



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Corso di Laurea in Scienze e tecniche dell'attività motoria preventiva e adattata

Adattamenti fisiologici all'altitudine e broncopneumopatia cronica ostruttiva: implicazioni per la riabilitazione polmonare

**Relatore
Vito Brusasco**

**Candidata
Beatrice Raffaghello**

Anno Accademico 2024-25

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO 1 ADATTAMENTI FISIOLÓGICI ALL'ALTA QUOTA	4
1.1 Condizioni ambientali e fisiologia della respirazione.....	4
1.2 Adattamenti acuti	6
1.3 Adattamenti cronici.....	9
1.4 Risposta all'esercizio fisico	13
1.5 Risposta alle basse temperature e disturbi del sonno	16
CAPITOLO 2 COS'È LA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA.....	20
2.1 Fisiopatologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva	20
2.2 Adattamenti all'altitudine	24
2.3 Limitazione all'esercizio fisico	26
2.4 Misure preventive.....	31
3CAPITOLO 3 LA RIABILITAZIONE POLMONARE NELLA BPCO	34
3.1 L'importanza della riabilitazione polmonare e programmi di attività fisica 34	
3.2 Aspetti peculiari della riabilitazione in quota	38
CONCLUSIONI.....	40
RINGRAZIAMENTI.....	38
4 BIBLIOGRAFIA	42

INTRODUZIONE

Lo scopo di questa tesi è stato quello di approfondire i meccanismi di adattamento all'alta quota con particolare riferimento alla capacità di esercizio fisico nei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), una frequente condizione patologica respiratoria caratterizzata da un'eccessiva limitazione del flusso aereo, persistente e progressiva, dovuta a riduzione del calibro delle vie aeree (bronchite cronica) o distruzione del parenchima polmonare (enfisema). Essa ha un impatto non solo a livello respiratorio ma anche sullo stato funzionale, muscolare e cardiovascolare del paziente, compromettendone fortemente la qualità e l'autonomia nelle attività della vita quotidiana. L'ambiente di montagna sottopone l'organismo a condizioni particolari, legate alla riduzione della pressione barometrica e di conseguenza anche alla pressione parziale di ossigeno. Questo stato di ipossia mette "in moto" adattamenti complessi da parte dell'organismo, che possono essere acuti o cronici a seconda della permanenza del soggiorno. Tali meccanismi nei soggetti sani consentono di avviare un processo definito "acclimatazione", mentre nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva l'altitudine può accentuare i limiti respiratori, anche se non tutti i fattori legati alla quota sono sempre da considerarsi negativi. Negli ultimi anni, l'interesse si è spostato molto su come l'esercizio fisico svolto in condizioni di ipossia ambientale (o simulata) possa rappresentare una vera e propria sfida per questi soggetti, osservando i meccanismi di compensazione dell'organismo a due fattori stressogeni: l'esercizio fisico e l'ipossia. Le motivazioni che mi hanno spinto ad approfondire questo tema non hanno solo un risvolto accademico, ma nascono anche da motivazioni più intime e personali. L'interesse della patologia sopra citata è stato influenzato dal fatto che nella mia famiglia ci sono due casi di malattie ostruttive, condizione che mi ha portato a sviluppare una maggiore sensibilità verso questo argomento. Allo stesso tempo, la mia passione per la montagna e lo sport mi hanno spinto a trovare un collegamento tra l'attività fisica praticata in quota nei soggetti affetti da questa patologia, e le possibili applicazioni in ambito di riabilitazione polmonare.

Nel primo capitolo verranno sottolineate le condizioni ambientali tipiche dell'alta quota, ponendo in rilievo le differenze tra adattamenti acuti e cronici nei soggetti sani, la fisiologia della respirazione, la risposta all'esercizio fisico, gli effetti delle basse temperature ed i disturbi del sonno.

Nel secondo capitolo verrà analizzata la fisiopatologia della BPCO e gli adattamenti che presentano questo tipo di pazienti all'altitudine, evidenziandone la limitazione all'esercizio fisico e gli effetti di un farmaco molto utilizzato nella medicina di montagna, l'acetazolamide.

Nel terzo capitolo verrà trattato il tema della riabilitazione polmonare, sottolineando la sua importanza come intervento non farmacologico più efficace nella gestione della BPCO, atto a migliorarne la qualità di vita. Successivamente, verrà affrontato il tema delle sfide in ambito riabilitativo che pone l'alta quota in questi pazienti.

1 CAPITOLO

ADATTAMENTI FISILOGICI ALL'ALTA QUOTA

1.1 CONDIZIONI AMBIENTALI E FISILOGIA DELLA RESPIRAZIONE

Col termine “alta quota” si intende un ambiente al di sopra del livello del mare nel quale l’organismo deve adattarsi per sopperire alla ridotta disponibilità di O₂. Questa condizione è definita “ipossia ipobarica”, in quanto dovuta alla riduzione della pressione barometrica (PB), e di conseguenza della pressione parziale di ossigeno nell’aria inspirata (PIO₂), mentre la frazione di O₂ nell’aria inspirata (FIO₂) è normale. La PB è inversamente correlata con l’altitudine in quanto diminuisce la colonna d’aria soprastante, ma non in maniera lineare in quanto l’aria è meno densa che a livello del mare.

Classificazione altimetrica	Altitudine, m	PB, mmHg
Intermedia	1500-2500	640-570
Alta	2500-3500	570-500
Molto alta	3500-5800	500-385
Estrema	>5800	<385

Fisiologicamente, la pressione di O₂ nell’aria degli alveoli polmonari è

$$PA_{O_2} = (PB - P_{H_2O}) \times F_{I_{O_2}} - PA_{CO_2} / QR$$

dove P_{H₂O} è la pressione del vapore saturo, F_{I_{O₂} la frazione di O₂ nell’aria inspirata (circa 0,21 in ambiente naturale), PA_{CO₂} la pressione parziale di anidride carbonica e QR il quoziente respiratorio (circa 0,8 in condizioni di riposo e dieta bilanciata). Il trasporto di ossigeno dall’aria alveolare al sangue è determinato dalla differenza fra PA_{O₂} e pressione venosa (PvO₂) del sangue che arriva ai polmoni. Con l’aumento della quota, questa differenza si riduce in quanto si riduce la PA_{O₂}, con conseguenti riduzioni della pressione parziale arteriosa di O₂ (PaO₂) e della saturazione emoglobinica (SaO₂).}

Poiché la quantità di O₂ trasportata ai tessuti (TO₂) per minuto è

$$TO_2 = CO \times Hb \times SaO_2$$

dove CO è la portata cardiaca e Hb il contenuto di emoglobina per litro di sangue, la disponibilità di O₂ ai tessuti in alta quota è ridotta.

Per fare fronte a questa limitazione, l’organismo mette in atto complessi adattamenti fisiologici (Figura 1) che si attuano in tempi diversi (Richalet et al., 2015).

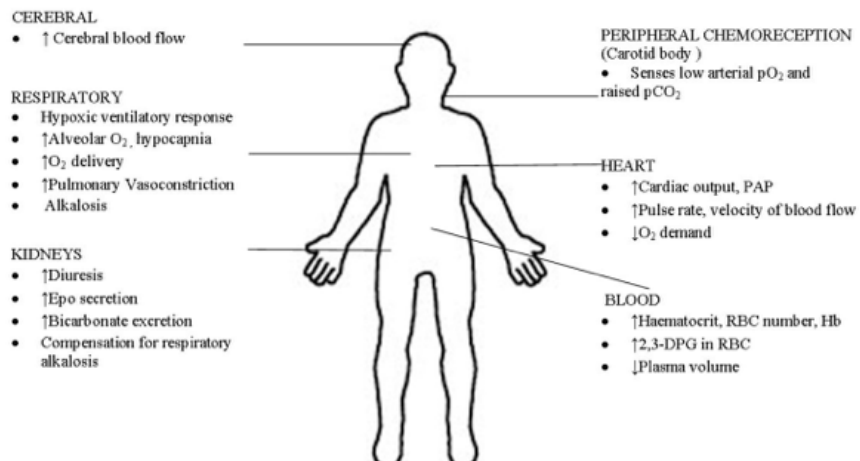


Figura 1. “Physiological adjustments to improve acclimatization to hypobaric hypoxia” (Chawla et al., 2014).

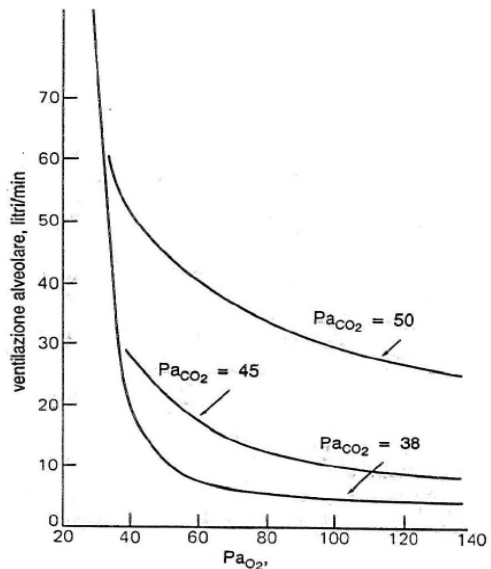
Gli adattamenti fisiologici all’alta quota possono essere distinti in acuti e cronici, in relazione alla durata dell’esposizione. Gli adattamenti acuti si manifestano nelle prime ore o nei primi giorni e includono principalmente modificazioni ventilatorie e cardiovascolari, mentre quelli cronici richiedono settimane o mesi e coinvolgono cambiamenti strutturali e funzionali più profondi, come l’adattamento muscolare e l’ottimizzazione dell’utilizzo dell’ossigeno a livello cellulare (Millet et al., 2010). Questi aspetti, che verranno approfonditi nei paragrafi successivi, si associano frequentemente a basse temperature e ad una ridotta umidità dell’aria, elementi che contribuiscono ad amplificare la risposta di stress dell’organismo, soprattutto durante l’esercizio fisico (Mazzeo, 2008).

