



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia e Diagnostica per
Immagini in ambito Cardiovascolare, Renale e dello Sport**

XXII Ciclo

Coordinatore: prof. G. Cerasola

**Valutazione dell'assetto emoreologico in condizioni basali e
dopo prova da sforzo cardio-polmonare in atleti che
praticano attività sportiva con diverso impegno energetico**

Dott.ssa Gabriella Amodeo

Tutor: Prof. G. Caimi

VISCOSITÀ EMATICA: FISIOPATOLOGIA

Lo scorrimento del sangue all'interno dei vasi è influenzato, oltre che dalla velocità ematica e dalla geometria del vaso, dalla viscosità ematica, definibile come la resistenza che il sangue oppone al suo scorrimento (1-8).

In generale il coefficiente di viscosità di un fluido esprime il rapporto tra forza applicata per unità di area e relativo gradiente di velocità. Questo gradiente di velocità è chiamato shear rate ed è espresso in s^{-1} . La forza per unità di area che produce lo shear rate è chiamata shear stress e viene espressa in $dyne/cm^2$. La viscosità corrisponde al rapporto esistente tra shear stress e shear rate. I fluidi in cui tale rapporto è costante sono indicati come newtoniani; nei fluidi non newtoniani come il sangue tale rapporto varia soprattutto al variare della velocità di scorrimento e delle caratteristiche anatomico-funzionali dell'albero circolatorio. Il sangue è un fluido inomogeneo che scorre in vasi con differente elasticità spinto ad intermittenza da una pressione variabile. La viscosità consente variazioni di flusso con minime oscillazioni di pressione. Il sangue a differenza dei fluidi newtoniani possiede anche uno yield stress, cioè una forza minima necessaria per mettere in moto la colonna liquida. Ciò risulta particolarmente importante nei distretti dove il sangue a volte si arresta e si deve vincere lo yield stress affinché esso possa di nuovo fluire.

La viscosità ematica è un parametro complesso, cui contribuiscono il numero e le caratteristiche (deformabilità, aggregabilità) delle cellule circolanti oltre che la concentrazione e le caratteristiche delle componenti plasmatiche.

Le determinanti emoreologiche sono: massa cellulare, viscosità del plasma, deformabilità e aggregabilità eritrocitaria. Fattori responsabili della deformabilità

eritrocitaria sono il rapporto superficie/volume, la fluidità del contenuto intracellulare e la visco-elasticità di membrana. L'aggregabilità dipende dall'interazione tra proteine plasmatiche ed emazie ed è influenzata dalle caratteristiche delle proteine plasmatiche (concentrazione, dimensione, densità), dalle cariche della superficie eritrocitaria, dal coefficiente dielettrico plasmatico e dalle proprietà dinamiche della membrana eritrocitaria.

L'ematocrito è il principale determinante della viscosità ematica; esso non è costante nell'albero vascolare ma diminuisce linearmente per raggiungere un valore minimo nei capillari, che hanno calibro compreso tra 5 e 7 μm . In questi vasi un aumento della componente cellulare del sangue incrementa la viscosità solo del 30%, mentre nei vasi di conduttanza l'aumento corrispondente è del 220%. Questo particolare effetto è spiegato dalla tendenza dei globuli rossi ad allinearsi in fila indiana secondo l'asse del capillare lasciando un sottile strato lubrificante di plasma tra sé e lo strato formato dal glicocalice delle cellule endoteliali e dalle proteine plasmatiche che aderiscono ad esso (endothelial surface layer – ESL), zona in cui l'attrito è massimo. Nei vasi di calibro più ampio, i globuli rossi viaggiano su strati separati e sovrapposti, il che porta ad un aumento dell'attrito tra globuli rossi e tra questi e l'ESL. Queste interazioni cellula-cellula e cellula-parete rendono il rapporto tra ematocrito e viscosità di tipo esponenziale, con incrementi sproporzionati della seconda per piccole variazioni del primo.

Questa distribuzione disomogenea dell'ematocrito si riflette in una distribuzione disomogenea di parametri come la viscosità, lo shear stress, la velocità di flusso, le resistenze vascolari e la pressione parziale di ossigeno. Oltre all'ematocrito un importante contributo alla regolazione della viscosità ematica è dato anche dalla deformabilità della sua componente cellulare, ovvero dalla capacità (principalmente

dei globuli rossi) di variare la propria forma in risposta a stimoli esterni. Una ridotta deformabilità dei globuli rossi aumenta la viscosità ematica apparente nei vasi di conduttanza, mentre nel microcircolo la capacità delle cellule rosse di deformarsi, entrare e attraversare i piccoli capillari è assolutamente necessaria per la perfusione tissutale.

VISCOSITÀ ED ESERCIZIO FISICO

E' noto come la *performance sportiva* dipenda dalla capacità di trasporto di ossigeno alla muscolatura scheletrica impegnata nell'esercizio fisico (9,10). Da ciò si deduce che qualunque meccanismo in grado di aumentare l'ematocrito (allenamento ad alta quota, trasfusioni di sangue, eritropoietina) comporta un miglioramento della performance. Quanto detto è in netto contrasto con la correlazione negativa esistente in condizioni di riposo tra fitness ed ematocrito (11-13). L'allenamento regolare induce infatti una condizione di ipoviscosità con espansione del volume plasmatico, nota come "autoemodiluzione" (12-15). Quindi, gli effetti fisiologici dell'allenamento non consistono in un aumento dell'ematocrito, bensì in una sua riduzione. Ad oggi però non vi è un chiaro range di riferimento dell'ematocrito in soggetti allenati. D'altro canto, l'ematocrito è negativamente correlato con l'entità del lavoro aerobio, riflettendo così l'importanza degli effetti benefici dell'autoemodiluzione. La maggiore filtrabilità degli eritrociti degli sportivi rende più facile l'arrivo di ossigeno al muscolo scheletrico perché riduce le resistenze al flusso ematico del microcircolo. Negli atleti, l'ematocrito si incrementa durante esercizio e si riduce in condizioni di riposo. La teoria della filtrazione di Schmid-Schönbein spiega perché ciò si traduce in un vantaggio per la performance: durante

L'esercizio si realizza una condizione di alto flusso / alto shear rate in cui l'ematocrito non influenza la circolazione periferica, come invece accade ai bassi flussi / bassi shear rate, e garantisce un migliore trasporto di ossigeno ai tessuti.

Nella sindrome da overtraining si osserva una condizione di lieve iperviscosità con riduzione della performance (16, 17). L'incremento della viscosità plasmatica può riflettere da un lato lo stato di idratazione e dall'altro la risposta infiammatoria.

L'esercizio fisico comporta sull'assetto emoreologico effetti che sono distinguibili in breve, medio e lungo termine (18,19).

Un esercizio fisico massimale o sub-massimale incrementa la viscosità ematica, quella plasmatica e l'ematocrito. L'emoconcentrazione viene spiegata da una serie complessa di meccanismi che determinano lo shift di fluidi dal comparto intravasale all'interstizio: la redistribuzione dei globuli rossi nel letto vascolare, la splenocontrazione, l'afflusso plasmatico di proteine di provenienza linfatica, la perdita di acqua per sudorazione e/o intrappolamento nelle cellule muscolari.

L'incremento della viscosità e dell'ematocrito durante esercizio acuto si osserva sia nei soggetti sedentari che in quelli allenati. L'esercizio acuto si accompagna anche a riduzione della deformabilità eritrocitaria: ciò potrebbe essere imputabile all'aumento dell'acido lattico, quando la sua concentrazione supera 4 mMol/L (20).

Gli effetti dell'esercizio sulla reologia eritrocitaria non sono univoci. In alcuni studi l'esercizio acuto determina negli atleti una riduzione della deformabilità mentre in altri, dopo esercizio acuto, non si osserverebbe alcuna modificazione delle determinanti strutturali dell'eritrocita. In altri ancora, la deformabilità eritrocitaria in soggetti allenati sottoposti ad esercizio fisico acuto tenderebbe ad incrementarsi. Le differenze tra i dati ottenuti dipenderebbero dai differenti protocolli di esercizio

impiegati, dal grado di allenamento del soggetto e dai metodi utilizzati per esplorare questa determinante (21-32).

Negli atleti, quali maratoneti, calciatori, ciclisti, che praticano sport di resistenza, è stata osservata, in condizioni basali, un'aumentata deformabilità eritrocitaria rispetto ai sedentari (33-39).

Nei maratoneti è stata documentata a livello della membrana eritrocitaria una riduzione del rapporto fosfatidilcolina / fosfatidiletanolamina e una riduzione del rapporto colesterolo / fosfolipidi totali; questo pattern lipidico si associava ad un aumento della filtrabilità eritrocitaria (35).

Negli atleti è stato dimostrato un aumentato turnover degli eritrociti con una maggiore percentuale di elementi più giovani che potrebbe contribuire a spiegare l'aumento della fluidità di membrana, come osservato nei maratoneti (35,36,40). La riduzione della deformabilità indotta da esercizio acuto potrebbe anche spiegarsi con l'incremento di acido lattico. Alcune ricerche hanno dimostrato che l'acido lattico influenzerebbe maggiormente la deformabilità nei sedentari rispetto agli atleti (20,41,42).

