



ARTÍCULOS ORIGINALES

COMPORTAMIENTO DE LAS ENZIMAS MUSCULARES SÉRICAS ASOCIADO AL ASCENSO DE 3428 M.S.N.M. EN BICICLETA

BEHAVIOR OF SERUM MUSCULAR ENZYMES ASSOCIATED WITH UPHILL CYCLING OF 3428 M.A.S.L.

*Dr. Nataniel Claros, **Dr. Jorge Torres, ***Dra. Pilar Navia, ***Dra. Liliana Rojas, ***Dr. Sergio Espinoza, *Dr. Ramiro Pinilla,

RECIBIDO: 06/03/2013

ACEPTADO: 03/04/2013

RESUMEN

Objetivo: Determinar el comportamiento de la Creatinfosfoquinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (LDH) luego de un ascenso en bicicleta de 3428 mts. en 63 kilómetros.

Diseño: Ensayo de Campo.

Población: Ciclistas mayores de 18 años, sin exclusión de género, que ascienden de Yolosa (1229 mts. s.n.m.) hasta la cumbre (4657 mts. s.n.m.). quienes fueron sometidos a mediciones antropométricas, dosificación de glucemia, Hto y Hb, oximetría, CPK y LDH antes y después del ascenso como marcadores de fatiga muscular.

Sede: Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud La Paz – Bolivia. Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo (IINSAD).

Estimación del tamaño de la muestra: No atingente

Resultados: Los 43 sujetos presentaban un promedio de edad de 42 años, con un género masculino de 37 (86%). El promedio de talla es de 171 cm. y IMC de 23,200 para un porcentaje de grasa corporal promedio de 16. En relación a la procedencia 29 sujetos eran de La Paz (67,4%). Fueron clasificados en categorías según la edad y el nivel de entrenamiento de la manera siguiente: Categoría A 11 sujetos (25,6%), categoría B 7 sujetos (16,3%), categoría C 14 sujetos (32,5%), categoría D 7 sujetos (16,3%) y 4 de categoría Elite (9,3%). Los promedios de FC basal y de llegada fueron 66 y 90 latidos respectivamente. La saturación de oxígeno basal y de llegada con unos promedios de 96% y 85% respectivamente. Los promedios de los valores séricos de las enzimas musculares fueron: lactato deshidrogenasa (LDH) basal 146 mg/dl comparado con 223 mg/dl de llegada y creatinfosfoquinasa (CPK) basal 187 mg/dl y 392 mg/dl de llegada. Todas las variables con un valor de $p=0,001$.

Conclusión: La elevación de los valores séricos de enzimas de fatiga muscular en un grupo de ciclistas amateurs con entrenamiento permanente posterior al ascenso en bicicleta, parece tener relación inversamente proporcional con el entrenamiento. No se registro ningún evento negativo por el que este trabajo apoya el hecho de realizar deporte a gran altura.

* Servicio de Cirugía, Hospital Obrero N° 1 de La Paz, Bolivia. Los Huanca

** Servicio de Anestesiología, Hospital Luis Uria de la Oliva CNS La Paz. Los Huanca

*** Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo (IINSAD)

Responsable: Dr. Nataniel Claros. E-Mail: nclaros@gmail.com

ABSTRACT

Objectives: To determinate the behavior of creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LH) after uphill cycling of 3428 meters in 63 kilometers.

Design: Field test

Population: Ciclists of 18 years of age or older, without gender exclusion, that ascent from Yolosa (1229 m.a.s.l) to the summit, La Cumbre (4657m.a.s.l). who underwent to anthropometric measurement, blood glucose, haematocrit, hemoglobin test, oximetry and serum CK and LH test as markers of muscle fatigue before and after uphill cycling.

Venue: Hospital Obrero No. 1, Caja Nacional de Salud La Paz - Bolivia. Research Institute of Health and Development (IINSAD).