Tali risposte adattative influenzano in modo determinante la capacità di svolgere esercizio fisico e la tolleranza allo sforzo, assumendo particolare rilevanza nell’ambito delle scienze motorie, della prevenzione e della riabilitazione, soprattutto nei soggetti con malattie respiratorie croniche.

1.2 ADATTAMENTI ACUTI

I viaggiatori d'alta quota con o senza malattie preesistenti vanno incontro ad esposizioni più o meno prolungate, da ore a settimane, siano essi turisti o lavoratori.

I primi meccanismi che si hanno nel periodo immediatamente successivo alla salita in alta quota per preservare il trasporto di O_2 ai tessuti sono:



sono: un incremento della ventilazione, per contrastare la riduzione di PA_{O_2} e quindi mantenere un'adeguata Sa_{O_2} , un aumento della portata cardiaca, e una maggiore affinità dell'emoglobina per l' O_2 . La risposta ventilatoria, che in condizioni di normossia è prevalentemente regolata dall'attività dei chemiocettori centrali sensibili a variazioni di CO_2 e pH nel liquor cefalorachidiano, in condizioni di ipossia con $Pa_{O_2} < 60$ mmHg viene regolata in maniera iperbolica dall'attività dei chemiocettori periferici (glomi carotidei e del seno aortico) sensibili alle variazioni di O_2 nel sangue arterioso (Figura 2).

Figura 2. Relazione tra ventilazione alveolare (litri/minuto) e pressione parziale di ossigeno alveolare (PA_{O_2}) a differenti livelli di pressione parziale di anidride carbonica arteriosa (Pa_{CO_2}) (West, 2012).

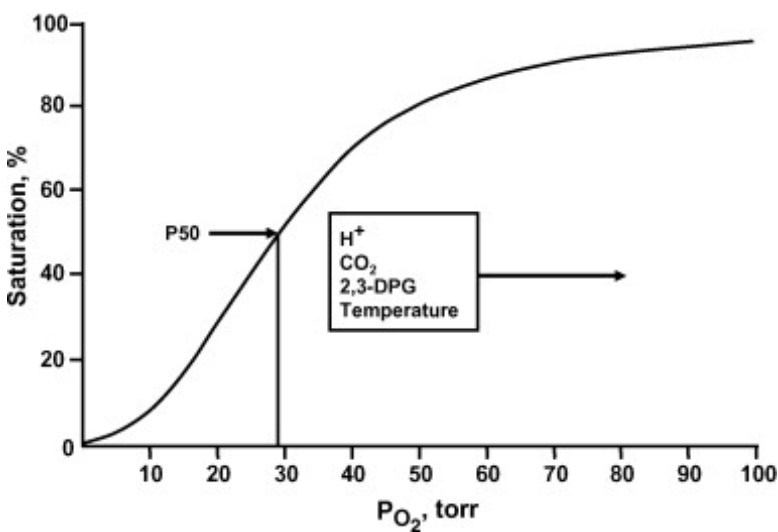
La ventilazione aumenta sia per quanto riguarda la profondità che la frequenza degli atti respiratori, a tal punto da arrivare a raggiungere cinque volte i valori a livello del mare (San, 2013). Ciò consente di ottenere una PA_{O_2} di poco superiore a quella che si avrebbe in assenza di iperventilazione; nonostante la minima differenza in termini di mmHg questo indica "l'accanimento" del corpo a cercare di elevare il più possibile la pressione parziale di O_2 . Sebbene l'iperventilazione costituisca un adattamento (poiché vengono innalzati i livelli di ossigeno nel sangue), al tempo stesso la Pa_{CO_2} alveolare scende (ipocapnia), facendo così aumentare i livelli di pH nel sangue, condizione nota come alcalosi respiratoria. Questo fenomeno non è compatibile con la normale omeostasi corporea, in quanto compromette diverse funzioni, tra cui quelle del sistema nervoso centrale. In questo frangente entra in gioco il sistema renale che, mediante l'escrezione di bicarbonato, riesce a far "spostare" il pH del sangue arterioso verso la normalità dopo circa due o tre giorni riuscendo così a mantenere un'omeostasi che è ciò che consente agli abitanti che vivono a livello del mare di spostarsi in quota senza rischi di alcalosi o ipocapnia (Hornbein et al., 2001).

L'esposizione all'altitudine è associata ad importanti cambiamenti anche nella funzione del sistema cardiovascolare. La risposta cardiovascolare all'ipossia si manifesta dapprima

come un aumento della frequenza e della gittata cardiaca, in modo da far arrivare un maggior volume di sangue ai tessuti; la tachicardia raggiunge il limite massimo verso i 7000-8000 metri (Bärtsch et al., 2007).

Ad altezze elevate, la ridotta SaO₂ rende molto faticoso il lavoro o l'allenamento fisico. Il legame dell'O₂ all'emoglobina è reversibile ed è dipendente dalla PaO₂: nei capillari polmonari l'emoglobina si lega all'ossigeno, mentre a livello tissutale l'emoglobina cede l'ossigeno ai tessuti. Fino ai 300 metri la SaO₂ diminuisce di poco rispetto al livello del mare e non ha alcuna influenza sulla vita quotidiana (tranne che nell'esercizio aerobico intenso), ma un ulteriore aumento di altitudine ne comporta un brusco calo.

Fig. 3. La normale curva di dissociazione dell'emoglobina (Samaia et al., 1986).



Il valore P50 corrisponde al valore di PO₂ a cui l'emoglobina è saturata al 50%. Se la P50 aumenta (cioè la sua curva si sposta a destra) l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno si riduce, mentre se la P50 diminuisce la curva si sposta a sinistra e l'affinità per l'ossigeno aumenta; ciò consente un'efficienza maggiore per cedere più ossigeno ai tessuti. L'affinità con l'ossigeno è influenzata da

diversi fattori, tra cui H⁺, CO₂, ATP e l'interazione con fosfati organici, in particolare il 2,3-DPG (Figura 3). Quest'ultimo è il maggiore componente dei fosfati organici dei globuli rossi e in altitudine la sua concentrazione cresce, riducendo così l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno (Benesch et al., 1967).

L'ipossia influenza direttamente anche il tono dei vasi della circolazione sia sistemica sia polmonare ed incrementa l'attività simpatica attraverso la stimolazione dei chemiocettori periferici, con un'interazione che è il risultato dell'effetto sinergico tra l'effetto diretto dell'ipossia sui vasi sanguigni e la risposta sulla circolazione sistemica e polmonare mediata dai chemiocettori (Figura 4).

Oltre all'aumento della ventilazione e l'attivazione simpatica, l'ipossia acuta causa vasocostrizione polmonare e vasodilatazione sistemica. Nelle prime ore di esposizione la vasodilatazione creata dall'ipossia tende ad annullare la vasocostrizione indotta dall'attivazione simpatica; tale circostanza si traduce lasciando invariata o aumentando debolmente la pressione arteriosa nel circolo sistemico. Nelle prime fasi di esposizione alla quota si verifica un aumento della gittata cardiaca per carichi sub massimali del 50%

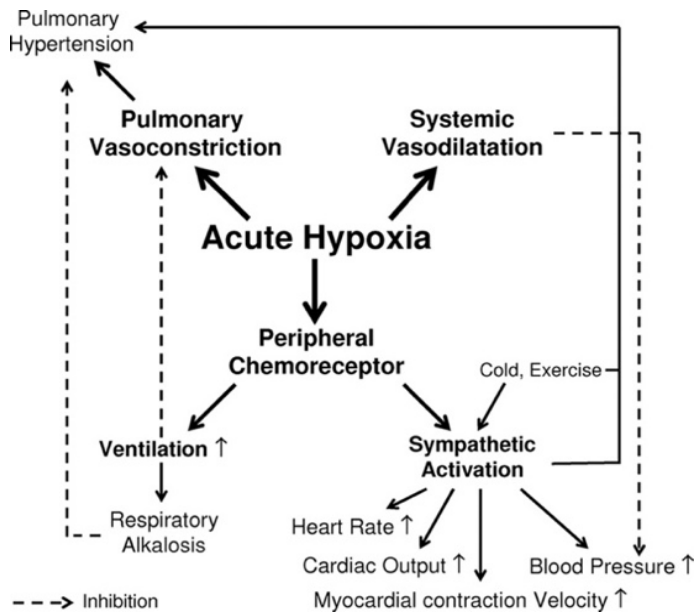


Figura 4. Effetti principali dell'ipossia acuta sul cuore e polmoni (Bärtsch et al., 2007).

Le strategie di acclimatazione appropriate consentono soggiorni brevi ad altitudini superiori a 7000 metri anche per i cosiddetti *lowlanders*, come dimostrato da molti alpinisti (West, 1993). La maggior parte del processo avviene in 1-2 giorni (Chiodi, 1957). Nel caso di acclimatazione non corretta, potrebbero insorgere alcune condizioni che, se non adeguatamente trattate, potrebbero portare a conseguenze anche fatali, come l'edema cerebrale e polmonare (Davis et al., 2017).