OSSIDO NITRICO

L'ossido nitrico (NO) è un potente vasodilatatore con effetti antitrombotici ed anti-ipertensivi; è anche un neurotrasmettitore e un mediatore del sistema immune. L'NO agisce in maniera paracrina stimolando la guanilato-ciclastasi a produrre cGMP. L'NO, prodotto dai macrofagi, reagisce rapidamente con l'anione superossido per formare perossinitrito. Quest'ultimo determina la nitrosilazione delle proteine di membrana. I prodotti finali stabili dell'NO sono i nitriti (NO₂-) e i nitrati (NO₃-). Dal momento che la proporzione tra nitrati e nitriti prodotti è variabile e non può essere predetta, un indice di produzione è rappresentato dalla loro somma, cioè dal NO_x. Il NO_x è però influenzato dall'età, dal sesso, dalla dieta, dalla fisiologica nitrificazione operata dai batteri intestinali, dall'inalazione di gas nitrogeni atmosferici, dalla funzione renale.

OSSIDO NITRICO ED ESERCIZIO FISICO

L'allenamento produce un aumento dei livelli plasmatici del NO_x per incremento dell'espressione genica dell'eNOS (43-46). È stato ipotizzato che la membrana delle cellule endoteliali durante esercizio sarebbe deformata dallo shear stress e/o da forze distorsive prodotte dall'aumento pulsatile del flusso: tale rimaneggiamento sarebbe lo stimolo fisiologico per la sintesi e il rilascio di NO (40). Ad oggi non sono chiari i meccanismi con i quali l'esercizio influenza il contenuto e l'attività dell'eNOS. Gli effetti dell'allenamento sull'NO potrebbero non essere diretti ma mediati dalle

modificazioni dell'assetto glucidico e lipidico e dell'insulino-resistenza che l'esercizio induce (46). Le variazioni del NOx indotte dall'allenamento sembrano regredire 4 settimane dopo la sospensione dell'attività fisica (43). In alcune ricerche le concentrazioni del NOx sembrano essere direttamente correlate al VO₂ max (45).

SCOPO DELLO STUDIO

La presente ricerca ha avuto l'obiettivo di valutare, in atleti praticanti attività sportive a diverso impegno energetico, aerobico, anaerobico e misto, e in volontari sani sedentari, il comportamento dell'assetto emoreologico, sia di base che dopo test cardiopolmonare.

SOGGETTI

I soggetti (Tab. 1) erano suddivisi in tre gruppi:

28 atleti praticanti sport di **tipo aerobico** (ciclismo) che si sottoponevano a sedute trisettimanali di allenamento.

30 atleti che praticavano sport di **tipo misto** (basket, judo, pallanuoto) esaminati nel corso della stagione agonistica.

23 atleti praticanti sport di **tipo anaerobico** (sollevamento pesi, velocisti) che si sottoponevano ad almeno 5 sedute settimanali di allenamento.

Tabella 1

	ETÀ	VO ₂ MAX
Controlli	33,2 ± 5,6	22,0 ± 5,6
Atleti di resistenza	35,9 ± 10,0	41,1 ± 13,0***
Atleti misti	28,5 ± 7,8	29,3 ± 8,3***
Atleti di potenza	30,6 ± 6,1	26,9 ± 4,0***

*** p < 0,001 vs controlli

METODI

Tutte le valutazioni sono state effettuate la mattina a digiuno. Ciascun soggetto è stato sottoposto a prova da sforzo cardiorespiratoria con l'impiego di cicloergometro (Jaeger mod. Oxycon Delta) con carico di lavoro progressivamente crescente fino al raggiungimento del VO₂max. Durante il test sono stati monitorati la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa sistolica e diastolica e il tracciato elettrocardiografico a 12 derivazioni. Nessun soggetto ha presentato modificazioni patologiche dell'ECG e/o della pressione arteriosa, sia durante il test che nella fase di recupero.

Nel gruppo di controllo il VO₂max era 21,74 ± 6,75 ml/min/Kg. Nel primo gruppo di atleti il VO₂max era 48,11 ± 11,80 ml/min/Kg (p < 0,001 vs controlli); nel secondo gruppo era 28,86 ± 7,91 ml/min/Kg (p < 0,01); nel terzo gruppo era 25,38 ± 4,41 ml/min/Kg. (Tab. 1).

Prima dell'esecuzione del test ed entro 10 minuti dopo il raggiungimento dell'acme dello sforzo è stato effettuato un prelievo di sangue venoso da una vena del braccio e sono stati valutati i seguenti parametri:

- **Viscosità ematica** (cP) allo shear rate di 450 sec^{-1} , con il viscosimetro Wells-Brookfield ½ LVT;
- **Viscosità plasmatica e sierica** (cP) allo shear rate di 450 sec^{-1} , con il viscosimetro Wells-Brookfield ½ LVT;
- **Ematocrito** mediante microcentrifugazione;
- **Deformabilità eritrocitaria** con l'uso del diffrattometro Rheodyn della Myrenne. Un campione di $30 \mu\text{l}$ di sangue intero sospeso in 2 ml di di destrano è stato sottoposto a shear stress variabile, che provoca una modificazione della forma degli eritrociti da circolare a ellissoidale, in misura dipendente dalla loro deformabilità. Il parametro fornito dal diffrattometro, e direttamente proporzionale alla deformabilità eritrocitaria, è *l'elongation index* (EI) ottenibile con la formula $(L-W)/(L+W) \times 100$, in cui L= lunghezza dell'eritrocita e W= larghezza dell'eritrocita. E' stato considerato l'EI allo shear stress di 60 Pa;
- **NOx** valutati mediante l'Assay Kit della Cayman che si basa sulla misurazione della concentrazione totale dei metaboliti dell'NO (Nitrato+Nitrito) in un processo a 2 tempi con l'utilizzo del reagente di Griess.

ANALISI STATISTICA

I dati sono stati espressi come medie \pm D.S. Il confronto tra ciascun gruppo di atleti e il gruppo di controllo è stato effettuato con il test “t” di Student per dati non appaiati. Il confronto tra i valori ottenuti di base e quelli dopo sforzo è stato effettuato con il test “t” di Student per dati appaiati. Lo studio delle correlazioni è stato effettuato per mezzo della regressione lineare semplice.

RISULTATI

Gli atleti in toto (Tab.2) e i tre sottogruppi (Tab. 3,4,5) presentavano, di base, valori di viscosità ematica, plasmatica e sierica significativamente più bassi rispetto ai controlli. I valori dell’ematocrito non distinguevano, di base, i controlli dagli atleti. Il rapporto viscosità ematica/ematocrito (Fig.1) era significativamente più basso negli atleti in toto e nei tre sottogruppi con una maggiore significatività per il gruppo di atleti che praticavano sport di resistenza (Fig. 2).

La deformabilità eritrocitaria (EI) a riposo (Tab.6) distingue i controlli dagli atleti che praticano sport aerobici e misti, essendo in questi significativamente aumentata. La differenza esistente fra gli atleti che praticano sport di potenza e gli altri (Fig. 3,4) potrebbe essere spiegata dal fatto che nei primi il turnover eritrocitario non risulta accelerato. Un comportamento analogo è quello mostrato dai NOx (Tab. 7): essi risultano aumentati negli atleti di resistenza e

nel gruppo ad impegno energetico misto, ma non in quello di potenza (Fig. 5,6). Dopo test cardiopolmonare, sia i controlli che gli atleti in toto hanno mostrato un aumento significativo del rapporto viscosità ematica/ematocrito rispetto ai valori di base (Fig. 7,8,9,10). La deformabilità eritrocitaria dopo test non mostra alcuna significativa variazione nei controlli (Fig.11), mentre negli atleti essa si riduce in maniera significativa (Fig.12,13,14). Il comportamento dei NOx, dopo test, non mostrava alcuna significativa variazione né negli atleti in toto (Fig. 15) né nei tre sottogruppi (Fig. 16). Non ci sono state correlazioni significative tra i NOx e la deformabilità eritrocitaria nei controlli (Fig. 17) o nei tre gruppi di atleti considerati (Fig. 18, 19, 20, 21).

Tabella 2

	Controlli	Atleti totali
VE 450 sec ⁻¹ (cP)	4,30 ± 0,40	3,93 ± 0,39**
VP 450 sec ⁻¹ (cP)	1,50 ± 0,05	1,37 ± 0,09***
VS 450 sec ⁻¹ (cP)	1,38 ± 0,04	1,27 ± 0,08***
Htc (%)	43,31 ± 3,57	42,47 ± 3,58

** p < 0,01 *** p < 0,001 vs controlli

Tabella 3

	Controlli	Atleti di resistenza
VE 450 sec ⁻¹ (cP)	4,30 ± 0,40	3,94 ± 0,27**
VP 450 sec ⁻¹ (cP)	1,50 ± 0,05	1,32 ± 0,05***
VS 450 sec ⁻¹ (cP)	1,38 ± 0,04	1,24 ± 0,05***
Htc (%)	43,31 ± 3,57	43,19 ± 2,72

* p < 0,05 ** p < 0,01 *** p < 0,001 vs controlli

Tabella 4

	Controlli	Atleti misti
VE 450 sec ⁻¹ (cP)	4,30 ± 0,40	3,96 ± 0,46*
VP 450 sec ⁻¹ (cP)	1,50 ± 0,05	1,40 ± 0,09***
VS 450 sec ⁻¹ (cP)	1,38 ± 0,04	1,31 ± 0,08**
Htc (%)	43,31 ± 3,57	42,05 ± 3,83