Estimated size of the sample: Not outstanding

Results: 43 subjects were studied, with an average age of 42 years, corresponding to 37 (86%) males. The average height was of 171 cm and average BMI of 23.200 for an average body fat of 16%. In relation to provenance, 29 subjects were from La Paz, Bolivia (67,4%). Competitors were classified by age and training level on the following categories: A: 11 subjects (25,6%), B: 7 subjects (16,3%), C: 14 subjects (32,5%), D: 7 subjects (16,3%) and Elite: 4 subjects (9,3%). Average heart rate before and after the ascent was of 66 and 90 beats per minute respectively. Oximetry revealed a basal O₂ saturation of 96% and 85% after arrival. The average for serum muscle enzymes were: Basal LDH: 146 mg/dl, arrival LDH: 223 mg/dL, basal CK: 187 mg/dl and arrival CK: 392 mg/dL. All studied variables had a P value of 0,001.

Conclusion: The increasing values of serum muscle enzymes to measure muscle fatigue in an amateur group of cyclists with consistent training after uphill cycling seem to have an inverse relationship with training. No negative event was observed, by which this work supports the practice of sports at high altitude.

INTRODUCCIÓN

La carrera ciclista conocida como “Ascenso al cielo por el camino de la muerte”, organizado anualmente por el grupo de ciclistas Los Huanca ya es épica dentro del calendario anual boliviano no solo debido a las características peculiares que tiene, sino por que es un reto contra uno mismo y cada vez cuenta con un número mayor de inscritos internacionales.

La característica peculiar de esta carrera es que en una distancia tan corta como 62.15 km se consigue un ascenso continuo de 3428 metros, partiendo en la localidad de Yolosa ubicada a 1229 mts. s.n.m. hasta La Cumbre a 4657 mts. s.n.m., atravesando un escenario tropical para llegar a la cima de un nevado. Grafico 1

Este es el segundo trabajo del grupo conocido como los Huanca, un grupo de

ciclistas amateurs que hacen de su hábito un acto de caridad. Generalmente las inscripciones a la carrera son entregadas a obras benéficas, por ejemplo a la salud de los niños (damas voluntarias del hospital del Niño de La Paz) y actualmente aportan también a la producción científica que emana de sus eventos, para dar de esta manera, argumentos a la pelea sobre que el hacer ejercicio a grandes altitudes no es un mito, sino un hecho perfectamente posible.

La contracción muscular determina un acortamiento del musculo estriado y este proceso intrínseco compromete células cilíndricas multinucleares llamadas fibras musculares o miofibrillas, compuestas por un número de miofilamentos. Cada fibra contiene la unidad contráctil necesaria para desarrollar fuerza (sarcómeros), y los organelos necesarios para asegurar la respiración celular (mitocondria).

Cada sarcómero está integrado por filamentos gruesos de miosina y filamentos delgados compuestos por la agrupación de monómeros de actina, que al unirse temporalmente producen acortamiento del sarcómero por ende la contracción muscular.

Funcionalmente existen dos tipos de fibras musculares esqueléticas, las fibras musculares tipo I, rojas o de contracción lenta y las fibras musculares tipo II, blancas o de contracción rápida. La diferencia entre estos dos tipos de fibras es fundamentalmente metabólica, ya que las de tipo I son oxidativas y las de tipo II son glucolíticas.

En relación a la energía, los sustratos bioenergéticos dependen del tipo, la intensidad y la duración del ejercicio. El sistema oxidativo aeróbico es utilizado para actividades de mayor duración, de una intensidad baja a moderada. El sistema anaeróbico glucolítico es utilizado para actividades de corta a moderada duración de mayor intensidad, y el sistema del fosfato de alta energía es utilizada para actividades de corta duración y de gran intensidad. La eficiencia y la efectividad de estas vías pueden mejorar a través de la actividad física y el entrenamiento. Esta actividad (contracción) determina una elevación de sustancias musculares séricas que pueden ser identificadas.^{1,2}

El objetivo general de este trabajo es determinar el comportamiento de la Creatinfosfoquinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (LDH) luego de un ascenso en bicicleta de 3428 mts. en 63 kilómetros.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Ensayo de Campo.

Población: Sujetos mayores de 18 años, sin exclusión de género, divididos en 5 categoría de acuerdo a la edad, que ascienden 3428 metros desde Yolosa (1229 mts. s.n.m.) hasta La Cumbre (4657 mts. s.n.m.). quienes fueron sometidos a dosificación de lactatodeshidrogenasa (LDH) y creatinfosfoquinasa (CPK) séricas como

marcadores de fatiga muscular, además de parámetros biodemográficos, antes y después del ascenso.