Gli individui che salgono rapidamente da basse quote ad altitudini elevate sono a rischio di sviluppare la malattia acuta di montagna (AMS), una condizione comune ma non fatale, i cui sintomi spesso tendono ad autorisolversi dopo due o tre giorni. Il sintomo principale, necessario per fare diagnosi, è la cefalea, che può essere accompagnata da vomito o nausea, sensazione di stordimento, insonnia e astenia, ma non vengono manifestati disturbi neurologici. La velocità con cui si sale in quota è un fattore determinante per la diagnosi di questa patologia. Se i sintomi progrediscono la diagnosi di AMS può sfociare nell'edema cerebrale ad alta quota (HACE), che si manifesta con disturbi come atassia e stato mentale alterato. Solitamente si presenta ad altitudini > 4000 metri, anche se recenti studi hanno dimostrato che si può verificare anche a quote inferiori (Wilson et al., 2009). La patogenesi sia della malattia acuta di montagna sia dell'edema cerebrale di alta quota può essere la stessa, ma in quest'ultima è presente un meccanismo probabilmente correlato ad un aumentato flusso sanguigno cerebrale. Senza un trattamento appropriato HACE può portare alla morte entro 24 ore dall'insorgenza (Luks et al., 2017).

L'edema polmonare d'alta quota è la forma più grave e viene definito non cardiogeno perché la funzione ventricolare sinistra è preservata (Bärtsch et al., 2013). Si verifica ad altitudini superiori ai 2500-3000 metri entro 1-5 giorni dall'arrivo. Rappresenta un meccanismo di difesa da parte dell'arteria polmonare all'ipossia, all'esercizio fisico oppure ad una combinazione degli stessi.

Ci sono due condizioni tipiche per l'edema polmonare ad alta quota:

rispetto al livello del mare. Questo aumento acuto nella gittata cardiaca al carico di lavoro sub massimale è spiegato in gran parte dall'aumento della frequenza cardiaca, che può essere compensato dalla riduzione del volume di eiezione: esso diminuisce durante la prima settimana in quota per poi stabilizzarsi (West, 2012).

- la prima coinvolge i residenti ad alta quota (*highlanders*) che tornano dai soggiorni a bassa quota;
- la seconda include i *lowlanders* non acclimatati che salgono rapidamente ad alte quote.

Le due forme molto probabilmente condividono la stessa fisiopatologia. Come detto sopra, l'ipossia ha un effetto vasodilatatore sulla circolazione sistemica ma vasocostrittore su quella polmonare (vasocostrizione polmonare ipossica o HPV). Quest'ultima è un fenomeno fisiologico in cui le arteriole polmonari si costringono in risposta all'ipossia, per preservare il rapporto ventilazione/perfusione deviando il flusso sanguigno dalle parti mal ventilate a quelle meglio ventilate (West, 2012). Questo meccanismo può compromettere l'integrità del sistema vascolare-polmonare generando infiammazione (Chawla et al., 2014) e aumento della pressione capillare portando, appunto, all'edema polmonare (Charnigo, 2020). Anche le vene polmonari si costringono in risposta all'ipossia, aumentando così la resistenza nella zona di filtrazione del fluido. Tuttavia, i vasi che non sono costretti possono essere sovraperfusi rispetto ad altri. Questo processo potrebbe sembrare a prima vista illogico, in quanto livelli bassi di ossigeno dovrebbero teoricamente portare ad un aumento del flusso ematico ai polmoni per beneficiare di un maggiore scambio gassoso. Tuttavia, una possibile spiegazione è che la vasocostrizione porta ad un aumento del flusso ematico che fa aumentare la superficie totale coinvolta nello scambio gassoso. I soggetti con HPV durante l'esposizione ad ipossia mostrano un maggior aumento della resistenza vascolare polmonare e della pressione arteriosa polmonare (PAP) rispetto ai soggetti normali. L'aumento della resistenza vascolare polmonare aumenta proporzionalmente alla quota ed è in netto contrasto con quanto avviene nella circolazione sistemica.

A causa della bassa PO_2 ambientale in alta quota, anche l'ossigeno che viene apportato ai muscoli subisce una riduzione, in particolare quando l'esercizio fisico riguarda tutto il corpo; perciò, il massimo consumo di ossigeno diminuisce significativamente (Bouchard et al., 1992). Una possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe essere che a livello del mare l'ossigeno è diretto ai muscoli coinvolti durante l'attività fisica, mentre ad alta quota ciò avviene in misura minore e determina una riduzione in termini prestativi. Durante l'esercizio fisico, i muscoli che risentono dell'affaticamento muscolare sono anche il diaframma e la muscolatura addominale. L'aumento dell'affaticabilità dovuto al trasporto minore di ossigeno e l'aumento del lavoro rendono i muscoli respiratori più esposti all'affaticamento, e ciò può determinare una limitazione all'esercizio fisico (Verges et al., 2010).

1.3 ADATTAMENTI CRONICI

Quando il soggiorno permane a lungo in alta quota, si sviluppano altri adattamenti finalizzati al miglioramento delle varie funzioni cellulari.

Ad esempio, la sensibilità globale all'ossigeno aumenta gradualmente, portando all'acclimatazione ventilatoria ipossica (HVA), definita come un aumento tempo-dipendente della ventilazione e della sensibilità ventilatoria in soggetti esposti cronicamente all'ipossia (Joseph et al., 2009). L'acclimatazione ventilatoria ipossica comporta un aumento della risposta ventilatoria ipossica acuta e si verifica nelle settimane conseguenti al soggiorno e varia a seconda dell'altitudine.

I chemiocettori periferici, avvertendo una bassa concentrazione di ossigeno nel sangue, attivano la risposta ventilatoria ipossica che aumenta più ci si espone all'ipossia e questo accade per due meccanismi ben precisi:

- La sensibilità dei glomi carotidei aumenta durante l'ipossia cronica;
- Le cellule del SNC che rispondono all'input afferente del corpo carotideo hanno una reattività maggiore.

La sensibilità di questi recettori aumenta con il prolungamento del soggiorno e di conseguenza migliora anche la ventilazione (Mazzeo et al., 1991).

In seguito, all'acclimatazione ventilatoria si manifesta la de-acclimatazione ventilatoria all'ipossia, riscontrabile in residenti che hanno trascorso molti anni in quota. Si tratta di una persistente iperventilazione che prosegue anche quando viene ripristinata la normossia dopo ipossia cronica (Powell et al., 2000). La HVA varia in base all'altitudine e richiede da giorni a settimane. Uno studio suggerisce che per essere completata occorrono:

- 4 giorni a 3000 metri;
- 2/3 settimane a 4000;
- 4-6 settimane a 5050 (Burgess et al., 2013).

Sopra queste altitudini la frequenza cardiaca a riposo tende ad essere più elevata rispetto ai livelli del mare, mentre la gittata cardiaca ritorna ai livelli basali. Nei dieci giorni successivi al soggiorno in alta quota la frequenza cardiaca tende a diminuire mentre la pressione sanguigna elevata persiste (Bilo et al., 2019). La fase finale di adattamento cronico si acquisisce quando il suo valore non aumenta più.

Nel corso del tempo invece, si manifestano altre risposte adattative quali l'eritrocitosi; l'ipossiemia induce la produzione renale di eritropoietina, che stimola il midollo osseo a produrre una maggior quantità di globuli rossi. Con l'esposizione cronica (mesi, anni o tutta la vita) l'eritropoiesi si stabilizza e contribuisce all'acclimatazione della vita all'ipossia. L'incremento del numero di globuli rossi va normalmente di pari passo con l'aumento dell'ematocrito e della concentrazione di emoglobina. Durante l'ascesa ad altitudini moderate o elevate, i livelli di eritropoietina raggiungono il picco entro 24/48 ore per poi tornare ai livelli basali entro una settimana (Sawka et al., 1996). Per quei soggetti che

permangono in quota meno di una settimana il cambiamento potrebbe non essere considerato così significativo per il processo di acclimatazione (Basu et al., 2007). L'ematocrito, cioè il rapporto tra il volume dei globuli rossi ed il volume totale del sangue, raggiunge un valore stazionario moderatamente alto dopo alcune settimane per poi stabilizzarsi durante tutto l'arco dell'esposizione all'altitudine (Villafuerte et al., 2022). È stato dimostrato che questa fase è la condizione biologica ad alta quota più efficiente dal punto di vista energetico. È stato dimostrato che questa fase è la condizione biologica ad alta quota più efficiente dal punto di vista energetico.

La fase di adattamento cronico è stata originariamente descritta nei pazienti con malattia cronica di montagna, ma è pertinente anche per i residenti ad alta quota. L'esposizione cronica all'ipossia aumenta la pressione polmonare e la densità vascolare, e ciò consente una migliore perfusione polmonare. Le alte quote comprendono un laboratorio naturale per studiare l'adattamento biologico umano all'ipossia e gli adattamenti genetici consentono alle persone di vivere in modo permanente ad altitudini fino a 5000 metri.

Di seguito verranno elencati i principali adattamenti di due popolazioni che abitano da milioni di anni il nostro pianeta: i tibetani e gli andini.

Partendo dal concetto che il livello di ventilazione a riposo e il gradiente alveolo-arterioso sono i determinanti primari della PaO_2 , la $PaCO_2$ è la migliore misura per stimare la ventilazione alveolare. I tibetani, gli andini e gli acclimatati mostrano una ventilazione alveolare più elevata, ma i valori di $PaCO_2$ arteriosa sono più elevati negli andini (Beall, 2007). Il gradiente alveolo-arterioso di ossigeno non cambia sensibilmente con l'acclimatazione, e mostra valori più bassi negli andini e nei tibetani. Un gradiente inferiore è indice di un maggiore volume polmonare totale, in quanto questo aumenta la superficie su cui avviene lo scambio di gas in particolar modo durante l'esercizio fisico (Kiyamu et al., 2015).

