

Trasporto di ossigeno, funzione muscolare e attività fisica

Pietro Enrico di Prampero

*Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche,
Università degli Studi di Udine*

Il massimo consumo di ossigeno (VO_{2max}) è una misura globale ed integrata della massima intensità di esercizio che un soggetto può tollerare per periodi di tempo abbastanza lunghi (e.g., Cerretelli e di Prampero, 1987). In senso stretto, VO_{2max} può essere sostenuto al massimo per una decina di minuti. Tuttavia, poichè il tempo di esaurimento è funzione della frazione di VO_{2max} effettivamente utilizzata, soggetti dotati di un alto valore di VO_{2max} sono in grado di sostenere, a parità di tempo, esercizi di intensità più elevata, o, a parità di intensità, esercizi di più lunga durata, che soggetti caratterizzati da VO_{2max} inferiori. Queste considerazioni sono suffragate da innumerevoli osservazioni che dimostrano, senza eccezione, che gli atleti dediti ad attività di "fondo", sono sempre caratterizzati da valori di VO_{2max} particolarmente elevati.

Quanto segue è dedicato ad una breve analisi dei fattori che determinano il massimo consumo di ossigeno nell'uomo. L'analisi che segue dimostrerà che, di questi fattori, il principale è la *massima capacità del cuore di trasportare sangue ricco di ossigeno ai muscoli che lavorano, cioè il prodotto della massima gittata cardiaca per il contenuto in O_2 del sangue arterioso*. Altre grandezze fisiologiche che giocano un ruolo quantitativamente minore sono la *perfusione muscolare*, la *capacità ossidativa dei mitocondri*, la *ventilazione alveolare* e la *diffusione alveolo capillare dell' O_2* (e.g. Kaijser, 1970). In condizioni fisiologiche, a livello del mare e

durante lavoro con grandi gruppi muscolari (corsa, cicloergometro, etc.), questo secondo gruppo di grandezze è responsabile per il 25 - 30 % dei fattori limitanti VO_{2max} , mentre il restante 70 - 75 % è dovuto al trasporto di O_2 . Tuttavia, in condizioni patologiche, o in alta quota, o *durante lavoro con piccoli gruppi muscolari il peso dei fattori cardiocircolatori diminuisce*, mentre di altrettanto aumenta il peso dei fattori respiratori, in alta quota, o in alcune patologie polmonari, (e.g., Dempsey et al., 1984; West, 1983) o dei fattori periferici, durante lavoro con piccoli gruppi muscolari (di Prampero, 1985).

Teoria

Il trasporto dell' O_2 dall'aria ambiente ai mitocondri può essere descritto in modo appropriato ricorrendo ad un semplice modello idraulico in cui il flusso totale di O_2 è direttamente proporzionale al gradiente di pressione (totale) tra aria ambiente e mitocondri ed inversamente proporzionale alla resistenza totale (R_{tot}) (e.g. vedi Taylor and Weibel, 1981). A sua volta, quest'ultima è la somma di n resistenze in serie: $R_{tot} = R_1 + R_2 + \dots + R_n$. Allo stato stazionario, il flusso di O_2 attraverso ogni singola resistenza è lo stesso, ed è determinato dal gradiente di pressione di O_2 a cavallo della resistenza in oggetto, diviso per la resistenza

stessa. Quindi, in condizioni di esercizio aerobico massimo:

$$VO_{2max} = (PI - P_m) / R_{tot} = (PI - PA) / RV = (PA - P_a) / RL = (P_a - P_v) / RQ = (P_v - P_m) / R_p \quad 1$$

dove la resistenza totale al flusso di O₂ (R_{tot}) è stata suddivisa nelle seguenti tappe: i) ventilazione alveolare (RV), ii) trasporto di O₂ attraverso la barriera alveolo capillare (RL), iii) trasporto di O₂ da parte del sistema cardiocircolatorio (RQ), e iv) diffusione e perfusione periferica ed utilizzazione da parte dei mitocondri (Rp) e dove PI, PA, Pa, Pv e Pm rappresentano le pressioni parziali di O₂ nell'aria inspirata, alveolare, nel sangue arterioso, venoso misto e nei mitocondri.