Las categorías son:

Categoría A: sujetos comprendidos entre 18 a 34 años de edad

Categoría B: Sujetos entre 35 a 44 años de edad

Categoría C: Sujetos comprendidos entre 45 a 54 años

Categoría D: Sujetos comprendidos entre 55 a 65 años

Categoría Elite: Sujetos que normalmente compiten en carreras de la asociación o federación, independiente de la edad.

Criterios de Inclusión: Todos los sujetos que voluntariamente y después de una explicación detallada decidan participar en este estudio.

Criterios de Exclusión: No atingente.

Estimación del tamaño de la muestra: No atingente

Recolección de datos: Todos los sujetos considerados para el estudio fueron tabulados en una base de datos creada especialmente para el efecto en SPSS 20 en español y sus datos incluidos, registrándose las variables biodemográficas, Hto y Hb, Glucemia, oximetría, para posterior análisis.

Plan de análisis: Se realizó un análisis exploratorio de los datos; se aplicará estadística descriptiva, con cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión (promedios y desviación estándar (DE), y valores extremos). También se calculara valor de p.

RESULTADOS

Se inscribieron voluntariamente 43 sujetos con un promedio de edad de 42 años (DE±10,381; rango de 19 a 63 años), conformados mayoritariamente por el género masculino 37 (86%). La antropometría muestra un promedio de talla de 171 cm. (DE±8,481) y un peso de 68 kg. (DE±8,141), lo que determina un promedio de IMC de 23,200 (DE±1,950). El porcentaje de grasa corporal promedio fue de 16 (DE±4,126). Cuadro N° 1

Cuadro N° 1
Parámetros biodemográficos

VARIABLE	RESULTADO
EDAD (años)	42 (DE±10,381)
GENERO	
Masculino	37 (86%)
Femenino	6 (14%)
TALLA (cm)	171 (DE±8,481)
PESO (kg)	68 (DE±8,142)
IMC (kg/m ²)	23,200 (DE±1,950)

La distribución por lugar de vivienda fue de La Paz 29 sujetos (67,4%), Cochabamba 10 (23,3%), 3 sujetos de Santa Cruz (7,0%) y un sujeto de Panamá (2,3%). Cuadro N° 2

Cuadro N° 2
Lugar de procedencia

PROCEDENCIA	NUMERO	%
La Paz	29	67,4
Cochabamba	10	23,3
Santa Cruz	3	7
Panama	1	2,3
TOTAL	43	100

Todos los competidores incluidos fueron divididos en categorías por la edad a la que corresponden y una categoría Elite que corresponde a los ciclistas más competitivos independiente de la edad, quedando conformado de la siguiente manera: Categoría A 11 sujetos (25,6%), categoría B 7 sujetos (16,3%), categoría C 14 sujetos (32,5%), categoría D 7 sujetos (16,3%) y 4 de categoría Elite (9,3%). Cuadro N° 3

Cuadro N° 3
Distribucion por categorías

CATEGORIA	NUMERO	%
Categoría A	11	25,6
Categoría B	7	16,3
Categoría C	14	32,5
Categoría D	7	16,3
C. Elite	4	9,3
TOTAL	43	100

La frecuencia cardiaca basal (FC basal) tienen un promedio de 66 latidos por minuto (DE±11,196) comparado con la FC

llegada que es de 90 latidos por minuto (DE±14,703) con un valor de $p=0,001$.

La saturación de oxígeno basal y de llegada con unos promedios de 96% (DE±1,505) y 85% (DE±7,121) respectivamente con un valor de $p=0,001$.

La glucemia basal (no en ayunas, sino la de partida) y la de llegada muestra unos promedios de 83 mg/dl (DE±16,724) y 93 mg/dl (DE±25,565) respectivamente, con un valor de $p=0,001$.