I livelli di emoglobina aumentano con l'ascesa dei nuovi acclimatati a causa di una contrazione del volume plasmatico (aumento della produzione degli eritrociti) e variano a seconda delle popolazioni. Tuttavia, l'emoglobina umana non è geneticamente adattata per la funzione ad alta quota. Gli esseri umani, nativi di altissima quota sia nelle Ande che nelle montagne dell'Himalaya, possono anche aumentare l'affinità O_2 , non a causa di una differenza fondamentale nella struttura o nella funzione dell'emoglobina, ma a causa di un'estrema iperventilazione e alcalosi (Winslow, 2007). I nativi ad alta quota sono alcalini a causa dell'iperventilazione; la riduzione della $PaCO_2$ e l'aumento del pH compensano entrambi l'effetto del 2,3-difosfoglicerato, con un risultato netto che il P_{50} nei nativi di alta quota non era distinguibile dai valori del livello del mare. Valori più alti sono stati ritrovati maggiormente negli andini, avvicinandosi a quelli dei *lowlanders* acclimatati.

La crescita accelerata del torace è associata ad una ridotta crescita degli arti superiori ed inferiori, presumibilmente per ridurre la superficie corporea e la dispersione di calore, con conseguente maggiore volume polmonare rispetto alle dimensioni del corpo, che portano ad una migliore capacità di diffusione.

La crescita del polmone come risposta adattativa che si manifesta nei primi anni di vita per far sì che si abbia una maggiore superficie alveolare necessaria allo scambio gassoso non si accompagna ad una crescita parallela delle vie aeree (Llapur et al., 2016). Questa crescita, cosiddetta disinaptica, porta ad avere una massa d'aria più grande da convogliare in vie aeree con sezione d'area cumulativa proporzionalmente minore, che può manifestarsi come quadro spirometrico pseudo-ostruttivo (valori di Volume Espiratorio Massimo in un Secondo (VEMS) e Capacità Vitale Forzata (CVF) nei limiti della norma ma con rapporto tra questi ultimo ridotto). La crescita disinaptica viene classificata in intrinseca ed acquisita: la prima si riferisce a meccanismi che sono strutturalmente "propri" dell'individuo, mentre la seconda è il risultato dell'ostruzione delle vie aeree e della conseguente iperinflazione durante lo sviluppo del polmone (Tepper et al., 2024). La crescita disinaptica è di particolare rilevanza durante il periodo di sviluppo del polmone nell'infanzia e nell'adolescenza. I fattori ambientali quali il fumo in gravidanza e le nascite premature contribuiscono al manifestarsi di questa condizione (McGinn et al., 2023).

La disinapsi può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie croniche: se questi individui si espongono a fattori di rischio (inalazione di agenti irritanti, fumo ecc...) il quadro patologico si complica, sfociando in patologie come la BPCO, oggetto di questa ricerca. In questo tipo di pazienti viene accelerato il declino della funzione polmonare a causa di una minore funzione della stessa in condizioni al *baseline* (McGinn et al., 2023).

L'ipossia cronica ha anche effetti negativi sui muscoli scheletrici (minore sezione di area trasversale e minore densità di fibre) (Green et al., 1989) con effetti sui profili funzionali e metabolici (Breen, 2008).

1.4 RISPOSTA ALL'ESERCIZIO FISICO

Abbiamo discusso in precedenza gli adattamenti dell'esposizione alla quota; di seguito l'attenzione verrà posta sulla risposta fisiologica all'esercizio fisico a livello del mare e in quota.

Il trasporto dell'ossigeno dall'atmosfera ai muscoli coinvolti nell'esercizio richiede una sequenza coordinata di processi fisiologici. Ogni atto respiratorio introduce aria nei polmoni, dove l'ossigeno diffonde dagli alveoli al sangue e si lega all'emoglobina. L'ossigeno legato all'emoglobina viene successivamente trasportato ai muscoli attraverso il flusso sanguigno, diffonde dai capillari alle fibre muscolari e, infine, raggiunge i mitocondri. Qualora l'apporto di ossigeno ai mitocondri sia insufficiente, la produzione di energia cellulare risulta compromessa, con conseguente riduzione della funzionalità muscolare.

A livello del mare, il sistema respiratorio di individui giovani e sani può generalmente essere considerato adeguato a soddisfare le richieste di scambio gassoso associate anche a esercizi di resistenza e alta intensità. Ciò è attribuibile al fatto che la capacità funzionale del sistema polmonare sano è, nella maggior parte dei casi, sufficiente a far fronte alle elevate richieste metaboliche indotte dall'esercizio fisico (Dempsey et al., 1985). Inoltre, la capacità diffusiva dell'ossigeno dai polmoni al sangue a livello del mare è migliore, poiché il gradiente di pressione tra alveoli e sangue venoso è alto (Samaia et al., 1986).

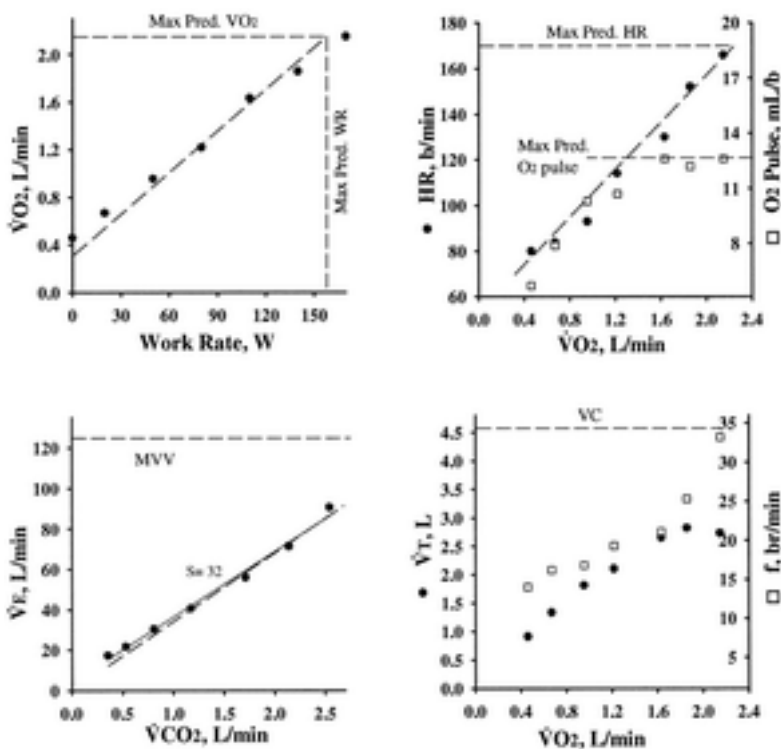


Figura 5. Risposta cardiopolmonare all'esercizio incrementale in soggetto sano (ATS/ACCP, 2003).

Come si evince dalla figura 5, l'interruzione dell'esercizio a carico incrementale è determinata prevalentemente da limiti di tipo cardiovascolare, in particolare dal raggiungimento della frequenza cardiaca massima, ma non da limiti ventilatori, poiché è ancora presente una riserva ventilatoria (differenza fra massima capacità ventilatoria a riposo e ventilazione al massimo carico di esercizio).

Nella maggior parte degli individui sani, la ventilazione polmonare durante l'esercizio aumenta in maniera proporzionale alla produzione di CO₂ fino al raggiungimento della soglia anaerobica, oltre la quale aumenta più di quanto richiesto per l'eliminazione della CO₂ prodotta.

L'allenamento in quota merita di essere attenzionato, in quanto espone l'organismo a due fattori stressogeni distinti ma concomitanti: l'ipossia ambientale e l'ipossia locale indotta dall'esercizio fisico. Tra questi, lo stimolo dell'esercizio risulta più potente nel determinare la riduzione della PO₂ muscolare rispetto alla sola ipossia ambientale (Lemieux et al., 2021).

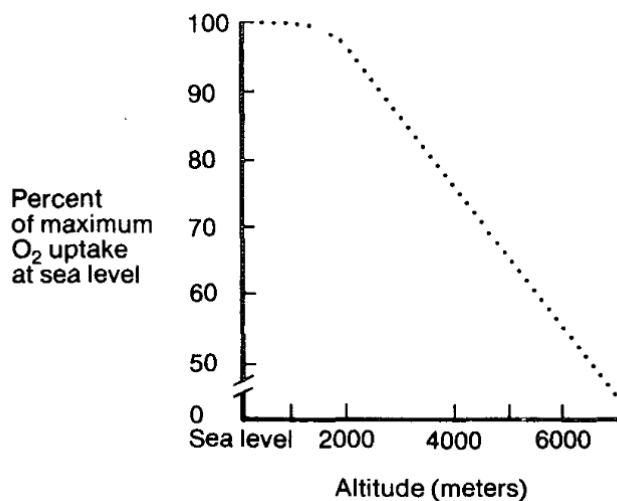
La combinazione di tali fattori può accentuare lo stress ipossico a livello del muscolo scheletrico. Inoltre, la ridotta densità dell'aria in quota consente un incremento della ventilazione massima, che può raggiungere valori fino a 200 L/min (Samaia et al., 1986).

Un esempio estremo della risposta fisiologica all'esercizio in quota è rappresentato dalla cima dell'Everest, che coincide con il limite massimo di sopravvivenza umana. In tali condizioni, la ventilazione alveolare può aumentare di 5–6 volte rispetto al livello del mare, riducendo la PACO₂ da circa 40 mmHg a valori di 7–8 mmHg, con conseguente alcalosi respiratoria e pH che può raggiungere valori compresi tra 7,7 e 7,8. L'iperventilazione deve essere sufficientemente intensa per mantenere la PAO₂ al di sopra di 35 mmHg, valore considerato minimo di sicurezza e raggiunto generalmente oltre i 7000 metri (Maldonato, 2018).

Inoltre, l'ipossia compromette il rilascio di ossigeno ai muscoli attraverso due principali meccanismi: da un lato, la riduzione della PAO₂ rende più marcata la limitazione della diffusione alveolo-capillare; dall'altro, viene potenziata la risposta iperventilatoria all'esercizio, con un conseguente aumento del lavoro respiratorio. Questi fattori contribuiscono ad accelerare lo sviluppo della fatica muscolare periferica durante esercizi ad alta intensità, determinando una riduzione della performance (Amann et al., 2009).