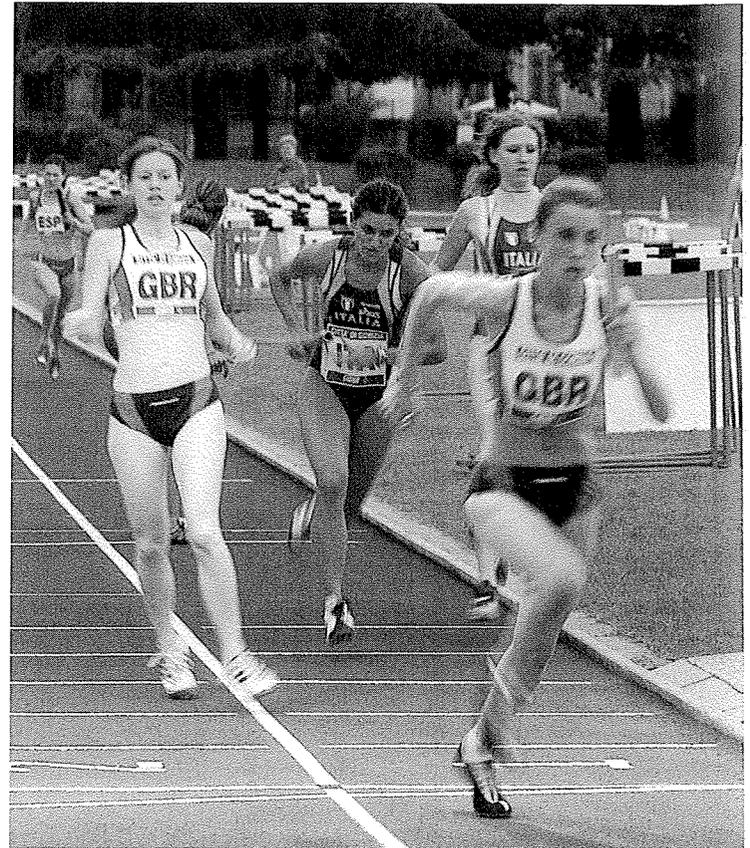
Nell'equazione 1, le resistenze ventilatoria e circolatoria sono date dall'inverso del prodotto della ventilazione alveolare (VA), o della gettata cardiaca (Q), per i coefficienti di trasporto dell'O₂ nella fase gassosa (β_g) o nel sangue (β_s):

$$1/RV = GV = VA \beta_g \quad 2$$

$$1/RQ = GQ = Q \beta_s \quad 3$$

Nelle equazioni 2 e 3: i) G = 1/R è la conduttanza in oggetto, ii) β_g a 37° C è 1.16 ml O₂ l⁻¹ mm Hg⁻¹ e iii) β_s è eguale alla pendenza media della curva di dissociazione del sangue per l'O₂ in vivo: β_s = (Ca - Cv) / (Pa - Pv), dove Ca e Cv sono i contenuti in O₂ del sangue arterioso e venoso misto.

A differenza di GV e GQ, le altre due conduttanze, GL (=1/RL) e Gp (= 1/Rp), non possono essere ulteriormente analizzate in modo semplice. Queste due grandezze infatti dipendono in modo piuttosto complesso dalla perfusione e dalla diffusione a livello polmonare o tissutale muscolare e dalla capacità dei mitocondri di utilizzare l'O₂. Va inoltre sottolineato che, pur dimensionalmente identica alla capacità di diffusione per l'O₂, GL è da essa concettualmente diversa e maggiore quantitativamente. Al denominatore di GL vi è infatti la differenza di pressione parziale di O₂ tra sangue arterioso ed aria alveolare (v. equazione 1), mentre nel caso della capacità di diffusione del pol-



mone il denominatore è dato dalla differenza tra la pressione parziale di O₂ a livello alveolare e la pressione parziale media nel sangue capillare polmonare. (Per un'analisi più dettagliata di questo argomento si veda di Prampero e Ferretti, 1990; Ferretti e di Prampero, 1995).

Se il gradiente pressorio tra aria inspirata e mitocondri (PI - P_m) è costante, le variazioni di VO_{2max}, indotte con qualsiasi mezzo (e.g. allenamento, autoemotrasfusione, salasso, etc.) sono necessariamente accompagnate da un cambiamento eguale, e di segno opposto, della resistenza totale al flusso di O₂:

$$VO_{2max} + \Delta VO_{2max} = (PI - P_m) / (R_{tot} + \Delta R_{tot}) \quad 4$$

