με ΜΣ (14 άνδρες & 18 γυναίκες) 60 ± 5 χρονών, ΔΜΣ 34,3 ± 2 kg/m ²	ανTC, TG & LDL ↓, HDL ~ στην ομάδα παρέμβασης
Muangritdech et al. 2020	8 κύκλοι (3min Υ & 3min N), 2 ημέρες την εβδομάδα για 6 εβδομάδες	Εισπνοή νορμοξικού αέρα	17 άτομα με υπέρταση (5 άνδρες & 12 γυναίκες) 50,8±5,4 χρονών, ΔΜΣ 26,7±2,6 kg/m ²	Ομάδα ΔΥ (Rest): 15 άτομα με υπέρταση (3 άνδρες & 12 γυναίκες) 46,7±6,9 χρονών, ΔΜΣ 26,5±2,3 kg/m ² , Ομάδα ΔΥ (Training): 15 άτομα με υπέρταση (3 άνδρες & 12 γυναίκες) 47,1±7 χρονών, ΔΜΣ 26,8±4,7 kg/m ²	↑NOx στις ομάδες παρέμβασης, ↑HIF-1α μετά την παρέμβαση, ↓MDA στις ομάδες ΔΥ και παρέμειναν χαμηλά οι τιμές έναν μήνα μετά

Υ: υποξία, Ν: νορμοξία, ΔΥ: διαλείπουσα υποξία, ΔΥΥ: διαλείπουσα υποξική-υπεροξική προπόνηση, ΔΥ (Rest): διαλείπουσα υποξία σε ηρεμία, ΔΥ (Training): διαλείπουσα υποξική προπόνηση και άσκηση, SpO₂: κορεσμός οξυγόνου στο αίμα, RBC: ερυθρά αιμοσφαίρια, Hb: αιμοσφαιρίνη, Hct: αιματοκρίτης, CK: κρεατινική κινάση, NOx: νιτρικά/νιτρώδη, HIF-1α: επαγόμενος παράγοντας υποξίας 1-άλφα, MDA: Μαλονδιαλδεΐδη, Αβ: β-αμυλοειδές, APP110: πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς 110, TNFα: παράγοντας νέκρωσης όγκου α, Cyt c: κυτοχρώμιο c, HIF1α-As1: κωδικοποιημένο RNA του HIF1α, TC: ολική χοληστερόλη, ανTC: μέσος όρος ολικής χοληστερίνης, LDL: χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας, HDL: χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας, TG: τριγλυκερίδια, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΜΣ: μεταβολικό σύνδρομο, ΜCI: ήπια γνωστική διαταραχή, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος.

Συζήτηση

Η παρούσα ανασκόπηση ανέδειξε ότι τόσο τα πρωτόκολλα οξείας όσο και τα προγράμματα διαλείπουσας υποξίας μεγαλύτερης διάρκειας επιφέρουν σημαντικές φυσιολογικές και βιοχημικές προσαρμογές στον ανθρώπινο οργανισμό, οι οποίες διαφοροποιούνται ανάλογα με τις συνθήκες του πρωτοκόλλου και τον πληθυσμό

που μελετήθηκε.

Στα πρωτόκολλα οξείας υποξίας, οι μελέτες των Törpel et al. (2019) και Wojan et al. (2023) κατέγραψαν σημαντική αύξηση της ερυθροποιητίνης μετά από μία συνεδρία διάρκειας 180 και 24 λεπτών αντίστοιχα, με τα επίπεδα να παραμένουν αυξημένα έως και αρκετές ώρες μετά το τέλος της παρέμβασης. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στους αιματολογικούς παράγοντες μετά από υποξική έκθεση 70-75 λεπτών στην έρευνα των Tobin et al. (2020), ενώ οι Ho et al. (2014) κατέγραψαν ορμονικές και μεταβολικές προσαρμογές (κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη, τεστοστερόνη, γαλακτικό οξύ) σε παρέμβαση η οποία συνδύαζε άσκηση υπό υποξικές ή νορμοξικές συνθήκες. Τέλος, στην μελέτη των Susta et al. (2020) δεν βρέθηκαν διαφοροποιήσεις σε δείκτες οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας μετά από 40-50 λεπτά ΔΥ. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η οξεία υποξία μπορεί να επιφέρει άμεσες αποκρίσεις, χωρίς σαφείς και σταθερές αιματολογικές ή οξειδοαναγωγικές προσαρμογές.