Il massimo consumo di ossigeno (VO₂ max) è strettamente correlato alla capacità di trasporto e utilizzo dell'ossigeno e rappresenta il principale indice della capacità di esercizio aerobico, poiché riflette sia l'efficienza del sistema cardiovascolare sia la capacità dei tessuti periferici di utilizzare l'ossigeno.

Durante l'esercizio in quota, la saturazione arteriosa di ossigeno rappresenta una variabile critica. Mentre a basse altitudini la SaO₂ tende a essere perlopiù mantenuta, è stato stimato che oltre i 2500 metri ogni incremento di 100 metri di quota comporti una riduzione di circa l'1% della SaO₂. A quote estreme, superiori ai 5000 metri, la SaO₂ può ridursi fino a valori prossimi all'80% (Mourot, 2018). In questo contesto, la gittata cardiaca assume un



ruolo ancora più determinante nel garantire un adeguato apporto di ossigeno ai tessuti. Essa aumenta in risposta alla riduzione della SaO_2 , mentre tende a ridursi quando tale concentrazione è più elevata, grazie a una maggiore disponibilità di emoglobina ed a una più efficiente capacità di trasporto dell'ossigeno. Durante lo sforzo in ipossia, la gittata cardiaca risulta più elevata, ma

nei soggetti acclimatati, tuttavia, i valori di gittata cardiaca in normossia e in ipossia non differiscono significativamente, poiché la capacità di pompaggio cardiaco appare sostanzialmente sovrapponibile (Calbet et al., 2009).

Al contrario, in condizioni di ipossia acuta grave, tipiche di altitudini superiori ai 4500 metri, la gittata cardiaca massima risulta compromessa, con una conseguente riduzione dell'erogazione sistemica di ossigeno e della performance fisica (Wehrlin et al., 2006).

Un ulteriore aspetto rilevante è rappresentato dall'intensità dell'esercizio. A parità di carico di lavoro esterno, l'esercizio svolto in quota richiede una maggiore intensità relativa, accompagnata da specifici adattamenti fisiologici (Wyatt, 2014). Ad esempio, un carico di lavoro di 100 Watt a livello del mare richiede un consumo di ossigeno (VO_2) di circa 1,5 L/min, corrispondente al 50% del VO_2 max. Tuttavia, considerando una riduzione del 25% del VO_2 max a 4300 metri, lo stesso carico di lavoro rappresenta un'intensità pari a circa il 65% del VO_2 max.

Questo fenomeno è spiegabile dal fatto che, sebbene il VO_2 durante esercizio sub-massimale rimanga simile tra livello del mare e in quota grazie all'aumento della portata cardiaca, il VO_2 max diminuisce progressivamente con l'altitudine, con una riduzione stimata tra l'1,5 e il 3,5% ogni 300 metri sopra i 1500 metri (Figura 6).

Figura 6. Riduzione percentuale del VO_2 max in correlazione con l'altitudine (Fulco et al., 1988).

È importante sottolineare che la limitazione principale alla capacità di esercizio in quota non è rappresentata dalla ventilazione, che continua ad aumentare, bensì dal raggiungimento del VO_2 max, che si stabilizza (Buskirk et al., 1967).

1.5 RISPOSTA ALLE BASSE TEMPERATURE E DISTURBI DEL SONNO

In alta quota, l'ipossia coesiste con altri fattori stressogeni come la disidratazione e soprattutto il freddo (Massey et al., 2018).

Gli esseri umani però, possiedono meccanismi termoregolatori che permettono di facilitare l'adattabilità in un ampio range di temperature ambientali, specialmente in quelle fredde.

La zona termica neutra è definita come "il massimo gradiente (temperatura della pelle-temperatura dell'aria) sopra il quale il corpo può mantenere la sua temperatura senza un aumento della produzione di calore" (Parsons, 2014). Ciò significa che ad una temperatura dell'aria minore di 28,5° C, il corpo mette in atto una serie di meccanismi per mantenere la temperatura corporea, quindi favorire l'omeostasi termica.

Ci sono fattori come il dispendio di energia, lo spessore del grasso sottocutaneo e l'abbigliamento che innalzano questa soglia, dove il corpo non percepisce il freddo come fattore di stress fisiologico che influisce sulla termoregolazione. Quando il nostro corpo si espone a temperature molto basse, il flusso sanguigno diminuisce per ridurre al minimo la dispersione di calore, e ciò fa sì che la temperatura della pelle diminuisca (Shin et al., 2020). Questo meccanismo aiuta a garantire la temperatura corporea profonda, ma allo stesso tempo aumenta il rischio di congelamento e può portare alle lesioni da freddo. I piedi sono i più esposti a questo tipo di condizione perché hanno un flusso sanguigno ridotto.

Qualora si presenti il freddo in aggiunta allo stimolo ipossico, sia esso acuto o cronico, la vasocostrizione cutanea può perdurare rallentando il processo di riscaldamento (Fahim et al., 1992). Johnson et al. riportano in un loro studio una grossa diminuzione della temperatura interna durante l'esposizione al freddo in ipossia rispetto a quella in normossia. Questo perché la produzione di calore decresce in ipossia a causa della concentrazione minore di ossigeno nell'aria. D'altra parte però, il calo della temperatura cutanea non è così evidente in ipossia come in normossia. Ciò implica che in ipossia il corpo dissipa una maggiore quantità di energia termica, fenomeno dovuto ad una marcata differenza tra la temperatura cutanea e ambientale.

Il deficit di energia termica (conseguente a minore produzione di calore e grande rilascio di energia termica) è considerato il fattore principale che induce ipotermia in ambiente ipossico freddo. La grande escursione tra la temperatura cutanea pelle e l'ambiente freddo in condizioni ipossiche ci suggerisce che c'è una notevole differenza di concentrazione di vapore acqueo tra la superficie del corpo e l'ambiente (Fukazawa et al., 2013).

Le variazioni termiche generali dopo una permanenza ad alta quota sono state studiate sia da Blatteis e Lutherer che da Mathew, pur con risultati contrastanti. I primi hanno dimostrato che le variazioni termiche in 6 abitanti di pianura acclimatati durante 6 settimane a 4360 metri sono scomparse immediatamente dopo la discesa (Blatteis, 1976). Al contrario, Mathew ha riscontrato cambiamenti nella risposta al freddo negli abitanti delle

pianure a livello del mare dopo un soggiorno in alta quota da tre settimane ad un anno (Mathew et al., 1977).

La temperatura sembra essere un potenziale fattore di rischio anche per le malattie respiratorie come la BPCO, in particolar modo per le riacutizzazioni. Donaldson et al hanno riferito che la bassa temperatura era correlata a una riduzione della funzionalità polmonare e contribuiva ad aumentare le riacutizzazioni della BPCO. L'esposizione alle basse temperature potrebbe ridurre rapidamente l'immunità alle infezioni respiratorie e diminuire la clearance mucociliare, con rischio di riacutizzazione della BPCO.

Oltre alle basse temperature, chi viaggia in quota dovrà fare i conti non solo con l'ipossia e la temperatura stessa, ma anche con i disturbi del sonno, anche se dovrà essere ancora oggetto di ulteriori approfondimenti il fatto di riuscire a trovare relazioni tra l'ipossia (acuta o cronica) e la sua capacità di influenzare il sonno.

Pochi studi scientifici hanno indagato gli effetti dell'esposizione all'altitudine sulla qualità del sonno e sulle sue caratteristiche, ma cercheremo di analizzare quelli più rilevanti al fine della nostra ricerca. Generalmente, le persone che viaggiano in alta quota riferiscono sintomi che includono una bassa qualità del sonno, frequenti risvegli, insonnia ed una sensazione di soffocamento che è secondaria a disturbi respiratori preesistenti. Sebbene queste reazioni possano verificarsi ad altitudini superiori a 1500 metri, la respirazione periodica e le apnee centrali secondarie all'altitudine in genere compaiono sopra i 2000 metri, mentre ad altitudini superiori a 4000 questi si verificheranno praticamente in tutti gli individui (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

L'apnea centrale del sonno è caratterizzata da episodi apnoici senza sforzo ventilatorio associato. Le apnee centrali si verificano durante il sonno come conseguenza dell'iperventilazione, che si verifica ad alta quota (White, 1985). Il controllo ventilatorio instabile è manifestazione patognomica di questo disturbo (Eckert, 2007). La respirazione periodica, a cui si è fatto cenno in precedenza, è caratterizzata da fasi di iperventilazione seguite da fasi di ipoventilazione, ricordando molto il modello di Cheyne-Stokes (Kupper et al., 2008). Questa è un'anomalia del ritmo respiratorio, in cui le apnee centrali si alternano alle iperpnee (Yumino et al., 2008). Resta ancora da chiarire se sia la respirazione periodica ad innescare i risvegli oppure se sia la frammentazione del sonno a favorire l'instabilità del controllo ventilatorio. I viaggiatori che arrivano dalle pianure, che abbiamo definito "*lowlanders*", presentano un sonno scarso nelle prime notti, ma poi quest'ultimo migliora con il processo di acclimatazione (Nussbaumer-Ochsner et al., 2010).

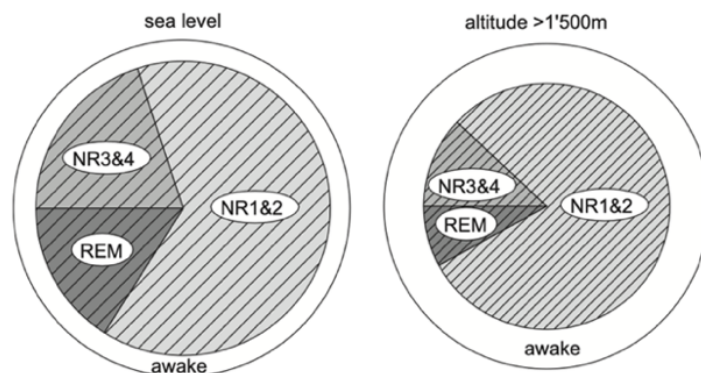


Figura 7. “Qualitative representation of sleep structure recorded at sea level and in the first night at altitude” (Lathsang et al., 2013).