* p < 0,05 ** p < 0,01 *** p < 0,001 vs controlli

Tabella 5

	Controlli	Atleti di potenza
VE 450 sec ⁻¹ (cP)	4,30 ± 0,40	3,86 ± 0,38*
VP 450 sec ⁻¹ (cP)	1,50 ± 0,05	1,36 ± 0,10***
VS 450 sec ⁻¹ (cP)	1,38 ± 0,04	1,26 ± 0,09***
Htc (%)	43,31 ± 3,57	42,40 ± 4,22

* p < 0,05 *** p < 0,001 vs controlli

Figura 1

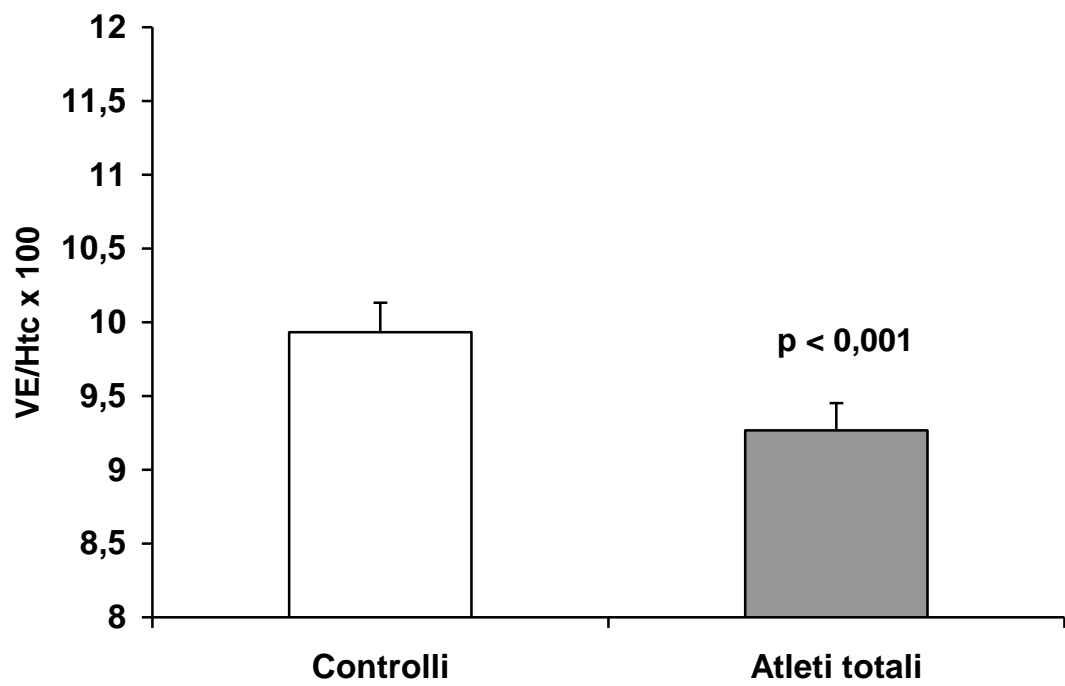


Figura 2

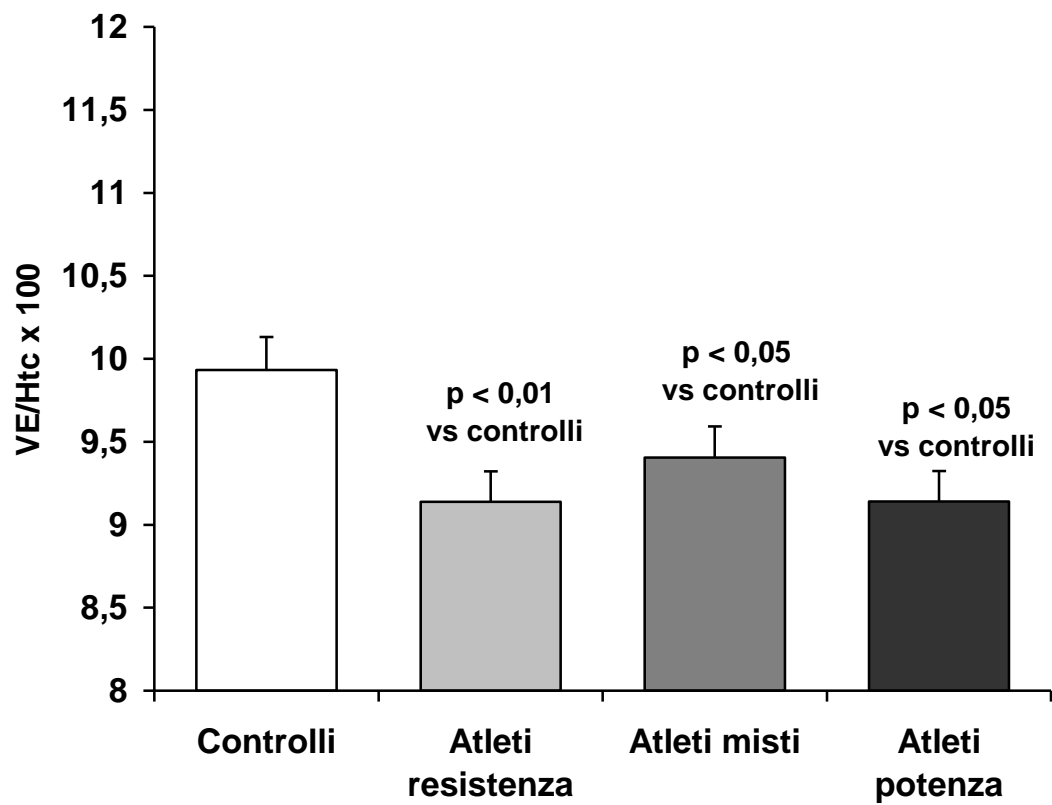


Tabella 6

	EI 60
Controlli	43,85 ± 4,48
Atleti totali	47,21 ± 4,46**
Atleti di resistenza	46,98 ± 4,03*
Atleti misti	49,52 ± 3,42***
Atleti di potenza	44,45 ± 4,66