En relación a las enzimas séricas musculares, la lactato deshidrogenasa (LDH) basal en promedio fue de 146 mg/dl (DE±45,889) comparado con 223 mg/dl (DE±79,922) de llegada, mientras que los valores de creatinfosfoquinasa (CPK) basal y de llegada promedios fueron de 187 mg/dl (DE±129,022) y 392 mg/dl (DE±160,932), respectivamente; ambas con un valor de $p=0,001$. Cuadro N° 4

Cuando se analizan los promedios de los grupos en relación a las dos enzimas de fatiga muscular, la LDH basal de todos los grupos es similar excepto la del grupo élite que es prácticamente la mitad, pero los valores de llegada son similares en todos los grupos. En relación a la CPK, los valores basales fueron mucho mas bajos en las categoría C y D y los valores de llegada fueron similares en las categorías A, C y Elite. Cuadro N° 5

Asumiendo que los competidores del grupo ELITE tienen un entrenamiento superior a los ciclistas amateurs, las elevaciones en este grupo de ambas enzimas fueron poco significativas en relación a las otras categorías. Figura N° 1

DISCUSIÓN

La capacidad de realizar un trabajo muscular depende de la disposición de energía, otorgada mediante la hidrólisis de ATP y fosforilación de las proteínas contráctiles. La existencia constante del ATP que se consume rápidamente depende de su permanente producción por la recombinación de ADP y fosfatos (re síntesis de ATP).¹

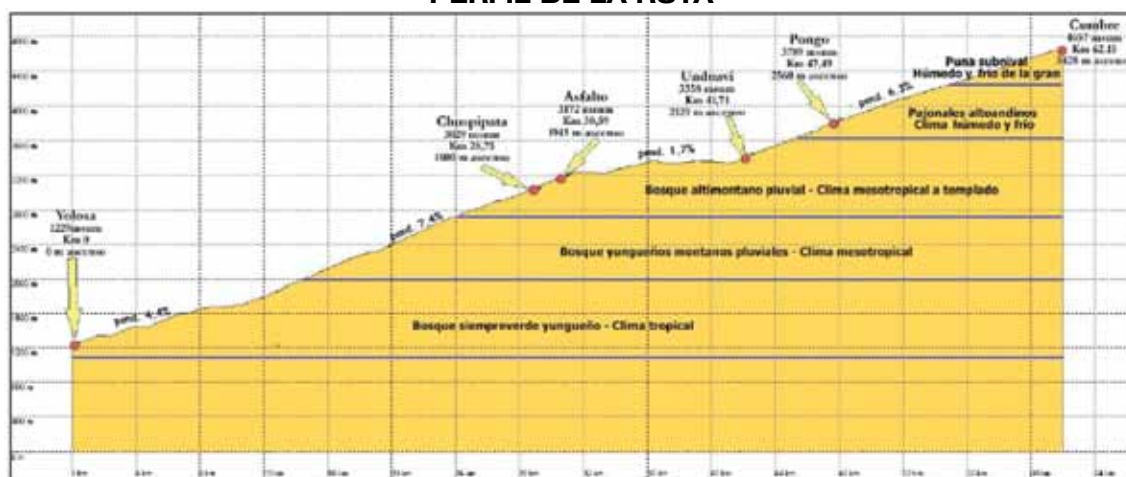
Cuadro N° 4
Variables medidas pre y postcompetitivas y significancia estadística comparativa

VARIABLE	RESULTADO	VALOR DE P
% GRASA CORPORAL	16 (DE±4,126)	
FC BASAL (l x min)	66 (DE±11,196)	
FC LLEGADA (l x min)	90 (DE±14,703)	0,001
Sat O2 BASAL (%)	96 (DE±1,505)	
Sat O2 LLEGADA (%)	85 (DE±7,121)	0,001
GLU BASAL mg/dl)	83 (DE±16,724)	
GLU LLEGADA mg/dl)	93 (DE±25,565)	0,001
LDH BASAL (mg/dl)	146 (DE±45,889)	
LDH LLEGADA (mg/dl)	223 (DE±79,922)	0,001
CPK BASAL (mg?dl)	187 (DE±129,022)	
CPK LLEGADA (mg?dl)	392 (DE±160,932)	0,001

Cuadro N° 5
Promedios de ldh y cpk antes y después de la competencia por categorías