La struttura del sonno cambia da livello del mare ad alta quota non solo come rapporto fra tempo del sonno e il tempo trascorso nel letto, ma anche come accorciamento dei tempi di sonno profondo (REM e NREM 3 e 4) rispetto a quello del sonno leggero (1 e 2) (Bloch et al., 1985)

Inoltre, ad altezze estreme c'è una forte attivazione simpatica, il che rende molto difficile avere un sonno regolare e ristoratore. Attraverso una buona pre-acclimatazione, tutti i problemi di sonno causati dall'altitudine possono essere trattati nel miglior modo possibile (Pransohler et al., 2017).

Dalla polisonnografia è emerso che il sonno di questi pazienti è scarso, con tempi di sonno ridotti, aumento dei risvegli notturni e una differente architettura del sonno) (Cormick et al., 1986). C'è una diretta correlazione tra la gravità dell'ostruzione del flusso d'aria e la qualità del sonno, con la SaO₂ che è un indicatore predittivo della qualità del sonno.

L'ipoventilazione che si verifica fisiologicamente nel sonno è il motivo per cui le anomalie degli scambi gassosi peggiorano nei pazienti che sono già ipossiemicici durante la veglia. Uno studio randomizzato, effettuato dall'università di Zurigo in collaborazione con diversi dipartimenti di medicina, ha rivelato che i residenti a bassa quota con BPCO, da moderata a grave, che soggiornano per due notti ciascuna a 1650 e 2590 metri, hanno sperimentato ipossiemia notturna, una ridotta efficienza del sonno e una riduzione del sonno a onde lente con comparsa di apnee/ipopnee prevalentemente di tipo centrale. Anche in persone sane l'esposizione ipobarica ha indotto nella prima notte ipossiemia notturna, respirazione periodica e disturbi del sonno (Lathsang et al., 2013). La durata e la struttura del sonno sono state compromesse a 2590 mt, come si evince in una ridotta efficienza del sonno del 59%, un tempo più lungo di veglia dopo l'inizio del sonno ed una leggera riduzione del sonno a onde lente rispetto a 490 metri.

Rispetto a questa quota, la frequenza cardiaca è aumentata ad altitudini più elevate. L'aumento della frequenza cardiaca a 1650 e 2590 m è coerente con l'eccitazione simpatica dovuta all'ipossiemia. Negli studi eseguiti vicino al livello del mare, è stato

segnalato che i pazienti con BPCO soffrivano di scarsa qualità del sonno auto-riferita con insonnia, irrequietezza e frequenti risvegli che si sono riflessi in una ridotta efficienza del sonno del 66% e una riduzione del sonno REM del 13% durante la polisonnografia (Valipour et al., 2011). L'analisi del sonno a 490 metri in pazienti con BPCO da moderata a grave ha rivelato una bassa efficienza del sonno, ma le frazioni di NREM 3 e 4 e sonno REM si sono rivelate simili ai valori corrispondenti nei partecipanti senza ostruzione del flusso d'aria e apnea notturna.

Nel loro insieme, i risultati degli studi possono indicare che l'ipossia ipobarica alteri la struttura del sonno principalmente influenzando la capacità di addormentarsi e di raggiungere le fasi profonde del sonno (Latshang et al., 2019).

2 CAPITOLO

COS'È LA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

2.1 FISIOPATOLOGIA DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Durante il corso degli anni la complessità fisiopatologica della broncopneumopatia cronica ostruttiva, la sua prevalenza e la frequente presenza di comorbidità hanno fatto sì che l'interesse clinico si spostasse sempre di più verso questa condizione patologica (Petty, 2006). Questo è dovuto anche al fatto che essa coinvolge un numero sempre più crescente di persone, diventando così la terza causa di mortalità nel mondo (Brakema et al., 2019).

La BPCO definita come un disturbo respiratorio complesso caratterizzato da sintomi (dispnea, tosse, espettorazione) con ostruzione al flusso aereo che è solitamente progressiva, solo parzialmente reversibile e generalmente dovuta ad alterazioni delle vie aeree (bronchite cronica) e/o del parenchima polmonare (enfisema) causate da risposte infiammatorie a particelle e gas nocivi (Han et al., 2007).

L'ostruzione al flusso aereo rappresenta l'elemento determinante per la diagnosi di BPCO ed è nella maggior parte dei casi evidenziabile con la semplice spirometria. Per comprendere le alterazioni funzionali respiratorie della BPCO, si devono innanzitutto considerare i meccanismi che determinano i volumi polmonari e il flusso d'aria attraverso l'albero tracheobronchiale.

La meccanica toraco-polmonare si basa sull'interazione tra due strutture (figura 8):

- il polmone, che tende naturalmente a collassare;
- il torace, che tende invece ad espandersi a bassi e medi volumi, ma a collassare ad alti volumi polmonari;

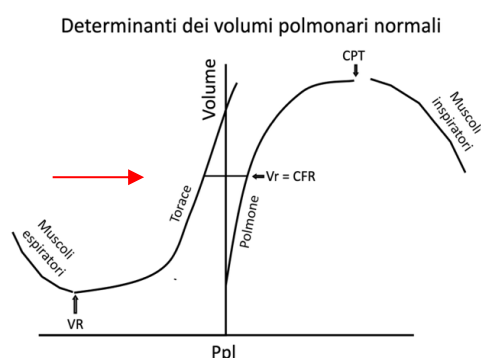


Figura 8. Meccanica toraco-polmonare.

Per espandere il polmone serve una differenza di pressione positiva fra bocca e cavo pleurico. Il polmone può espandersi fino ad un massimo volume a cui raggiunge un plateau, anche se il torace potrebbe ulteriormente espandersi.

- Il volume raggiungibile con una inspirazione massimale (capacità polmonare totale, CPT) è determinato dal bilanciamento fra le forze di retrazione di torace e polmone e la forza dei muscoli inspiratori.
- Il volume minimo raggiungibile con una espirazione massimale (volume residuo, VR) è determinato dal bilanciamento fra la forza di espansione del torace e la forza dei muscoli espiratori.
- Il volume al quale la forza di retrazione del polmone e quella di espansione del torace si bilanciano in assenza di forze muscolari esterne è detto volume di rilasciamento (V_r) e corrisponde al volume di aria a fine di una normale espirazione passiva, cioè la Capacità Funzionale Residua (CFR).
- Nel caso di ridotta pressione elastica polmonare come nel caso dell'enfisema (figura 9), la CPT e la CFR aumentano, condizione definita "iperdistensione statica".

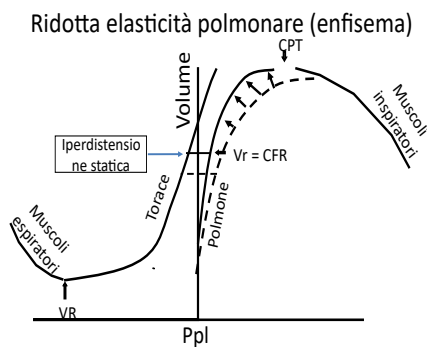


Fig. 9 La perdita di elasticità polmonare spinge il polmone verso volumi maggiori, portando a iperdistensione statica.

Il flusso aereo in espirazione dipende da:

- Pressione di ritorno elastico del polmone (forza di spinta che lo favorisce);
- Resistenza delle vie aeree (dissipazione di energia che lo ostacola).

Nella BPCO entrambi i meccanismi sono compromessi: il rimodellamento delle vie aeree dovuto all'infiammazione cronica (bronchiolite ostruttiva) porta ad un'aumentata resistenza delle vie aeree, mentre la distruzione del tessuto polmonare (enfisema) è responsabile della riduzione della forza di retrazione elastica del polmone. Ambedue i meccanismi sono la causa di riduzione del flusso aereo in espirazione tipica della BPCO, ma concorrono anche ad alterare la distribuzione dei volumi polmonari ed il rapporto ventilazione/perfusione, con conseguenze sugli scambi gassosi (Decramer et al., 2012).

- ***Iperdistensione polmonare***

Nei soggetti con BPCO, la capacità funzionale residua può essere aumentata per motivi sia statici sia dinamici. L'iperdistensione statica è dovuta alla riduzione della forza di ritorno elastico polmonare, come sopra descritto, quella dinamica alla limitazione del flusso espiratorio, che non consente di raggiungere il volume di rilasciamento con l'espiazione passiva. Nei casi meno gravi l'iperdistensione dinamica compare solo durante esercizio fisico quando il volume corrente e il flusso nelle vie aeree devono aumentare (Figura 10), ma nei casi più gravi può essere presente anche a riposo.

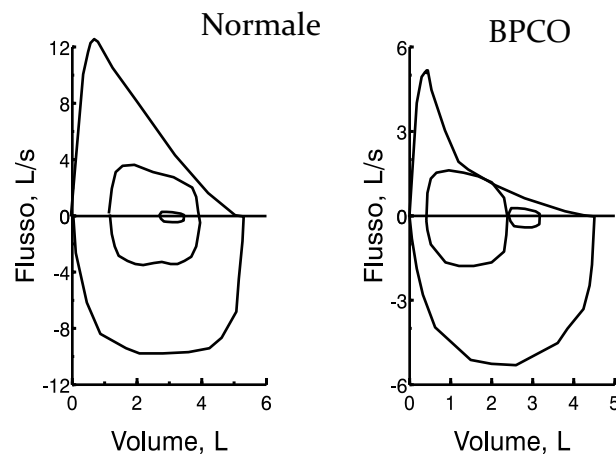


Figura 10. Curve flusso- volume nei soggetti sani (a sinistra) e nei soggetti con BPCO (a destra).