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ vs controlli

Figura 3

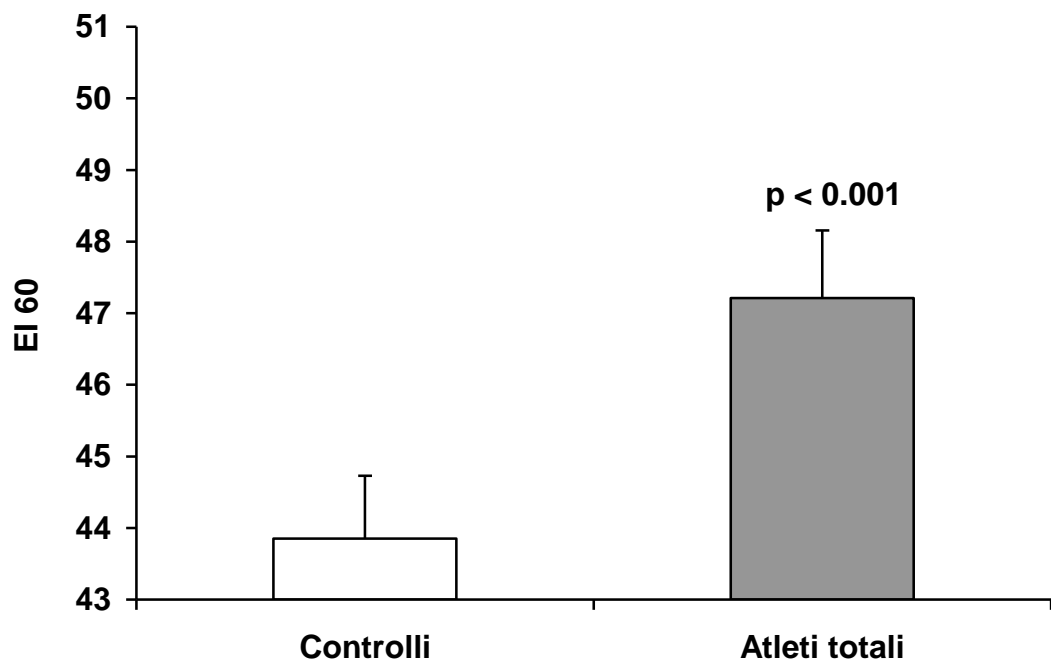


Figura 4

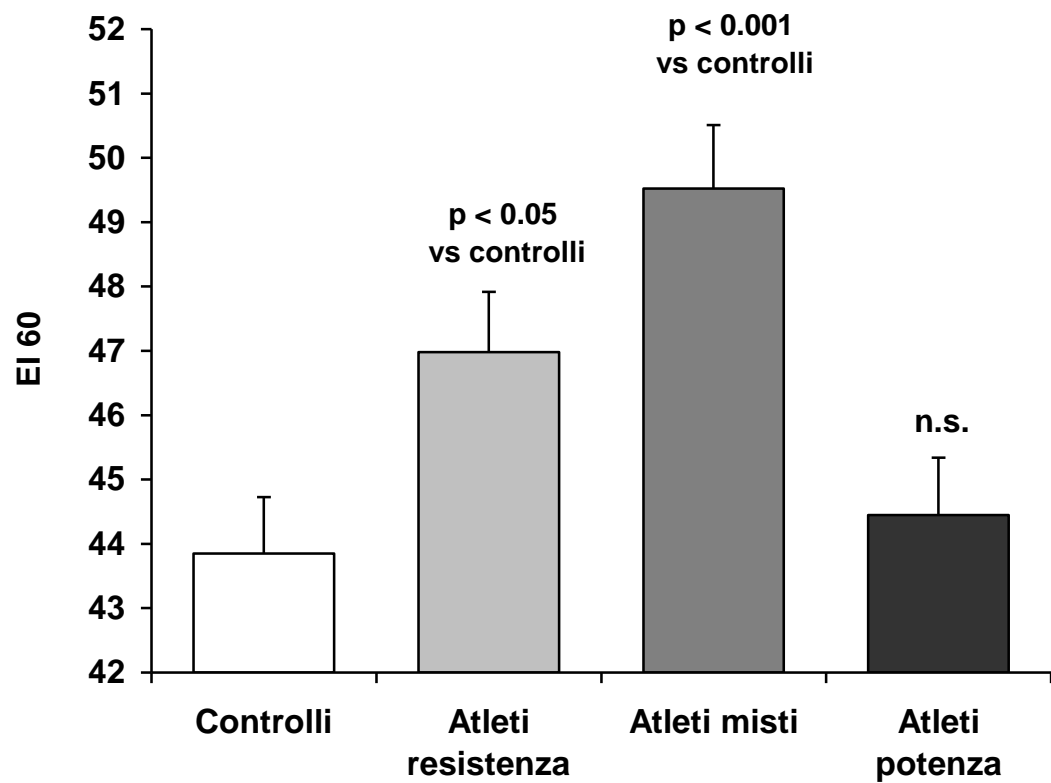


Tabella 7

	NOx (micromol/l)
Controlli	26,67 ± 18,63
Atleti totali	41,16 ± 24,87**
Atleti di resistenza	43,01 ± 23,08**
Atleti misti	45,85 ± 30,63**
Atleti di potenza	33,00 ± 16,45