	LDH Basal (mg/dl)	LDH Llegada (mg/dl)	CPK Basal (mg/dl)	CPK Llegada (mg/dl)
Categoría A	152 (DE±31,006)	206 (DE±56,667)	286 (DE±157,123)	323 (DE±68,119)
Categoría B	153 (DE±49,013)	286 (DE±86,780)	224 (DE±136,229)	518 (DE±88,828)
Categoría C	158 (DE±49,666)	223 (DE±41,300)	144 (DE±76,536)	346 (DE±177,996)
Categoría D	135 (DE±24,055)	274 (DE±114,143)	116 (DE±111,722)	547 (DE±191,567)
Categoría ELITE	73 (DE±23,411)	266 (DE±113,135)	258 (DE±127,639)	366 (DE±156,552)

FIGURA N° 1
PERFIL DE LA RUTA



Dependiendo de la duración e intensidad del ejercicio, se activa una vía metabólica específica, así por ejemplo, las pruebas de corta duración e intensidad elevada (ej.

carrera de 100 m, levantamiento de pesas) necesitan un aporte de energía rápido e inmediato suministrada por los fosfatos de energía elevada ATP y creatina fosfato (CrP) casi

exclusivamente. Si la duración del ejercicio aumenta con una intensidad moderada (ej. carrera de 1500 mts.) se requiere una transferencia de energía rápida que supere a la que aportan los fosfágenos, de esta forma se activa la síntesis de ATP a partir de la glucólisis anaeróbica, con la producción consecuente de lactato. Esta liberación de energía es rápida y no necesita oxígeno, sin embargo la producción de ATP es relativamente pequeña. Por este motivo en los ejercicios prolongados (ej. ciclismo, carreras de resistencia, etc.) se requiere reacciones metabólicas aeróbicas que proporcionen una cantidad mayor de energía, que se consigue por la degradación de carbohidratos, lípidos y proteínas.

La activación de las distintas vías metabólicas está en estrecha relación con la demanda y aporte de oxígeno. Cuando existe un déficit de oxígeno (diferencia cuantitativa entre el oxígeno total consumido durante el ejercicio y la cantidad que debería ser consumida si se alcanzara un metabolismo aeróbico estable tras comenzar el ejercicio) se activan las vías anaeróbicas y de esta manera el déficit de oxígeno se traduce metabólicamente en la cantidad de energía producida a partir de los fosfágenos intramusculares almacenados más la energía que proporcionan las reacciones glucolíticas rápidas.^{1,2}

Estas vías no son mutuamente excluyentes, sino que son un paso de transición entre cada una y con solapamiento entre una y otra fuente de transferencia energética.²

El uso de la altura como forma de entrenamiento para mejorar la resistencia en deportista ha sido ampliamente investigado en las últimas décadas³. Así se ha descrito varias modalidades de entrenamiento en altitud e hipoxia, “live low – train high” o “vivir bajo – entrenar alto” desarrollado para proveer el mejor compromiso entre la aclimatización hipóxica y el entrenamiento de gran

intensidad frente a un $V_{O_2 \max}$ reducido.³⁻⁵ A pesar de que no existen diferencias notables en la composición del tipo de fibras musculares en relación a quienes viven a nivel del mar y tienen una actividad similar⁶, el aprovechamiento de la altura se resume en las múltiples modificaciones tanto metabólicas como morfológicas en el proceso de adaptación a la hipoxia, como ser radio de capilar – fibra muscular, el volumen mitocondrial y la actividad enzimática que se diferencian a nivel del mar.⁷

El grado de capilaridad está regulado en función a la demanda de O_2 independientemente de la composición del tipo de fibra esquelética. En el músculo entrenado se observa una mayor capilarización, observando un mayor número de capilares alrededor de una fibra muscular, directamente proporcional a las diferencias en el $V_{O_2 \max}$ dependiente del nivel de entrenamiento⁷.