Dato che ΔR_{tot} = ΔRV + ΔRL + ΔRQ + ΔRp, dividendo l'equazione 1 per la 4 e riarrangiando:

$$VO_{2max} / (VO_{2max} + \Delta) = 1 + (\Delta RV + \Delta RL + \Delta RQ + \Delta Rp) / R_{tot} \quad 5$$

Il peso relativo di ciascuna resistenza (R_i) nel determinare VO_{2max} , qui definito F_i , è espresso dal rapporto della resistenza in oggetto rispetto alla resistenza totale:

$$F_i = R_i / R_{tot} \quad 6$$

Quindi ponendo:

$$\Delta R_i / R_{tot} = F_i \Delta R_i / R_i \quad 7$$

e sostituendo l'equazione 7 nella 6:

$$\begin{aligned} VO_{2max} / (VO_{2max} + \Delta) = \\ = 1 + FV \Delta RV / RV + FL \Delta RL / RL + FQ \\ \Delta RQ / RQ + Fp \Delta Rp / Rp \end{aligned} \quad 8$$

L'equazione 8 dimostra che una variazione di una qualsiasi delle resistenze considerate condurrà a una variazione di VO_{2max} proporzionale al corrispondente valore di F . Ne segue che il modello può essere utilizzato per determinare il peso relativo di una resistenza qualsiasi (F_i), purchè la resistenza in questione possa essere opportunamente manipolata e le risultanti variazioni di VO_{2max} misurate.

La circolazione come fattore limitante

L'analisi riassunta sopra fu originariamente proposta da di Prampero (1985) che calcolò le resistenze relative dovute a trasporto di O_2 , da un lato, ed all'effetto combinato di perfusione e diffusione periferica ed utilizzazione mitocondriale dell' O_2 , dall'altro, a partire dai dati della letteratura circa le variazioni di VO_{2max} indotte da manipolazioni della capacità di trasporto dell' O_2 . A loro volta, queste ultime erano ottenute mediante variazioni acute della concentrazione emoglobinica (autoemotrasfusione o salasso).

Nel lavoro citato, la resistenza al flusso dell' O_2 a valle del polmone fu suddivisa in due sole parti: i) FQ^* dovuta al trasporto circolatorio dell' O_2 e ii) Fp^* dovuta a perfusione e diffusione periferica ed utilizzazione mitocondriale dell' O_2 . (Va qui sottolineato che, mentre FQ and Fp si riferiscono all'intero tragitto dell' O_2

dall'aria ambiente ai mitocondri (equazione 1), FQ^* and Fp^* , così come tutte le variabili indicate da un asterisco (*), si riferiscono esclusivamente al tratto del percorso a valle del polmone.) Inoltre, gli esperimenti di autoemotrasfusione e salasso i cui dati furono utilizzati da di Prampero (1985) erano stati eseguiti acutamente, donde il ragionevole presupposto che, nel corso della manipolazione sperimentale: i) il gradiente pressorio totale dall'aria ambiente ai mitocondri restasse invariato e ii) anche la resistenza periferica restasse invariata, così che $\Delta Rp^* = 0$. L'equazione 8 si riduce quindi a:

$$VO_{2max} / (VO_{2max} + \Delta) = 1 + FQ^* \Delta RQ^* / RQ^* \quad 9$$

Il membro di sinistra dell'equazione 9, e cioè il rapporto tra il valore di VO_{2max} prima e quello dopo la manipolazione, fu calcolato dai dati di Buick et al. (1980), Ekblom et al., (1972), Ekblom et al., (1976), Kanstrup ed Ekblom (1982), McArdle et al. (1976), Rowell et al. (1966), Woodson et al. (1978) e fu rappresentato graficamente in funzione del corrispondente valore del rapporto $\Delta RQ^* / RQ^*$. A sua volta, $\Delta RQ^* / RQ^*$ fu calcolato dalle variazioni della capacità di trasporto del sangue per l' O_2 (prodotto di gettata cardiaca per concentrazione emoglobinica), indotto dalla manipolazione, diviso per la capacità di trasporto del sangue per l' O_2 prima della manipolazione: (dopo - prima)/prima. L'interpolazione lineare dei dati:

$$y = 1.01 + 0.70 x \quad 10$$

($r^2 = 0.94$; $n = 15$), dove $y = VO_{2max} / (VO_{2max} + \Delta)$ e $x = \Delta RQ^* / RQ^*$, dimostra che, come previsto dall'equazione 9, l'intercetta sull'asse y è in effetti eguale a 1. Quindi $FQ^* = 0.7$ e, poichè in questo specifico caso $FQ^* + Fp^* = 1$, $Fp^* = 0.3$. Il valore di FQ^* così ottenuto è una misura del peso relativo che il trasporto di O_2 dal polmone alla periferia ha nel limitare VO_{2max} prima della manipolazione acuta di RQ^* .