L'iperdistensione dinamica si verifica sia per la riduzione del calibro delle vie aeree (bronchite) sia per la perdita degli attacchi parenchimali (enfisema), quando la forza di trazione esercitata dal parenchima polmonare sulla parete delle vie aeree (forza di interdipendenza) si riduce.

- ***Anomalie degli scambi gassosi***

L'anomalia più frequente nei soggetti con BPCO è l'ipossiemia arteriosa. Il meccanismo principale è la presenza di regioni a basso rapporto ventilazione perfusione. In presenza di enfisema, il trasporto di ossigeno dall'aria al sangue può essere anche limitato a causa della ridotta superficie alveolare e del volume capillare. Nei soggetti con BPCO più grave, l'ipossiemia può essere accompagnata da ipercapnia. Quest'ultima è segno di ipoventilazione alveolare per effetto spazio morto in zone ad alto rapporto ventilazione/perfusione o per ridotta efficienza dei muscoli respiratori.

- ***Ipertensione arteriosa polmonare***

Un aumento della pressione polmonare precapillare nella BPCO può avere due cause: una riduzione del letto vascolare e/o la vasocostrizione ipossica. La riduzione del letto vascolare può avvenire a seguito di rimodellamento delle pareti delle arteriole dovuto ad una risposta infiammatoria cronica simile a quella riscontrabile nelle vie aeree, con conseguente riduzione di calibro delle arterie polmonari; oppure, in presenza di enfisema,

alla riduzione del numero di vasi per perdita di tessuto. La vasocostrizione ipossica è una risposta fisiologica dei vasi polmonari tendente a ridurre la perfusione nelle zone poco ventilate e quindi preservare il rapporto ventilazione/perfusione. L'evoluzione dell'ipertensione polmonare può condurre a ipertrofia ventricolare destra ed eventualmente a insufficienza cardiaca destra (cuore polmonare), che rappresenta un fattore prognostico altamente negativo (Funke et al., 2016).

- **Effetti sistemici**

Numerosi studi hanno evidenziato che la BPCO è spesso associata a molteplici manifestazioni extra-polmonari'. Questi sono dovuti in massima parte all'aumentato rilascio di citochine proinfiammatorie, come IL-1, IL-6 e il TNF-alfa che raggiungono i massimi livelli durante le riacutizzazioni di malattia. È ormai noto che molti pazienti con BPCO presentano comorbidità con influenza significativa sulla loro qualità di vita e sulla loro sopravvivenza. La limitazione del flusso aereo e in particolare l'iperinflazione influenzano la funzionalità cardiaca e gli scambi gassosi. I mediatori infiammatori presenti in circolo possono provocare perdita a livello dei muscoli scheletrici e cachessia, e possono causare o peggiorare eventuali comorbidità.

2.2 ADATTAMENTI ALL'ALTITUDINE

Sebbene tutta la cascata di meccanismi adattativi descritti nel capitolo precedente si riveli particolarmente efficace negli individui sani, ciò non si verifica in chi soffre di BPCO, in quanto questi non riescono a soddisfare le richieste ventilatorie per fare fronte all'ipossia.

I pazienti con BPCO sono predisposti agli effetti negativi dell'altitudine per diversi motivi: la loro capacità di aumentare la ventilazione in risposta all'ipossia può essere meccanicamente limitata dalla incapacità di aumentare il volume corrente e la necessità di aumentare la frequenza respiratoria. Questo può aggravare l'intrappolamento aereo, determinando un incremento del lavoro respiratorio, e aumentare lo spazio morto con conseguente ritenzione di CO₂ (ipercapnia) (Guyton et al., 2021). L'ipossia, inoltre, desensibilizza i chemiocettori centrali alla CO₂, indirizzando così il *drive* ventilatorio ancor di più verso lo stimolo ipossico.

L'ipossiemia aggravata dall'ipossia ambientale favorisce le anomalie degli scambi gassosi. Nella BPCO il rapporto ventilazione/perfusione è frequentemente alterato a causa di aree che non sono adeguatamente ventilate e/o perfuse. L'esposizione all'altitudine accentua tali alterazioni, determinando un peggioramento dell'ipossiemia già presente a livello basale. Ciò comporta significative desaturazioni, anche a quote relativamente moderate (1500-2000 metri) in particolar modo durante lo sforzo fisico (Weitzenblum et al., 2001).

Nel paziente con BPCO, la ridotta riserva ventilatoria e l'aggravamento dell'ipossiemia determinano una marcata intolleranza allo sforzo, con comparsa precoce di dispnea, affaticamento muscolare e, nei casi più gravi, sincope.

La diminuzione dell'ipossia alveolare favorisce inoltre la vasocostrizione polmonare ipossica, determinando un aumento significativo della pressione arteriosa polmonare, meccanismo che può aggravare una preesistente ipertensione polmonare e favorire lo sviluppo o la progressione verso il cuore polmonare cronico, con possibile scompenso del ventricolo destro.

Vi sono inoltre differenze significative nella curva di dissociazione dell'emoglobina. Nei soggetti sani, le variazioni della PaO₂ interessano la porzione piatta della curva dell'ossi-emoglobina, determinando una diminuzione moderata della saturazione di ossigeno (SpO₂). Al contrario, nei soggetti con PaO₂ di base ridotta, come nella BPCO, la diminuzione di PaO₂ riguarderà la parte più ripida della curva dell'ossi-emoglobina, con una diminuzione della SaO₂ più marcata e clinicamente più rilevante.

Per quanto riguarda l'acclimatazione all'altitudine, come discusso nel capitolo precedente, la permanenza in quota deve essere prolungata affinché si instauri un aumento della secrezione di eritropoietina, con conseguente incremento della massa eritrocitaria e della capacità di trasporto dell'ossigeno. Nel paziente con BPCO, tale adattamento risulta spesso già attivato in condizioni di normossia ambientale, a causa dell'ipossiemia cronica. L'ulteriore stimolo eritropoietico indotto dall'altitudine può determinare o aggravare una

eventuale poliglobulia, con aumento della viscosità ematica e maggiore rischio di complicanze tromboemboliche (Groenewegen et al., 2003).

Tuttavia, non tutti gli effetti dell'altitudine sono negativi per i soggetti con BPCO. In alta montagna, a causa della ridotta pressione barometrica l'aria è meno densa. La resistenza delle vie aeree è direttamente proporzionale alla densità del gas, per cui una minore

densità dell'aria comporta una minore resistenza, e quindi un flusso nelle vie aeree facilitato. Lo stesso principio è sfruttato clinicamente con l'uso di miscele elio-ossigeno, gas a bassa densità impiegato per ridurre il lavoro respiratorio nelle ostruzioni delle vie aeree (Kress et al., 2002), in quanto la minore limitazione al flusso espiratorio consente di generare il volume corrente a volume assoluto più basso (Figura 11) (Palange et al., 2004). Tuttavia, questo beneficio meccanico è di solito ampiamente controbilanciato dagli effetti negativi dell'esposizione all'alta quota (Bitos et al., 2023).

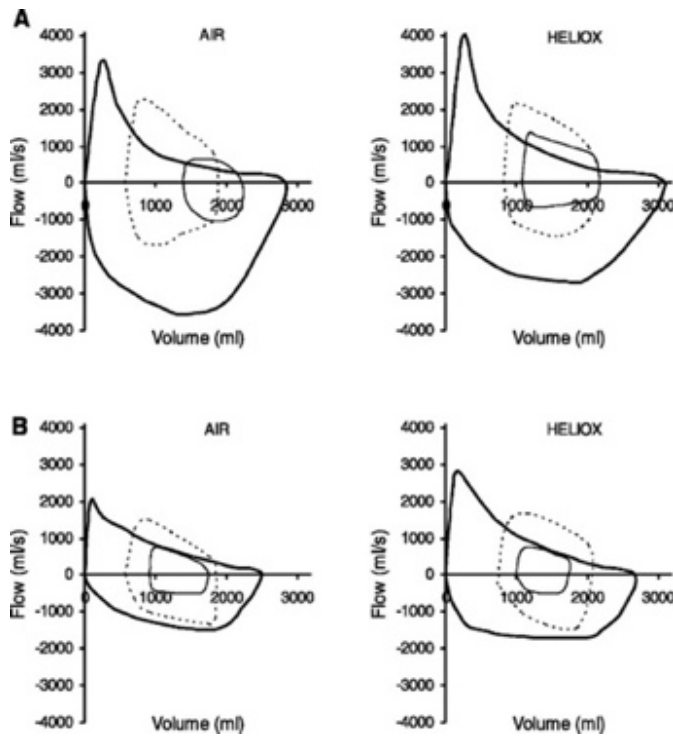
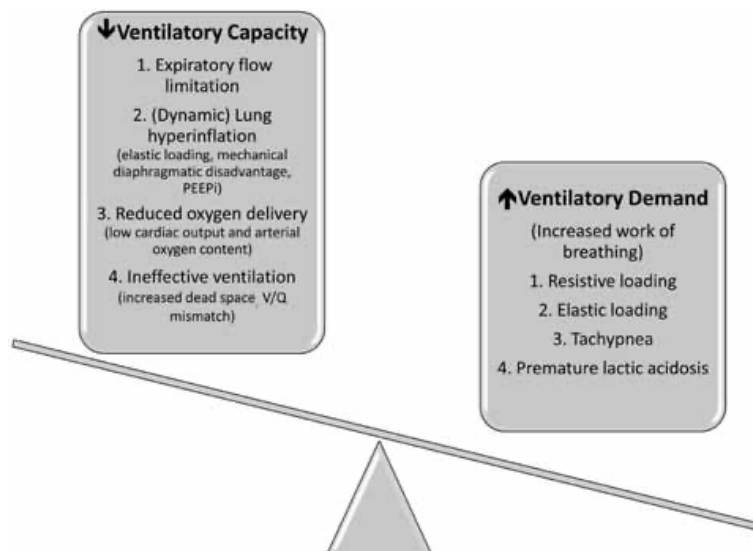


Figura 11. Curve flusso-volume durante l'esercizio di due pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva respirando aria (a sinistra) o miscele di elio (80%) ed ossigeno (20%) (a destra) (Palange, 2004).