Diversos estudios⁷⁻⁹ han mostrado que en la hipoxia aguda se evidencia una pérdida de masa muscular incluso cuando se provee una condición nutricional óptima y entrenamiento físico. De esta forma aumenta el número promedio de capilares por unidad de área muscular y esto se traduce en una mayor difusión de oxígeno para un volumen muscular menor.⁹⁻¹¹

Sin embargo puede existir un crecimiento capilar en situaciones de hipoxia, ya que se estimula la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que actúa como un factor protector antiapoptótico, manteniendo el número de capilares existentes durante los largos periodos de exposición hipóxica. Este se estimula a partir del Factor Inducible de Hipoxia (HIF-1 α) y procesos inflamatorios del músculo estriado.¹²

La mitocondria, al ser el organelo relacionado con la respiración de la fibra muscular y la síntesis de energía, ha sido el órgano blanco en el estudio de situaciones de hipoxia y entrenamiento. Si bien está descrito que en la hipoxia y sin entrenamiento existe una

disminución en la capacidad oxidativa muscular traducida en la disminución de varias enzimas mitocondriales y una disminución en la densidad mitocondrial que puede llegar a un 30%⁸ por autofagia mitocondrial (mitofagia)^{10,13,14}, cuando se entrena en altura se produce un aumento en el volumen mitocondrial por el volumen de fibra dentro de un amplio rango de la capacidad aeróbica del músculo esquelético^{5,15}. Además en la altura aumenta la capacidad de tampón muscular⁹.

Un control respiratorio más efectivo obtenido por un contenido mitocondrial mayor después del entrenamiento puede ser un mecanismo posible por el cual las mitocondrias contribuyen a un $V_{O_{2max}}$ aumentado después del entrenamiento, independiente de la disponibilidad de O_2 ^{7,16}.

En relación a los sustratos que utiliza la mitocondria para la producción de energía se ha visto una diferencia significativa entre los residentes nivel del mar quienes tienen un contenido intracelular de lípidos mayor y que incrementa con el entrenamiento, al contrario en atletas de gran altitud se ha observado que la activación del metabolismo muscular, depende en mayor proporción de carbohidratos como sustrato energético^{10,17}.

Por otra parte, definimos a la fatiga, como una reducción inducida por el ejercicio en la fuerza voluntaria máxima producida con los músculos del aparato locomotor y la consecuente limitación en el rendimiento del ejercicio. Los efectos de la fatiga producen respuestas cardiorespiratorias, alteran el rendimiento deportivo y producen la acumulación de varios metabolitos, como ser del ácido láctico¹⁸. De esta manera, ya que el músculo estriado utiliza distintas vías metabólicas, genera una variedad de enzimas musculares que traducen los fenómenos metabólicos que pueden estar relacionados con la fatiga muscular.

De esta manera la Creatinfosfoquinasa (CPK) y la Lactato deshidrogenasa (LDH) dan una indicación del grado de adaptación metabólica al entrenamiento físico a nivel muscular. Ambas enzimas están involucradas en el metabolismo muscular y sus valores séricos son normalmente muy bajos, pero se incrementan posterior al ejercicio intenso y en patologías musculares^{19,20}.

La elevación de la CPK es probablemente proporcional a la duración e intensidad de la contracción, y está relacionada con la severidad de la "macurca" muscular²¹. En relación a la exposición a grandes alturas y entrenamiento se ha observado que escaladores expertos presentan concentraciones elevadas de fosfatos inorgánicos intracelulares y poseen una concentración menor de CK después de la recuperación completa del ejercicio en hipoxia, es decir que la CK tiene un pico de elevación menor que en personas no entrenadas expuestas a hipoxia¹¹.

En relación a las concentraciones séricas de lactato, la detección del umbral de lactato se ha destacado como un método superior para la identificación de intensidades apropiadas de ejercicio y sirve como herramienta para predecir el rendimiento de resistencia en programas de entrenamiento, común en ciclistas¹⁸. Sin embargo, en relación a la producción de lactato y la LDH en situaciones de hipoxia, se observa que los nativos de altura no tienen diferencias fundamentales durante el ejercicio comparados con habitantes de tierras a nivel del mar aclimatizados²².

CONCLUSIÓN

La elevación de los valores de enzimas de fatiga muscular en un grupo de ciclistas amateurs con entrenamiento permanente, parece tener relación inversamente proporcional con el entrenamiento. No se registro ningun evento negativo por el que este trabajo apoya el hecho de realizar deporte a gran altura.