Αντίθετα, τα πρωτόκολλα διαλείπουσας υποξίας μεγαλύτερης διάρκειας φαίνεται να οδηγούν σε πιο σταθερές προσαρμογές. Στη μελέτη των Burtcher et al. (2004) καταγράφηκε αύξηση αιμοσφαιρίνης και ερυθρών αιμοσφαιρίων μετά από τρεις εβδομάδες πρόγραμμα ΔΥ, ενώ οι Schega et al. (2016) ανέφεραν αύξηση αιματολογικών δεικτών στην ομάδα που συνδύασε άσκηση με υποξία και μείωση των παραμέτρων στην ομάδα άσκησης. Αντίθετα, οι Glazachev et al. (2017) δεν ανέδειξαν αιματολογικές μεταβολές, αλλά παρατήρησαν μείωση γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων μετά από πέντε εβδομάδες προγράμματος διαλείπουσας υποξίας-υπεροξίας. Παράλληλα, οι μελέτες των Bestavashvili et al. (2021) και Serebrovska et al. (2022) ανέδειξαν θετικές επιδράσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ, καθώς και διαφοροποιήσεις σε δείκτες πρωτεϊνικής φύσεως (APP110, HIF-1a, β-αμυλοειδές) σε υγιή άτομα και σε άτομα με ήπια γνωστική διαταραχή. Τέλος, οι Muangritdech et al. (2020) αξιολόγησαν άτομα με υπέρταση και κατέγραψαν αύξηση του HIF-1a και των NOx και μείωση της μαλονδιαλδεϋδης (MDA) μετά από πρωτόκολλο IHNT διάρκειας 6 εβδομάδων.

Συνολικά, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα πρωτόκολλα οξείας υποξίας μπορούν να προκαλέσουν άμεσες φυσιολογικές αποκρίσεις, ενώ η διαλείπουσα υποξία πολλαπλών συνεδριών οδηγεί σε πιο σταθερές προσαρμογές. Εκτός από τη βελτίωση της επιβίωσης σε κυτταρική υποξία (Mayfield et al., 1994) η ΔΥ μπορεί να αυξήσει τη συνολική μη ειδική ανοσολογική απόκριση του οργανισμού (Rybnikova et al., 2022). Η ρύθμιση της προσαρμοστικής υποξικής απόκρισης σε κυτταρικό επίπεδο οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ενεργοποίηση υποξοευσταϊσθιτών μεταγραφικών παραγόντων, ιδιαίτερα του επαγόμενου παράγοντα από την υποξία (HIF-1), (Semenza, 2000). Έχουν εντοπιστεί περισσότερα από 100 γονίδια-στόχοι για τον HIF-1, τα οποία καλύπτουν την ερυθροποίηση, την αγγειογένεση, τους μεταφορείς γλυκόζης, καθώς και τον επιγενετικό μηχανισμό στα κύτταρα (Rodríguez et al., 2000; Rybnikova et al., 2022). Η ενεργοποίηση του HIF-1 επιτρέπει την έγκαιρη προσαρμοστική απόκριση σε επεισόδια οξείας υποξίας (Maxwell, 2001; Semenza & Wang, 1992). Οι ακριβείς μηχανισμοί της ΔΥ δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Τα δεδομένα εστιάζουν κυρίως στις μεταβολές της ΔΥ στους δείκτες ερυθροποίησης και επιτρέπουν το συμπέρασμα ότι η ΔΥ ενισχύει την αύξηση της παραγωγής της ερυθροποιητίνης (Kasperska & Zembron-Lacny, 2020). Κύριο ρόλο στις διαφορετικές προσαρμογές της οξείας και της χρόνιας ΔΥ διαδραματίζει η συχνότητα και η ποσότητα εφαρμογής της, με τα πρωτόκολλα διάρκειας 75-90 λεπτών να είναι αυτά που επιφέρουν άμεσες και πιο σταθερές μεταβολές (Navarrete-Opazo & Mitchell, 2014; Tobin et al., 2020; Törpel et al., 2019). Ωστόσο, παρά τα ενθαρρυντικά ευρήματα, οι πληθώρα των δεδομένων αφορούν πληθυσμούς με χρόνια μη μεταδιδόμενα νοσήματα και οι μεθοδολογίες των μελετών ποικίλουν όσον αφορά την χρήση υποξίας-νορμοξίας και υποξίας-υπεροξίας. Μελλοντικές μελέτες με τυποποιημένα πρωτόκολλα, μακροχρόνια παρακολούθηση και εφαρμογή σε υγιή πληθυσμό κρίνονται απαραίτητες, προκειμένου να καθοριστούν οι βέλτιστες στρατηγικές εφαρμογής της υποξίας σε όλους τους πληθυσμούς.