Possiamo quindi concludere che, durante esercizio aerobico massimo con larghi gruppi muscolari a livello del mare, circa il 70 % della resistenza totale al flusso di O_2 a valle del polmone è dovuta al trasporto convettivo dell' O_2 da parte della circolazione. Ciò è conforme

con l'opinione abituale che il trasporto convettivo da parte della circolazione sia effettivamente il più importante dei fattori che determinano VO_{2max} .

Il polmone come fattore limitante

Nella sezione precedente si sono considerati solo i fattori che limitano VO_{2max} a valle del polmone. In normossia, tuttavia, circa il 35% della caduta di pressione di O_2 tra aria ambiente e mitocondri, e quindi della resistenza totale al flusso di O_2 , è situata a livello dei polmoni. Ne segue anche che $F_v + F_L \approx 0.35$. Quindi, se il sistema fosse lineare, se cioè $F_v + F_Q$ fosse costante indipendentemente dalla pressione parziale di O_2 , variazioni anche piccole di VA condurrebbero a variazioni sostanziali di VO_{2max} . Come è noto, invece, questo non avviene perchè a livello del polmone, e particolarmente in normossia, il sistema è lungi dall'essere lineare, a causa della forma della curva di dissociazione per l' O_2 (Shephard, 1969). Infatti, in soggetti sani a livello del mare, un aumento della ventilazione alveolare (VA), data la costanza del coefficiente di trasporto dell' O_2 in fase gassosa (β_g), conduce ad un'eguale diminuzione di RV (o aumento di GV, v. equazione 2). Tuttavia, questa diminuzione di RV è accompagnata solo da aumenti molto minuti di

VO_{2max} , perchè l'aumento di PaO_2 dovuto all'iper-ventilazione avviene sulla parte piatta della curva di dissociazione del sangue per l' O_2 , e non si accompagna quindi ad alcun aumento significativo di CaO_2 . In altri termini, il coefficiente di trasporto dell' O_2 nel sangue ($\beta_s = (Ca-Cv)/(Pa-Pv)$) si riduce e porta con sé un forte aumento di RQ (o diminuzione di GQ v. equazione 3). In conclusione quindi, in soggetti sani in normossia, la diminuzione di RV dovuta all'aumento di VA è controbilanciata da un, praticamente eguale, aumento di RQ. Al contrario, quando PaO_2 si trova sulla parte ripida della curva di dissociazione del sangue per l' O_2 , la diminuzione di RV, dovuta all'aumento di VA, può condurre ad aumenti sostanziali di VO_{2max} . In questo caso infatti, la diminuzione di RV non è controbilanciata da alcun aumento di RQ. Lo stesso tipo di argomentazioni, applicate ad RL dimostrano che le variazioni di RL possono condurre a variazioni sostanziali di VO_{2max} solo se i cambiamenti di PaO_2 indotti dalle variazioni di RL avvengono sulla parte ripida della curva di dissociazione dal sangue per l' O_2 .

Queste argomentazioni dimostrano che, anche se ventilazione e diffusione polmonare sono responsabili di una frazione non trascurabile della resistenza totale al flusso dell' O_2 dall'aria ambiente ai mitocondri, il loro ruolo come fattori limitanti, in soggetti sani a livello del mare, è molto limitato in quanto variazioni anche notevoli di queste grandezze si accompagnano a variazioni minime di VO_{2max} . In altre parole, a causa della marcata non linearità della curva di dissociazione del sangue per l' O_2 , in normossia FV ed FL non sono costanti, ma dipendono dal livello di PO_2 .