**** p < 0,01 vs controlli**

Figura 5

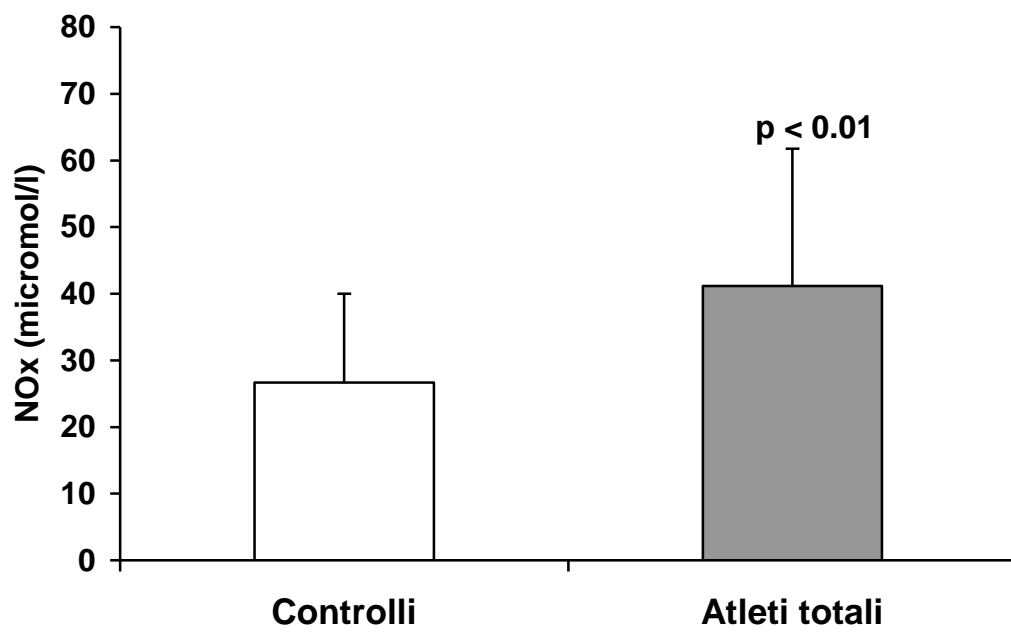


Figura 6

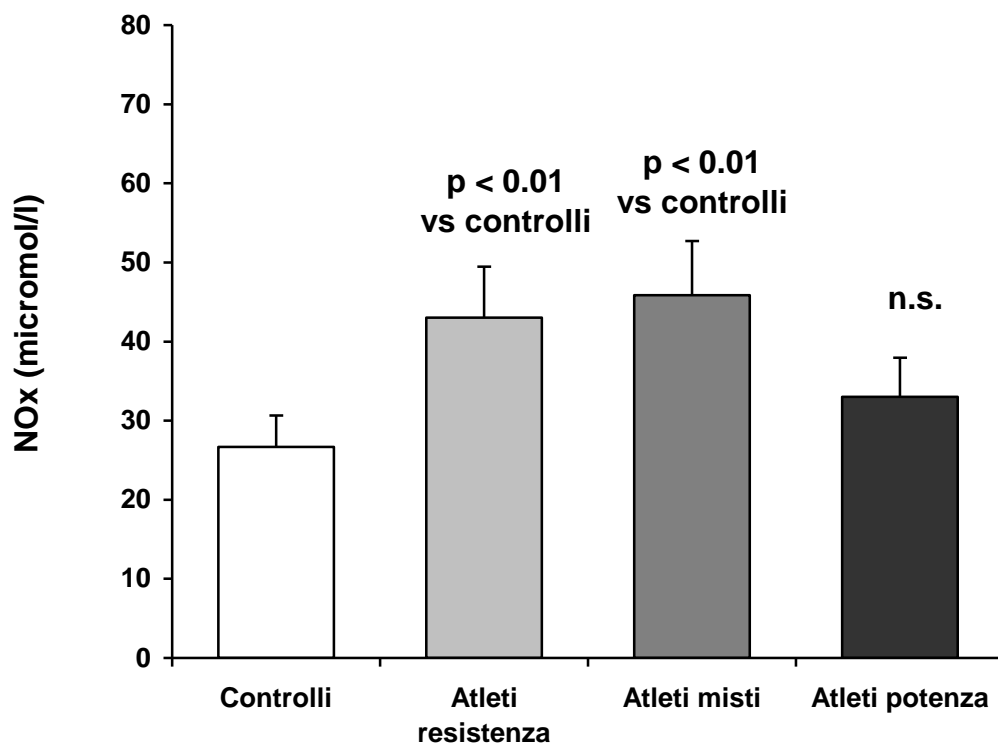


Figura 7

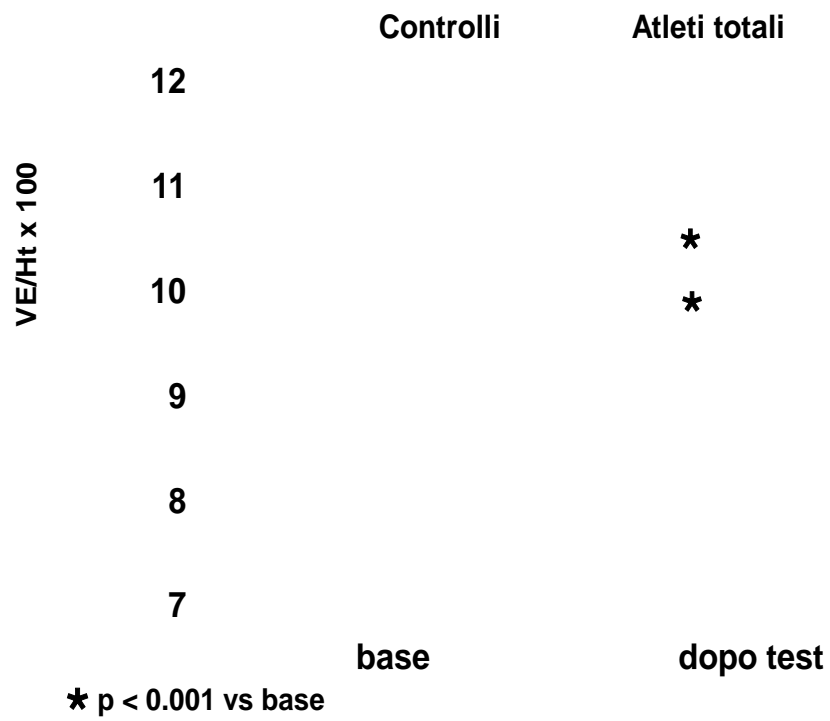


Figura 8

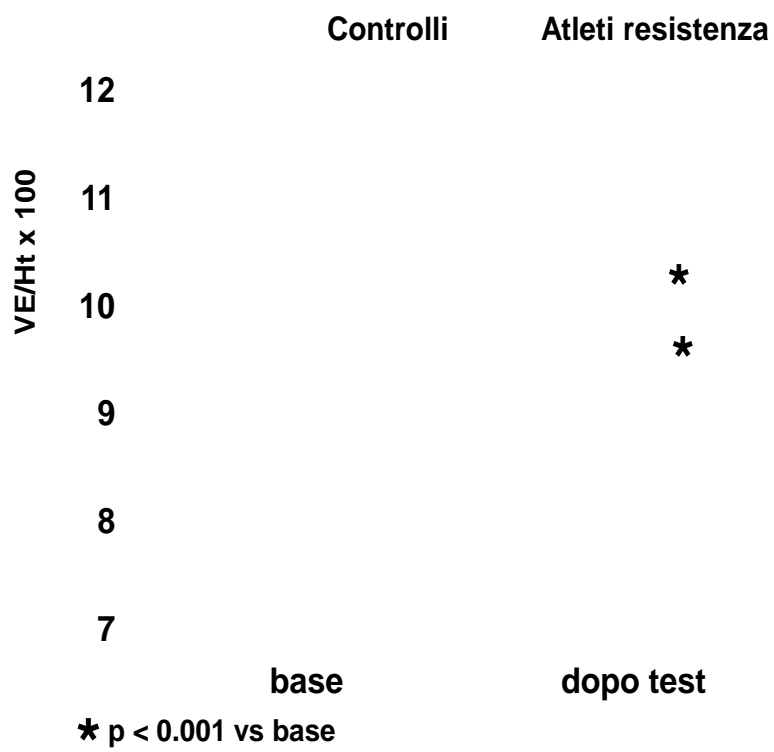


Figura 9

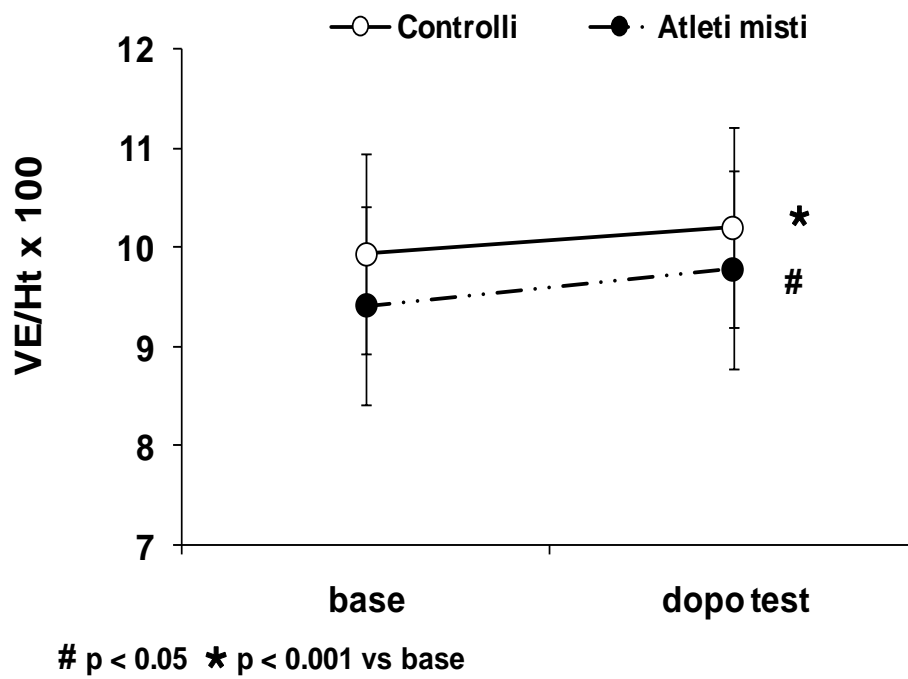


Figura 10

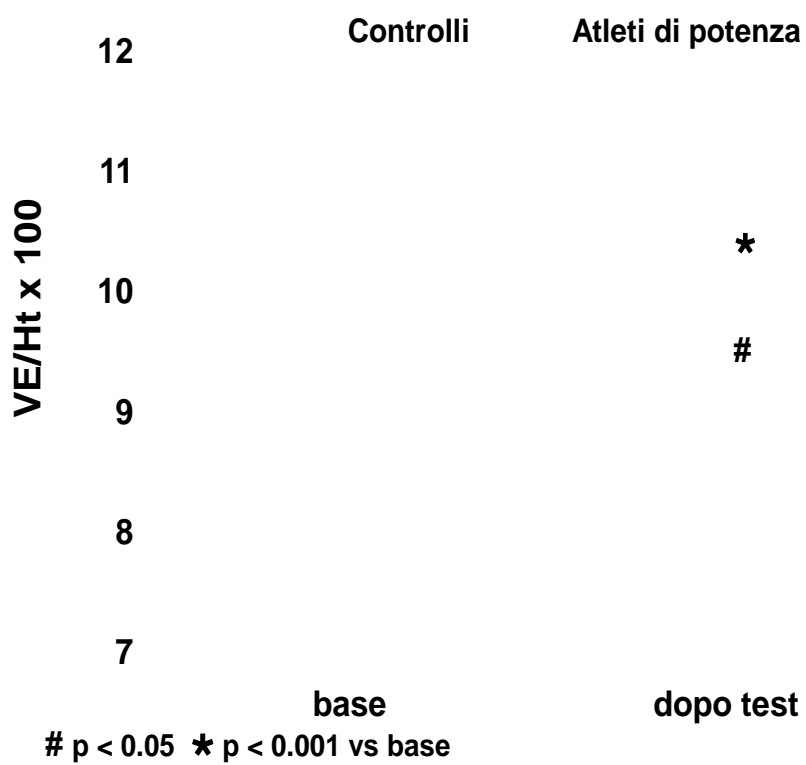


Figura 11

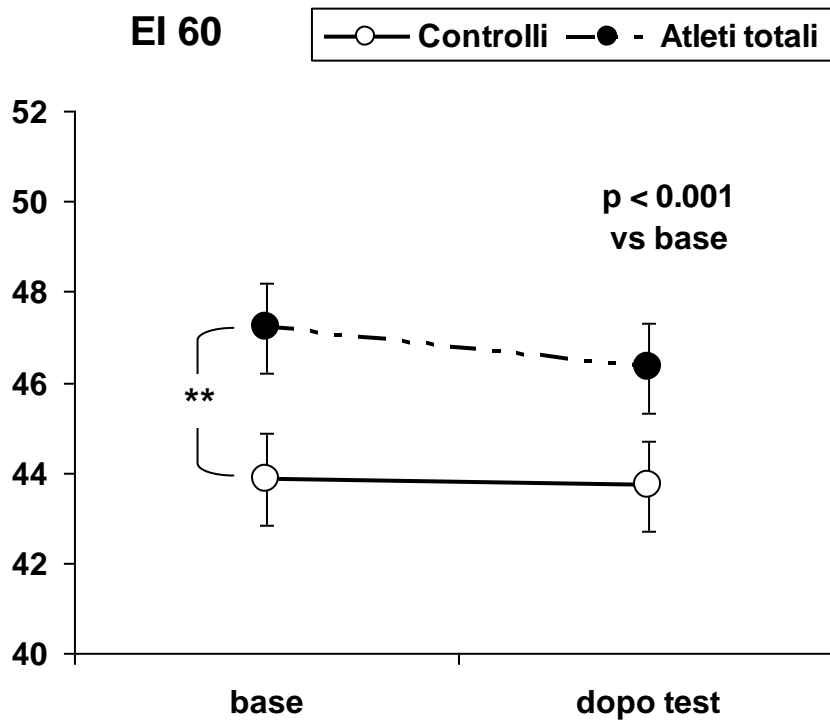


Figura 12

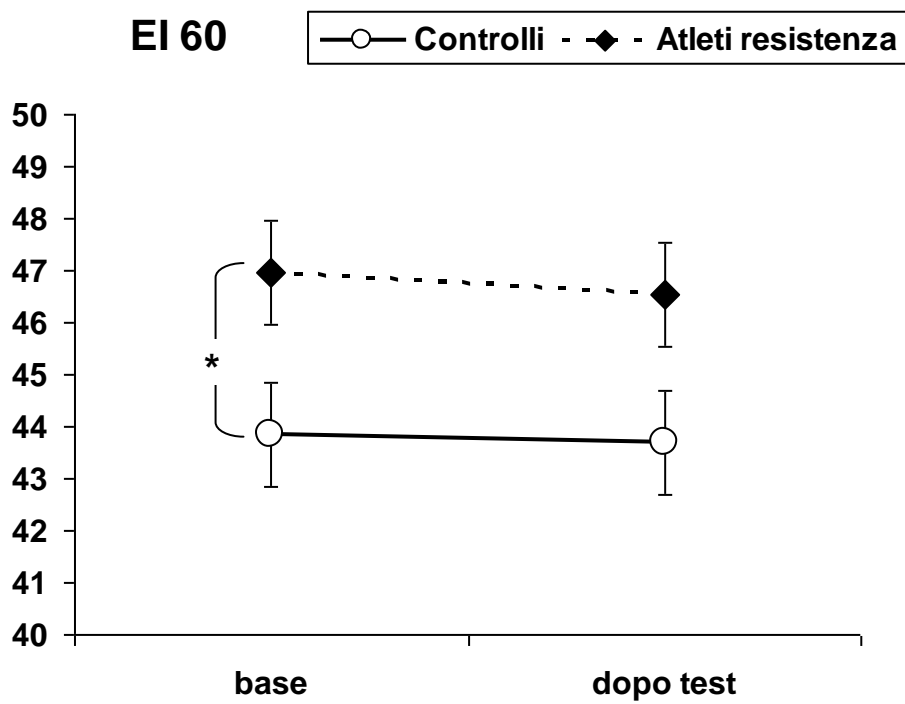


Figura 13

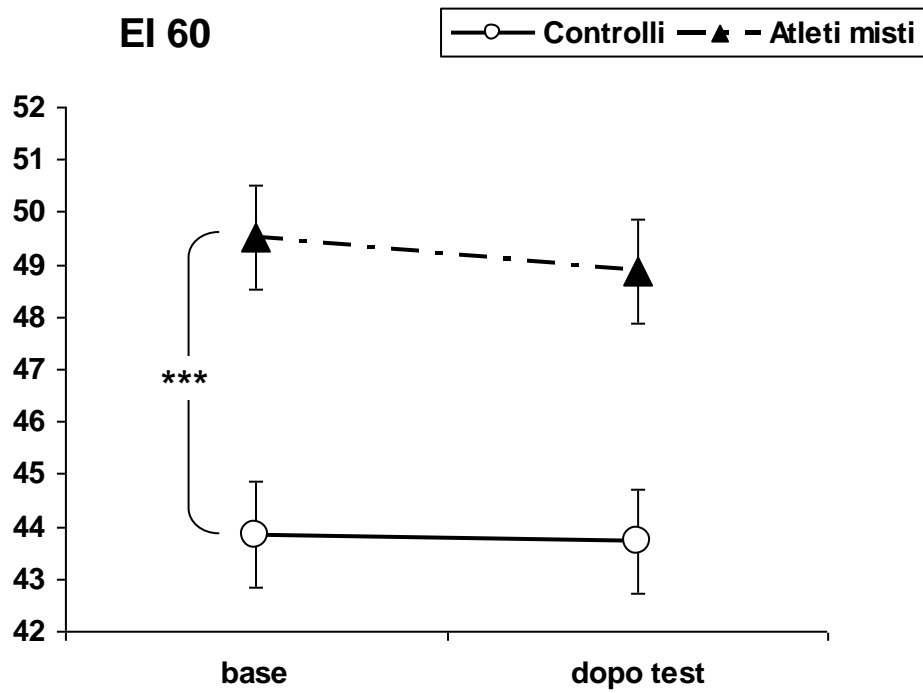


Figura 14

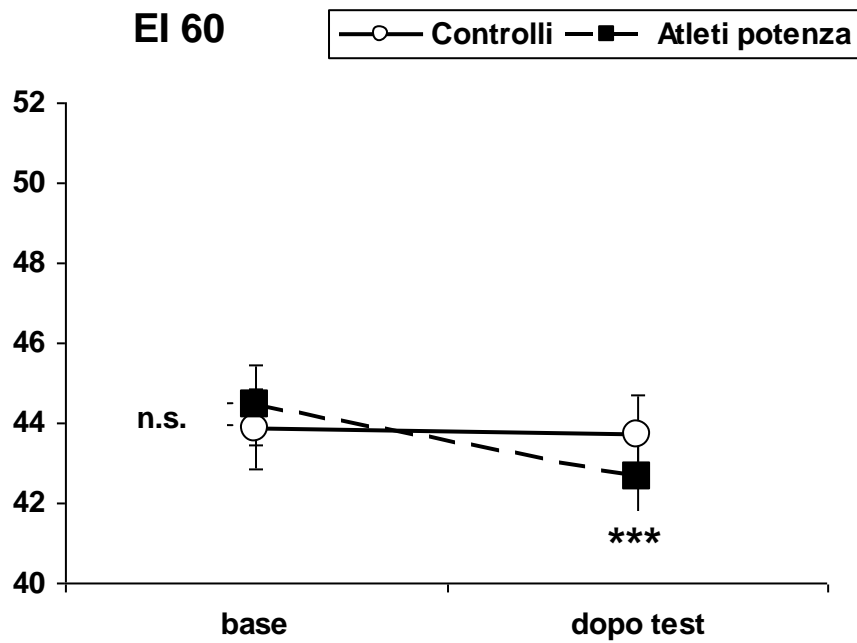


Figura 15

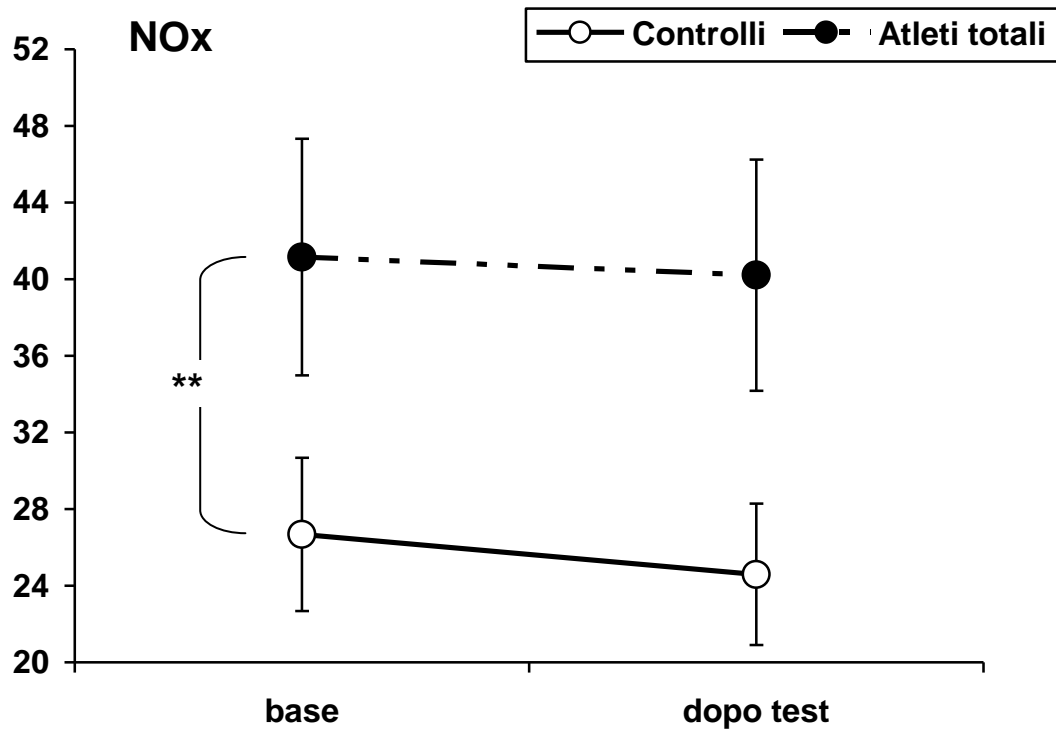


Figura 16

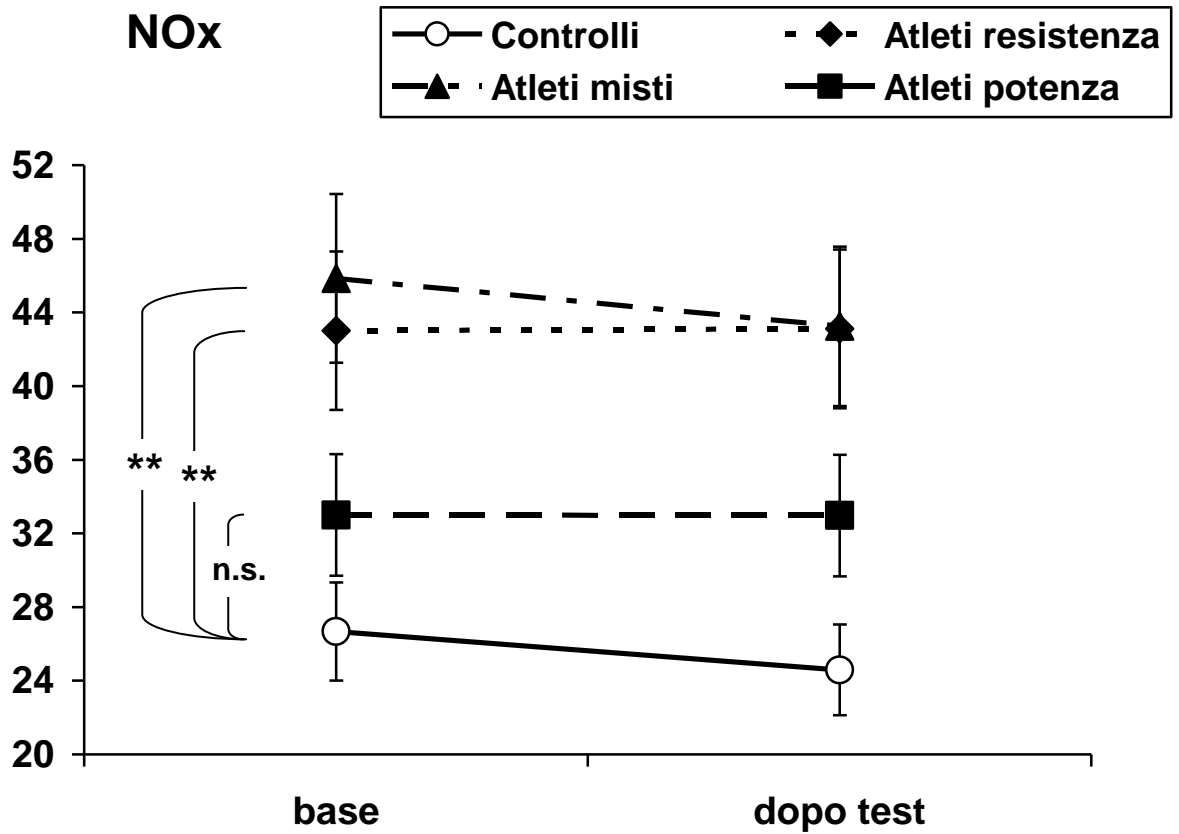


Figura 19

Endurance athletes

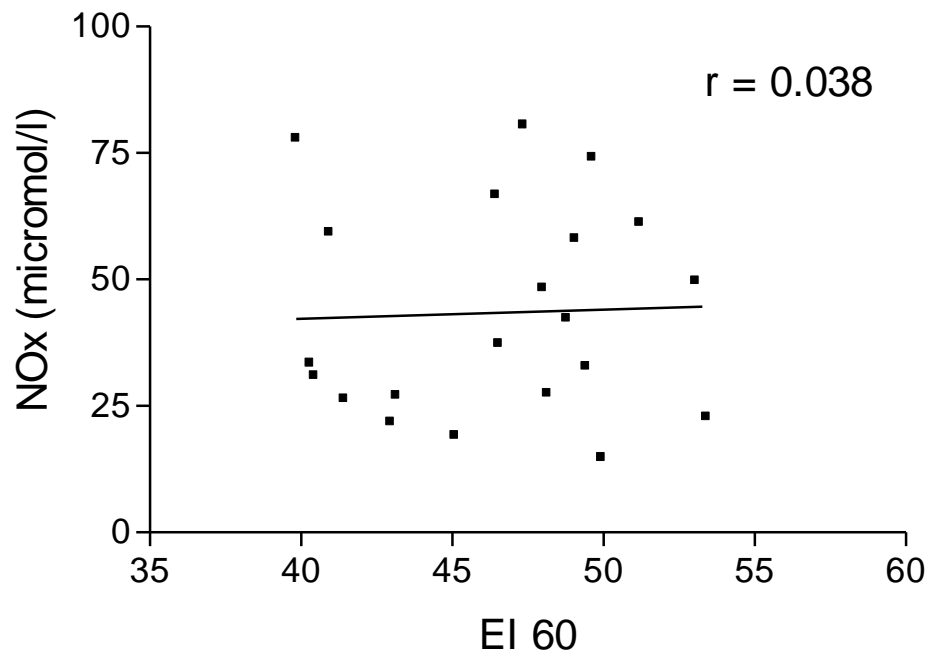


Figura 20

Mixed athletes

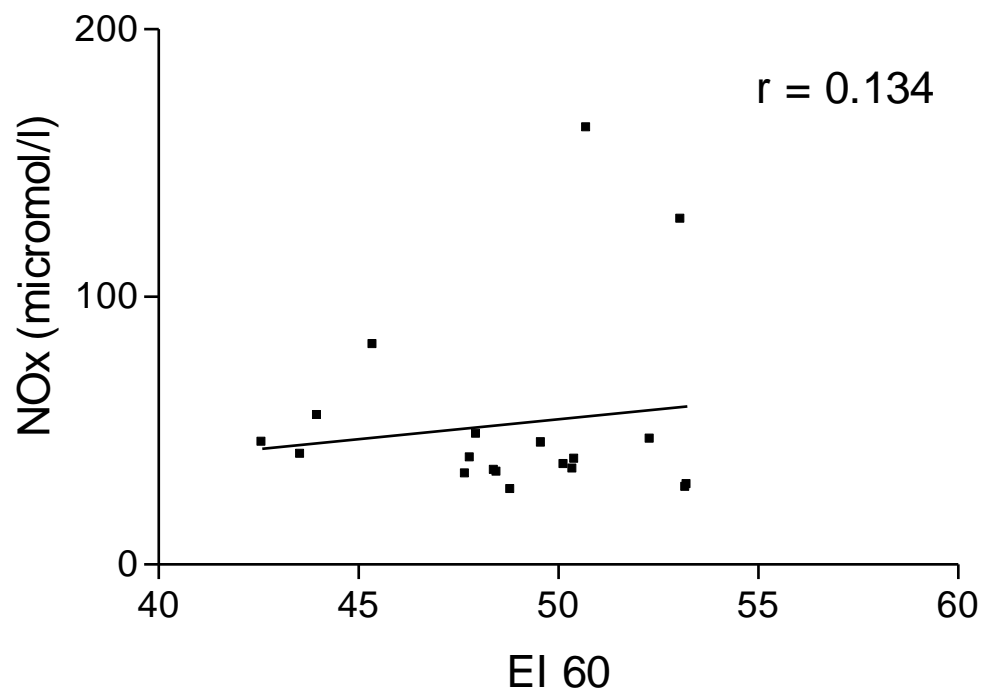
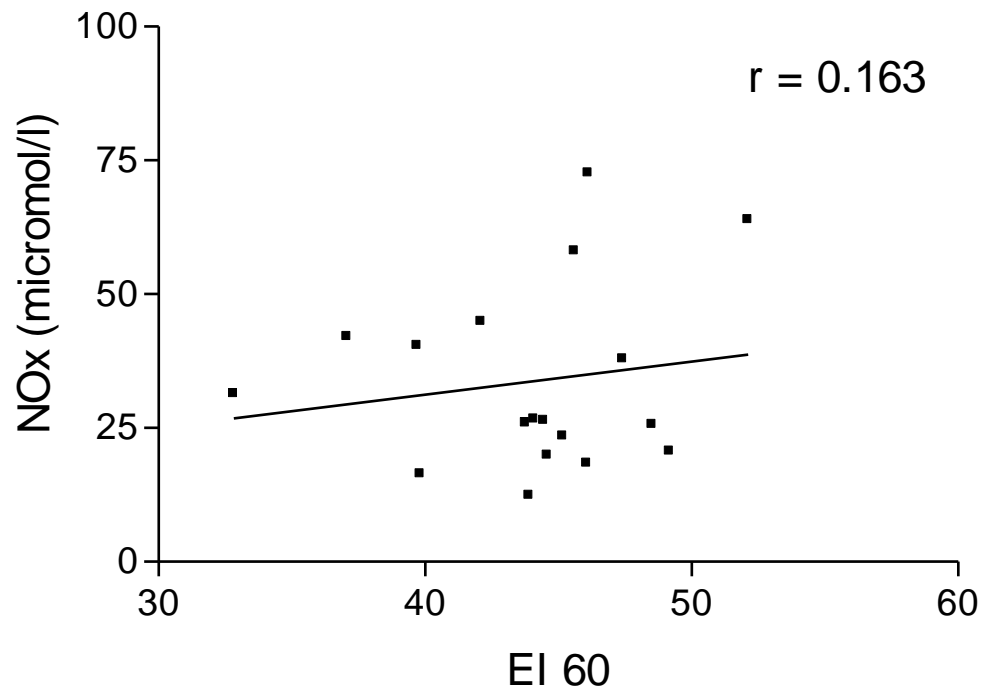


Figura 21

Power athletes



CONCLUSIONI