Σημασία για την Ποιότητα Ζωής

Η έρευνα για τη συμβολή της διαλείπουσας υποξίας στην μεταβολή και βελτίωση των βιοχημικών και αιματολογικών δεικτών ολοένα και αυξάνεται. Ωστόσο, η επίδραση της διαλείπουσας υποξίας στην ποιότητα ζωής εξαρτάται σημαντικά από παραμέτρους όπως η διάρκεια, η συχνότητα και η ένταση των υποξικών επεισοδίων. Η ΔΥ πολλαπλών συνεδριών φαίνεται πως μπορεί να αυξήσει την αιμοσφαιρίνη και να βελτιώσει το λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ η οξεία επίδραση της ΔΥ επιφέρει ορμονικές και μεταβολικές προσαρμογές στα επίπεδα παραμέτρων όπως η κορτιζόλη, η τεστοστερόνη και το γαλακτικό οξύ. Συνολικά, η διαλείπουσα υποξία εμφανίζεται δυννητικά ως μη φαρμακευτική παρέμβαση για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, με θετικές επιδράσεις στην βιοχημική, αιματολογική και μεταβολική λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού σε υγιείς και κλινικούς πληθυσμούς.

Βιβλιογραφία

- Burtscher, J., Citherlet, T., Camacho-Cardenosa, A., Camacho-Cardenosa, M., Raberin, A., Krumm, B., Hohenauer, E., Egg, M., Lichtblau, M., Müller, J., Rybnikova, E. A., Gatterer, H., Debevec, T., Baillieux, S., Manferdelli, G., Behrendt, T., Schega, L., Ehrenreich, H., Millet, G. P., ... Mallet, R. T. (2024). Mechanisms underlying the health benefits of intermittent hypoxia conditioning. *The Journal of Physiology*, 602(21), 5757–5783. <https://doi.org/10.1113/JP285230>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.07.021>
- Glazachev, O., Kopylov, P., Susta, D., Dudnik, E., & Zagaynaya, E. (2017). Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: A controlled study. *Clinical Cardiology*, 40(6), 370–376. <https://doi.org/10.1002/clc.22670>
- Kasperska, A., & Zembron-Lacny, A. (2020). The effect of intermittent hypoxic exposure on erythropoietic response and hematological variables in elite athletes. *Physiological Research*, 283–290. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934316>
- Mackenzie, R., Maxwell, N., Castle, P., Elliott, B., Brickley, G., & Watt, P. (2012). Intermittent Exercise with and without Hypoxia Improves Insulin Sensitivity in Individuals with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(4), E546–E555. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2829>
- Maxwell, P. (2001). Activation of the HIF pathway in cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*, 11(3), 293–299. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(00\)00193-3](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(00)00193-3)
- Mayfield, K. P., Hong, E. J., Carney, K. M., & D'Alecy, L. G. (1994). Potential adaptations to acute hypoxia: Hct, stress proteins, and set point for temperature regulation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 266(5), R1615–R1622. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.266.5.R1615>
- Navarrete-Opazo, A., & Mitchell, G. S. (2014). Therapeutic potential of intermittent hypoxia: A matter of dose. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 307(10), R1181–R1197. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00208.2014>