Ferretti e di Prampero (1995) hanno calcolato FV, FL, FQ and Fp a partire da una serie di dati generati al calcolatore che simulavano condizioni di esercizio aerobico massimo a differenti livelli di pressione parziale di O_2 nell'aria inspirata (PIO_2) da 150 a 90 mm Hg. La simulazione era basata su una serie di dati che descrivono il trasporto di O_2 durante lavoro massimale in normossia. Gli effetti delle variazioni di VA su VO_{2max} furono calcolati sul presupposto che il trasporto di O_2 nel sangue venoso misto ($QCvO_2$) nell'ambito considerato sia costante, indipendentemente dal valore di PIO_2



(Ferretti et al., 1993). Le variazioni dei valori di riferimento conseguenti ad una data variazione di VA erano quindi calcolati mediante una procedura iterativa, finchè si otteneva un valore di VO_{2max} compatibile con il valore di riferimento di $QCvO_2$. Per ogni valore di PIO_2 era così possibile calcolare i corrispondenti valori di Fi per tutte le variabili in gioco, a partire dall'equazione 8. I risultati dimostrano come al diminuire di PIO_2 da 150 a 100 mmHg: i) FV ed FL aumentano da ~ 0.07 a ~ 0.25 , mentre ii) FQ diminuisce da ~ 0.7 a ~ 0.3 , e iii) Fp rimane essenzialmente invariato (~ 0.16). Per una discussione più dettagliata si rimanda a Ferretti e di Prampero, (1995).

Discussione del modello

Il trasporto di O_2 dall'aria ambiente ai mitocondri può essere descritto come una cascata di quattro resistenze in serie: resistenza ventilatoria, alveolo arteriosa, circolatoria e periferica (equazione 1). Queste quattro resistenze sono inversamente proporzionali ai seguenti meccanismi fisiologici: la ventilazione alveolare per la capacità di trasporto dell' O_2 in aria, la diffusione alveolo capillare, la gettata cardiaca per la capacità di trasporto dell' O_2 nel sangue e infine la diffusione periferica dell' O_2 e la sua utilizzazione da parte dei mitocondri. La caduta di pressione parziale di O_2 a cavallo di ogni resistenza è direttamente proporzionale alla resistenza stessa e poichè le quattro resistenze descritte sono poste in serie: i) la resistenza totale al flusso dell' O_2 è data dalla somma delle resistenze individuali e ii) il gradiente totale di O_2 dall'aria ambiente al mitocondrio è eguale alla somma dei singoli gradienti. Una variazione di una qualsiasi delle resistenze è accompagnata da un'identica variazione della resistenza totale. Quindi, se il gradiente totale dell' O_2 non cambia, ciò porta ad un'identica variazione del flusso di O_2 dall'aria ambiente al mitocondrio.

Il termine "fattore limitante VO_{2max} ", qui indicato con il simbolo F riferito ad una determinata resistenza, indica la capacità di modificare VO_{2max} che hanno le variazioni della resistenza in oggetto. Quando si afferma che $FQ = 0,75$ e cioè che la massima capacità di trasportare sangue ossigenato alla periferia ha un peso del

75% in termini di fattori limitanti, si intende che, qualora fosse possibile aumentare del 100 % il trasporto di O_2 , VO_{2max} aumenterebbe del 75%. È evidente quindi che tanto più alta è la percentuale attribuita a una singola grandezza fisiologica, tanto più critico è quel fattore nello stabilire VO_{2max} . Se questo dipendesse da una sola grandezza, il peso di quest'ultima sarebbe, ovviamente, 100%.

Il modello discusso sopra va preso "cum grano salis". Infatti, ciascuna resistenza R_i , almeno in linea di principio può essere suddivisa in un cospicuo numero di resistenze in parallelo. Inoltre, l'iesima resistenza dipende anche dalle complesse interazioni dei due gruppi di resistenze in parallelo che costituiscono la resistenza immediatamente a monte (i-1) e quella immediatamente a valle (i+1). Ciò è particolarmente evidente quando si consideri la resistenza diffusiva del polmone (RL), data dal rapporto tra il flusso di O_2 e il corrispondente gradiente alveolo arterioso. È ben noto che, anche se la capacità di diffusione del polmone per l' O_2 fosse infinita, una distribuzione non omogenea del rapporto ventilazione perfusione dei singoli alveoli condurrebbe comunque ad un gradiente $A-a > 0$ (e.g., v. Piiper e Scheid, 1981). Dal punto di vista del modello descritto sopra, ciò è equivalente all'introduzione di una resistenza finita in serie (RL) come conseguenza della maldistribuzione degli n elementi in parallelo che costituiscono la resistenza a monte (ventilatoria) rispetto agli n elementi in parallelo che costituiscono la resistenza a valle (circolatoria), senza alcuna contropartita strutturale.

In modo analogo, la resistenza periferica R_p raggruppa in un unico termine le complesse interazioni tra la diffusione passiva e facilitata (dalla mioglobina) di O_2 , la perfusione muscolare, a sua volta distribuita in modo non omogeneo (Piiper, 1990) e l'utilizzazione mitocondriale dell' O_2 .