REFERENCIAS

1. Wells GD, Selvadurai H, Tein I. Bioenergetic provision of energy for muscular activity. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2009;10(3):83-90.
2. Mcardle WD, Katch FI, Katch VL. *Transferencia energética durante el ejercicio en el ser humano. Fundamentos de fisiología del ejercicio*. 2nd ed. McGraw-Hill; 2004. p. 128 - 146.
3. Saunders PU, Pyne DB, Gore CJ. Endurance training at altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2009;10(2):135-48.
4. Vogt M, Hoppeler H. Is hypoxia training good for muscles and exercise performance? *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010;52(6):525-33.
5. Schmutz S, Däpp C, Wittwer M, Durieux A-C, Mueller M, Weinstein F, et al. A hypoxia complement differentiates the muscle response to endurance exercise. *Experimental Physiology*. 2010 Jun;95(6):723-35.
6. Desplanches D, Hoppeler H, Tüscher L, Mayet MH, Spielvogel H, Ferretti G, et al. Muscle tissue adaptations of high-altitude natives to training in chronic hypoxia or acute normoxia. *Journal of Applied Physiology*. 1996;81(5):1946-51.
7. Hepple RT. Skeletal muscle : microcirculatory adaptation to metabolic demand. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2000;32(1):117-23.
8. Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *Journal of Experimental Biology*. 2001;204(Pt 18):3133-9.
9. Mizuno M, Savard GK, Areskog N-H, Lundby C, Saltin B. Skeletal muscle adaptations to prolonged exposure to extreme altitude: a role of physical activity? *High Altitude Medicine & Biology*. 2008 Jan;9(4):311-7.
10. Flueck M. Plasticity of the muscle proteome to exercise at altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2010;10(2):183-93.
11. Edwards LM, Murray AJ, Tyler DJ, Kemp GJ, Holloway CJ, Robbins P a, et al. The effect of high-altitude on human skeletal muscle energetics: P-MRS results from the Caudwell Xtreme Everest expedition. *PLoS one*. 2010;5(5):e10681.
12. Breen E, Tang K, Olfert M, Knapp A, Wagner P. Skeletal muscle capillarity during hypoxia: VEGF and its activation. *High Altitude Medicine & Biology*. 2008;9(2):158-66.
13. Levett DZ, Radford EJ, Menassa D a, Graber EF, Morash AJ, Hoppeler H, et al. Acclimatization of skeletal muscle mitochondria to high-altitude hypoxia during an ascent of Everest. *The FASEB journal*. 2012;26(4):1431-41.
14. Cerretelli P, Gelfi C. Energy metabolism in hypoxia: reinterpreting some features of muscle physiology on molecular grounds. *European Journal of Applied Physiology*. 2011;111(3):421-32.
15. Hoppeler H, Kayar S. Capillarity and oxidative capacity of muscles. *NIPS*. 1998;3:113 - 116.
16. Hogan M, Arthur P, Bebout D, Hochachka P, Wagner P. Role of O₂ in regulating tissue respiration in dog muscle working in situ. *Journal of Applied Physiology*. 1992;73:728-36.
17. Hochachka PW., Buck LT., Doll CJ. LS. Unifying theory of hypoxia tolerance: Molecular/Metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1996;93:9493-8.
18. Córdova Martínez A, Sainz J, Cuervas-Mons M, Tur J a., Pons A. Fatigue level after maximal exercise test (laboratory and road) in cyclists. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2010;5(3):358-69.
19. Garry J, McShane J. Postcompetition elevation Football, of muscle enzyme levels in professional players. *MedGenMed*. 2000;2:E4.
20. Hood D, Van Lente F, Estes M. Serum enzyme alteration in chronic muscle disease. A biopsy-based diagnostic assessment. *Am J Clin Pathol*. 1991;95:402 - 407.
21. Brancaccio P, Limongelli FM, Maffulli N. Monitoring of serum enzymes in sport. *British journal of sports medicine*. 2006;40(2):96-7.
22. Kayser B, Favier R, Ferretti G, Desplanches D, Spielvogel H, Koubi H, et al. Lactate and epinephrine during exercise in altitude natives. *Journal of Applied Physiology*. 1996;81(6):2488-94.