Da questo studio emerge la presenza di una ridotta viscosità negli atleti. Il dato riguarda sia la viscosità ematica che quella plasmatica e sierica, e anche il rapporto viscosità/ematocrito. Lo stesso quadro si osserva considerando gli atleti in toto e i singoli sottogruppi. Il rapporto viscosità/ematocrito si incrementa dopo sforzo sia nei normali che negli atleti, in toto e suddivisi nei tre sottogruppi. L'incremento è di entità sovrapponibile in tutti i gruppi.

Questa ricerca dimostra inoltre come la deformabilità eritrocitaria a riposo distingua i soggetti sedentari dagli atleti praticanti sport di resistenza e misti. Anche per i metaboliti dell'ossido nitrico (NOx) è evidente un loro incremento negli atleti praticanti sport di resistenza e misti, anche se non vi è alcuna significativa correlazione tra i NOx e la deformabilità eritrocitaria nei vari gruppi di atleti studiati.

Le proprietà dinamiche della membrana del globulo rosso sono relate alle proteine di membrana, al rapporto colesterolo/fosfolipidi e al rapporto acidi grassi saturi/ insaturi. Nei velocisti è stata osservata un'elevata percentuale di PUFA nella membrana eritrocitaria (37). Nei maratoneti è stato descritto un profilo lipidico della membrana eritrocitaria caratterizzato da riduzione del rapporto fosfatidilcolina/fosfatidiletanolamina e del rapporto colesterolo/fosfolipidi totali (35, 37). Tali variazioni dell'assetto lipidico di membrana possono essere all'origine di un miglioramento delle proprietà dinamiche della membrana, e quindi di un aumento della deformabilità eritrocitaria negli atleti. I dati esposti sottolineano anche l'influenza dell'attività

fisica sui livelli dei NOx. L'esercizio praticato con regolarità esalta l'espressione endoteliale dell'eNOS, anche se non risulta certo se questo effetto sia mediato da fattori emodinamici (shear stress) o metabolici. I risultati ottenuti prima e dopo test indicano che fra i sottogruppi di atleti solo quelli che praticano sport di potenza mostrano un decremento della deformabilità eritrocitaria. Questo decremento è responsabile dei valori osservati nell'intero gruppo di atleti. I metaboliti stabili dell'NO invece non si modificano dopo test in nessuno dei gruppi esaminati.