Queste sottigliezze fisiologiche non sono state incorporate nel modello, ciò che ne limita, in qualche maniera, l'applicazione. Tuttavia, il modello, il cui vantaggio maggiore è proprio la grande semplicità, dimostra che VO_{2max} non dipende da alcun singolo fattore, ma da una serie di grandezze fisiologiche (v. anche Wagner et al., 1991) il cui peso può essere determinato in modo quantitativo sulla base del modello stesso.

Bibliografia

- Buick, F.J., Gledhill, N., Froese, A.B., Spriet, L., Meyers, E.C. Effect of induced erythrocythemia on aerobic work capacity. *J. Appl. Physiol.* 1980; 48: 636-642.
- Cerretelli, P., di Prampero, P.E. Gas exchange at exercise. In: *Handbook of Physiology, section 3: The Respiratory System, vol. IV: Gas Exchange*, a cura di L.E. Farhi, S.M. Tenney. Bethesda, Md (USA): American Physiological Society 1987, pp. 555-632.
- Dempsey, J.A., Hanson, P.G., Henderson, K.S. Exercise induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *J. Physiol. (London)* 1984; 355: 161-175.
- Eklblom, B., Goldbarg, A.N., Gullbring, B. Response to exercise after blood loss and reinfusion. *J. Appl. Physiol.* 1976; 40: 379-383.
- Ferretti, G., Kayser, B., Schena, F. Effects of hypoxia on cardiovascular oxygen transport in exercising humans. *Pflügers Arch.* 1993; 424: R21.
- Ferretti, G., di Prampero, P.E. Factors limiting maximal O₂ consumption: effects of acute changes in ventilation. *Respir. Physiol.* 1995; 99: 259-271.
- Kaijser, L. Limiting factors for aerobic muscle performance. *Acta Physiol. Scand.* 1970; Suppl. 346: 1-96.
- Kanstrup, I.L., Eklblom, B. Acute hypervolemia, cardiac performance, and aerobic power during exercise. *J. Appl. Physiol.* 1982; 52: 1186-1191.
- Mc Ardle, W.D., Magel, J.R., Lesmes, G.R., Pechar, G.S. Metabolic and cardiovascular adjustments to work in air and water at 18, 25 and 33°C. *J. Appl. Physiol.* 1976; 40: 85-90.
- Piiper, J., Scheid, P. Model for capillary-alveolar equilibration with special reference to O₂ uptake in hypoxia. *Respir. Physiol.* 1981; 46: 193-208.
- Piiper, J. Unequal distribution of blood flow in exercising muscle of the dog. *Respir. Physiol.* 1990; 80: 129-136.
- Prampero (di), P.E. Metabolic and circulatory limitations to VO₂ max at the whole animal level. *J. Exp. Biol.* 1985; 115: 319-331.
- Prampero (di), P.E., Ferretti, G. Factors limiting maximal oxygen consumption in humans. *Resp. Physiol.* 1990; 80: 113-128.
- Shephard, R.J. A non-linear solution of the oxygen conductance equation: applications to performance at sea level and at an altitude of 7.350 ft. *Int. Z. angew. Physiol.* 1969; 27: 212-225.
- Rowell, L.B., Marx, H.J., Bruce, R.A., Conn, R.D., Kusumi, F. Reductions in cardiac output, central blood volume and stroke volume with thermal stress in normal man during exercise. *J. Clin. Invest.* 1966; 45: 1801-1816.
- Taylor, C.R., Weibel, E.R. Design of the mammalian respiratory system. *Respir. Physiol.* 1981; 44: 1-10.
- Wagner, P.D., Hoppeler, H., Saltin, B. Determinants of maximal oxygen uptake. In: *The Lung, Scientific Foundations*, a cura di RG Crystal, JB West, PJ Barnes, NS Cherniack, ER Weibel. Raven press, New York, N.Y. (USA) 1991, vol. 2 pp. 1585-1593.
- West, J.B. Climbing Mount Everest without oxygen: an analysis of maximal exercise during extreme hypoxia. *Respir. Physiol.* 1983; 52: 265-279.
- Woodson, R.D., Wills, R.E., Lenfant, C. Effect of acute and established anemia on O₂ transport at rest, submaximal and maximal work. *J. Appl. Physiol.* 1978; 44: 36-43.