- Rodríguez, F. A., Ventura, J. L., Casas, M., Casas, H., Pagés, T., Rama, R., Ricart, A., Palacios, L., & Viscor, G. (2000). Erythropoietin acute reaction and haematological adaptations to short, intermittent hypobaric hypoxia. *European Journal of Applied Physiology*, 82(3), 170–177. <https://doi.org/10.1007/s004210050669>
- Rybnikova, E. A., Nalivaeva, N. N., Zenko, M. Y., & Baranova, K. A. (2022). Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 941740. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.941740>
- Schega, L., Peter, B., Brigadski, T., Leßmann, V., Isermann, B., Hamacher, D., & Törpel, A. (2016). Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 19(11), 941–945. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2016.02.012>
- Semenza, G. L. (2000). HIF-1: Mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 88(4), 1474–1480. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.4.1474>

- Semenza, G. L., & Wang, G. L. (1992). A Nuclear Factor Induced by Hypoxia via De Novo Protein Synthesis Binds to the Human Erythropoietin Gene Enhancer at a Site Required for Transcriptional Activation. *MOL. CELL. BIOL.*, 12.
- Serebrovska, T. V., Grib, O. N., Portnichenko, V. I., Serebrovska, Z. O., Egorov, E., & Shatylo, V. B. (2019). Intermittent Hypoxia/Hyperoxia Versus Intermittent Hypoxia/Normoxia: Comparative Study in Prediabetes. *High Altitude Medicine & Biology*, 20(4), 383–391. <https://doi.org/10.1089/ham.2019.0053>
- Serebrovska, Z. O., Xi, L., Tumanovska, L. V., Shysh, A. M., Goncharov, S. V., Khetsuriani, M., Kozak, T. O., Pashevin, D. A., Dosenko, V. E., Virko, S. V., Kholin, V. A., Grib, O. N., Utko, N. A., Egorov, E., Polischuk, A. O., & Serebrovska, T. V. (2022). Response of Circulating Inflammatory Markers to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training in Healthy Elderly People and Patients with Mild Cognitive Impairment. *Life*, 12(3), 432. <https://doi.org/10.3390/life12030432>
- Serebrovskaya, T. V., & Xi, L. (2016). Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Experimental Biology and Medicine*, 241(15), 1708–1723. <https://doi.org/10.1177/1535370216657614>
- Susta, D., Glazachev, O. S., Zapara, M. A., Dudnik, E. N., & Samartseva, V. G. (2020). Redox Homeostasis in Humans Exposed to Intermittent Hypoxia-Normoxia and to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia. *High Altitude Medicine & Biology*, 21(1), 45–51. <https://doi.org/10.1089/ham.2019.0059>
- Tobin, B., Costalat, G., & Renshaw, G. M. C. (2020). Intermittent not continuous hypoxia provoked haematological adaptations in healthy seniors: Hypoxic pattern may hold the key. *European Journal of Applied Physiology*, 120(3), 707–718. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04310-y>
- Törpel, A., Peter, B., Hamacher, D., & Schega, L. (2019). Dose-response relationship of intermittent normobaric hypoxia to stimulate erythropoietin in the context of health promotion in young and old people. *European Journal of Applied Physiology*, 119(5), 1065–1074. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04096-8>
- Xi, L., & Serebrovskaya, T. V. (Eds). (2012). *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*. Springer London. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2906-6>