In conclusione, solo la pratica di una attività sportiva che comporti prolungati periodi di impegno aerobico comporta il miglioramento della deformabilità eritrocitaria e l'incremento della produzione di NO. Inoltre, dopo prova da sforzo, solo gli atleti che praticano attività di potenza presentano una riduzione della deformabilità eritrocitaria, differenziandosi da questo punto di vista non solo dagli altri gruppi di atleti ma anche dai controlli. Dai risultati di questo studio emerge quindi un effetto benefico dell'impegno aerobico sulla funzionalità microcircolatoria, certamente utile ai fini della *performance* sportiva ma potenzialmente vantaggioso anche in termini di prevenzione delle malattie cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Di Perri T, Giotti A, Lenti G, Neri Serneri GG, Schmid-Schönbein H (Ed.). *XIII Capri Conference. Blood rheology and microcirculation*. La Ricerca in Clinica e Laboratorio 1980; vol. 11(suppl.1).
2. Forconi S, Carandente O (Ed.). *Atti del I Congresso Nazionale della Società Italiana di Emoreologia*. La Ricerca in Clinica e Laboratorio 1983; vol. 13(suppl.3).
3. Pozza G, Carandente O (Ed.). *Emoreologia in laboratorio ed in clinica. Atti del II Congresso Nazionale della Società Italiana di Emoreologia*. La Ricerca in Clinica e Laboratorio 1985; vol. 15(suppl.1).
4. Chien S, Dormandy J, Ernst E, Matrai A (Ed.). *Clinical Hemorheology*. Dordrecht: Nijhoff; 1987.
5. Lowe GDO (Ed.). *Clinical Blood Rheology*. Boca Raton: CRC Press; 1988.
6. Neri Serneri GG, Gensini GF (Ed.). *Atti del III Congresso Nazionale della Società Italiana di Emoreologia*. La Ricerca in Clinica e Laboratorio 1989; vol. 19(suppl.1).
7. Di Perri T. (Ed.). *Atti del IV Congresso Nazionale della Società Italiana di Emoreologia*. Chester (England): Adis International; 1991
8. Caimi G (Ed.) *Atti del V Congresso Nazionale della Società Italiana di Emoreologia Clinica*. Milano: McGraw-Hill; 1994.
9. Astrand P.O. and Rodhal K., *Textbook of work physiology. Physiological bases of exercise*, McGraw-Hill, NY, 1977.

10. Flandrois R. *Le métabolisme aérobie à l'exercice musculaire*, in; *Biologie de l'exercice musculaire*, J. Lacour, ed. Masson, Paris, 1992, pp. 1-21.
11. Ernst E. Matrai A., Aschenbrenner E., Will V. Et al, *Relationship between fitness and blood fluidity*, *Clin Hemorheol* 1985; 5: 507-510.
12. Brun J .F., Khaled S., Raynaud E. Bouix D., Micallef J.P. and Orsetti A, *Triphasic effects of exercise on blood rheology: which relevance to physiology and pathophysiology?*, *Clin Hemorheol* 1988; 19: 89-104.
13. Brun J.F., Bouchahda C., Chaze D., Benhaddad A.A., Micallef J.P. and J. Mercier, *The paradox of hematocrit in exercise physiology: which is the "normal" range from an hemorheologist's viewpoint?* *Clin Hemorheol* 2000; 22: 287-303.
14. Brun J.F., *Exercise hemorheology as a three acts play with metabolic actors: is it of clinical relevance?* *Clin Hemorheol* 2002; 26: 155-174.
15. Ernst E., Daburger L. And Saradeth T., *The kinetics of blood rheology during and after prolonged standardized exercise*, *Clin Hemorheol* 1991; 11: 429-439.
16. Convertino V.A., *Blood Volume: its adaptation to endurance training*, *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 1338-1348.
17. Brun J.F., Varlet-Marie E., Connes P., et al. *Hemorheological alterations related to training and overtraining*, *Biorheology* 2010; 47: 95-115.
18. El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed Ali Z. *Haemorheology in exercise and training*. *Sports Med* 2005; 35: 649-670.

19. Ahmadizad S, El-Sayed MS. *The acute effects of resistance exercise on the main determinants of blood rheology*. J Sports Med 2005; 23: 243-249.
20. Connes P, Bouix D, Py G, Prefaut C, Mercier J, Brun JF, Caillaud C. *Opposite effects of in vitro lactate on erythrocyte deformability in athletes and untrained subjects*. Clin Hemorheol Microcirc 2004; 31: 311-318.
21. Letcher R.L., Pickering TG, Chien S, Laragh JH. *Effects of exercise on plasma viscosity in athletes and sedentary normal subjects*. Clin Cardiol 1981; 4: 172-9
22. Galea G, Davidson RJ. *Hemorheology of marathon running*. Int J Sports Med 1985; 6: 136-8
23. Nageswary K, Banerjee R, Gupte RV, Puniyani RR. *Effects of exercise on rheological and microcirculatory parameters*. Clin Hemorheol Microcirc 2000; 23: 243-7
24. Bouix D, Peyregne C, Raynaud F, Monnier JF, Micallef JP, Brun JF. *Relationship among body composition, hemorheology and exercise performance in rugby men*. Clin Hemorheol Microcirc 1998; 19: 245-54.
25. Yang, RF, Zhao CJ, Wu YP, Wu X. *Deformability of erythrocytes after exercise*. Biorheology 1995; 32: 250
26. Brun JF, Micallef JP, Orsetti A. *Hemorheologic effects of light prolonged exercise*. Clin. Hemorheol. 1994; 14:807-818
27. JF Brun, C Fons, E Raynaud, C Fédou, Orsetti A. *Influence of circulating lactate on blood rheology during exercise in professional football players*. Rev. Port. Hemorreol 1991;5:219-29

28. Guéguen-Duchesne M, Durand F, Beillot J., Dezier JF, Rochcongar P, LeGoff MC, Pommereuil M, Genetet B. *Could maximal exercise be a hemorheological risk factor?* Clin. Hemorheol. 1987; 7: 418.
29. El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed Ali Z. *Haemorheology in exercise and training.* Sports Med 2005; 35: 649-670.
30. Varlet-Marie E, Guadard A, Mercier J, Bressolle F, Brun JF. *Is the feeling of heavy legs in overtrained athletes related to impaired hemorheology?* Clin Hemorheol Microcirc 2003; 28: 151-9
31. Neuhaus D, Behn C, Gaehtgens P. *Haemorheology and exercise: intrinsic flow properties of blood in marathon running.* Int J Sports Med 1992; 13: 506-11
32. Vandewalle H, Lacombe C, Lelièvre JC, Poirot C. *Blood viscosity after 1-h submaximal exercise with and without drinking.* Int J Sports Med 1998; 9: 104-7.
33. Cazzola R, Russo-Volpe S, Cervato G, Cestaro B. *Biochemical assessments of oxidative stress, erythrocyte membrane fluidity and antioxidant status in professional soccer players and sedentary controls.* Eur J Clin Invest 2003; 33: 924-30
34. Melnikov AA, Vikulov AD, Bagrakova SV. *Relationships between von Willebrand factor and hemorheology in sportsmen.* Clin Hemorheol Microcirc 2003; 29: 19-24.
35. Nakano T, Wada Y, Matsumura S. *Membrane lipid components associated with increased filterability of erithrocytes from long-distance runners.* Clin Hemorheol Microcirc 2001; 24: 85-92.

36. Smith JA, Martin DT, Telford RD, Ballas SK. *Greater erythrocyte deformability in world-class endurance athletes*. Am J Physiol 1999; 276: H2188-93.
37. Kamada T, Tokuda S, Aozaki S, Otsuji S. *Higher levels of erythrocyte membrane fluidity in sprinters and long-distance runners*. J Appl Physiol 1993; 74: 354-8.
38. Wood SC, Doyle MP, Appenzeller O. *Effects of endurance training and long distance running on blood viscosity*. Med Sci sports Exerc 1991; 23: 1265-9.
39. Ernst E, Weihmayr T, Schmid M, Baumann M, Matrai A. *Cardiovascular risk factors and hemorheology. Physical fitness, stress and obesity*. Atherosclerosis 1986; 59: 263-9.
40. Muravyov AV, Draygin SV, Eremin NN, Muravyov AA. *The microrheological behavior of young and old red blood cells in athletes*. Clin Hemorheol Microcirc 2002; 26: 183-8.
41. Varlet-Marie E, Brun JF. *Reciprocal relationships between blood lactate and hemorheology in athletes: another hemorheologic paradox?* Clin Hemorheol Microcirc 2004; 30: 331-7.
42. Skelton MS, Kremer DE, Smith EW, Gladden LB. *Lactate influx into red blood cells from trained and untrained human subjects*. Med Sci Sports Exerc 1998; 30: 536-42.
43. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, et al. *Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric-oxide, in healthy young humans*. Life Sci 2001; 69: 1005-1016.

44. Maeda S, Tanabe T, Otsuki T, et al. *Moderate regular exercise increases basal production of nitric oxide in elderly women.* Hypertens Res 2004; 27: 947-953.
45. Franzoni F, Galetta F, Morizzo C, et al. *Effects of age and physical fitness on microcirculatory function.* Clin Sci 2004; 106: 329-335.
46. Haram PM, Kemi OJ, Wisloff U, *Adaptation of endothelium to exercise training: insights from experimental studies.* Front Biosci 2008; 13: 336-346.

INDICE

VISCOSITÀ EMATICA:FISIOPATOLOGIA	2
VISCOSITÀ ED ESERCIZIO FISICO	4
OSSIDO NITRICO	7
OSSIDO NITRICO ED ESERCIZIO FISICO	7
SCOPO DELLO STUDIO	8
SOGGETTI	8
METODI	9
ANALISI STATISTICA	11
RISULTATI	11
CONCLUSIONI	28
BIBLIOGRAFIA	30