2.3 LIMITAZIONE ALL'ESERCIZIO FISICO

La limitazione all'esercizio può essere definita come un'incapacità di svolgere attività fisiche a livelli considerati "normali" per individui sani della stessa età e sesso. Nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva, la limitazione all'esercizio fisico rappresenta una delle principali manifestazioni cliniche della malattia e contribuisce in modo significativo alla disabilità funzionale e al peggioramento della qualità di vita. Questa è causata oltre che da limitazioni ventilatorie, anche da limitazioni cardiovascolari e disfunzioni muscolari periferiche. L'esecuzione efficace dell'attività fisica richiede una stretta integrazione funzionale tra tutti questi sistemi (Antonucci et al., 2003).

In un'entità clinica fisiopatologicamente complessa come la BPCO, i determinanti predominanti della ridotta capacità di esercizio si presentano anche a livello del mare. I pazienti con BPCO, già ipossiemicici per loro natura, possono peggiorare la loro condizione



durante lo sforzo. Le alterazioni strutturali tipiche della BPCO causano disfunzioni meccaniche che riducono la capacità a ventilare. Durante l'attività fisica, i pazienti con BPCO raggiungono precocemente il limite massimo di ventilazione sostenibile, non riuscendo a rispondere adeguatamente alla crescente produzione di CO₂ (Wagner, 2008). Ciò provoca uno squilibrio tra la ridotta capacità a ventilare e le aumentate esigenze

ventilatorie proprie dell'esercizio.

Figura 12. Squilibrio tra richiesta e capacità ventilatoria durante l'esercizio *fisico* (O'Donnell et al., 2007).

In particolar modo, l'aumentata richiesta ventilatoria dovuta allo sforzo porta ad un duplice effetto negativo: da una parte l'aumento del volume corrente, e dall'altra la riduzione del tempo per espirare. Di conseguenza, i pazienti con BPCO non riescono ad espirare completamente il volume inspirato prima dell'inizio dell'inspirazione successiva. Questo aumento transitorio e variabile del volume polmonare di fine espirazione prende il nome di iperinflazione dinamica (DH) e si manifesta nonostante il reclutamento attivo dei muscoli espiratori, nel vano tentativo di aumentare il flusso espiratorio. L'iperinflazione dinamica è stata spesso considerata un meccanismo compensatorio che consente ai polmoni di raggiungere volumi più elevati, permettendo di ottenere flussi espiratori più elevati, ridurre il tempo necessario per espirare completamente il volume inspirato e prevenire

l'intrappolamento aereo. Tuttavia, lo sviluppo dell'iperinflazione dinamica indotta dall'esercizio impone svantaggi meccanici rilevanti al sistema respiratorio che, in modo sinergico, aumentano il lavoro respiratorio, conducono a fatica precoce dei muscoli respiratori e dispnea e, in ultima analisi, limitano la capacità di esercizio.

Con l'intensificarsi dell'esercizio fisico, la combinazione di un aumento del volume polmonare di fine espirazione e dell'aumento del volume corrente porta il volume polmonare vicino alla capacità polmonare totale, che rappresenta il massimo volume di aria che i polmoni possono contenere (O'Donnell et al., 2015).

I pazienti con BPCO si affidano principalmente all'aumento della frequenza respiratoria per incrementare la ventilazione. La respirazione rapida riduce il tempo espiratorio, favorendo un ulteriore intrappolamento aereo che a sua volta induce ulteriore DH e riduzione della compliance polmonare. Più rapidamente si respira nella BPCO, più la compliance polmonare diminuisce, raggiungendo valori estremamente bassi durante esercizio intenso, tipici di polmoni patologicamente rigidi (Laveneziana et al., 2012).

Nella maggior parte dei soggetti sani, la gittata cardiaca è spesso il fattore limitante della capacità di esercizio fisico, e l'esercizio massimo è solitamente accompagnato da una frequenza cardiaca che spesso si avvicina al massimo previsto per l'età. Al contrario, nelle malattie polmonari croniche, i meccanismi che coinvolgono il trasporto di ossigeno sono spesso compromessi, di conseguenza i pazienti terminano l'esercizio massimale con raggiungimento dei limiti ventilatori ma con ancora presente riserva cardiaca (Figura 13) con aumento della frequenza respiratoria per impossibilità di aumentare il volume corrente (Naeije, 2005).

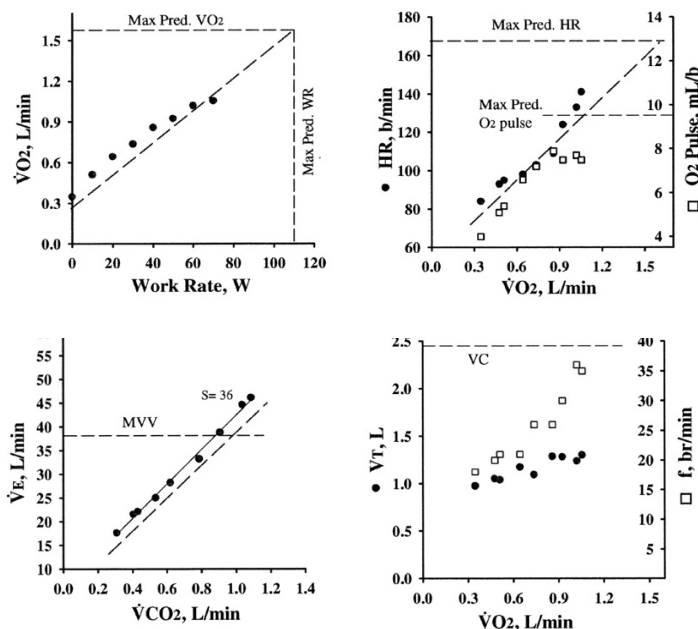


Figura 13. Risposte metaboliche, cardiovascolari e ventilatorie nel paziente con BPCO (ATS/ACCP, 2003).

La pressione arteriosa polmonare media e la resistenza vascolare polmonare aumentano in modo sproporzionato durante lo sforzo rispetto ai soggetti di controllo. Questo

fenomeno è spesso denominato *exercise-induced pulmonary hypertension*, dove la pressione arteriosa polmonare sale eccessivamente rispetto all'aumento del flusso durante l'esercizio, limitando così la capacità di aumentare la gittata cardiaca.

A livello del mare, il sangue di un individuo sano satura l'emoglobina al 98-99% in condizioni di riposo. Tuttavia, durante l'esercizio fisico, la curva di dissociazione dell'emoglobina subisce alcune modifiche fisiologiche che facilitano il rilascio di ossigeno ai muscoli in attività. Nei pazienti con BPCO, queste modifiche fisiologiche sono compromesse.

Durante l'esercizio, la curva tende a spostarsi verso destra in risposta a:

- l'aumento della temperatura corporea: l'esercizio provoca un incremento della temperatura corporea, favorendo il rilascio di ossigeno ai muscoli;
- l'aumento della concentrazione di CO_2 : la produzione di CO_2 aumenta durante l'esercizio, contribuendo a un abbassamento del pH (acidosi metabolica) e a uno spostamento della curva verso destra, facilitando il rilascio di ossigeno;
- l'acidosi respiratoria: l'ipossiemia e la difficoltà respiratoria possono portare all'aumento della PaCO_2 , spostando la curva verso destra e favorendo il rilascio di ossigeno, ma rendendo difficile per l'organismo mantenere livelli adeguati di ossigeno durante l'esercizio (O'Donnell et al, 2007).

La combinazione di anomalie ventilatorie, alterato scambio gassoso e disfunzione cardiaca contribuiscono alla compromissione della saturazione durante lo sforzo. La saturazione arteriosa di ossigeno (SaO_2) può essere ridotta anche a livello del mare, in particolare nei soggetti con malattia moderata-grave. Una SaO_2 diminuita accelera l'insorgenza della fatica, riduce la capacità aerobica e aggrava la disfunzione cardiovascolare se presente (Stickland et al., 2013).

In condizioni di alta quota, si può facilmente dedurre che le implicazioni siano ben più importanti, poiché il deterioramento preesistente della funzione polmonare in combinazione con l'ipossia correlata all'altitudine può limitare severamente la capacità di esercizio. L'ipossia genera un ulteriore sforzo sulla meccanica respiratoria, con conseguente diminuzione della saturazione di ossigeno, capacità di esercizio, aumento della dispnea, peggioramento dell'iperinflazione dinamica e anomalie dello scambio gassoso. Inoltre, l'esercizio fisico svolto in ipossia ipobarica determina una serie di alterazioni emodinamiche, che sono frutto dell'interazione tra le limitazioni ventilatorie e scambio gassoso proprie della patologia e gli effetti cardiovascolari sistemici e polmonari indotti dall'ambiente ipossico (André et al., 2019).

Durante l'esercizio fisico a livello del mare l'iperventilazione dei soggetti ostruiti rappresenta un meccanismo di compensazione nel tentativo di contrastare l'ipossiemia indotta dall'attività fisica. Ma nell'esercizio fisico in alta quota si possono presentare due risposte opposte nella ventilazione:

- **l'ipoventilazione:** incapacità di ventilare in modo adeguato può portare ad una ventilazione insufficiente per soddisfare il fabbisogno di ossigeno e ad un accumulo di anidride carbonica nel sangue, provocando acidosi respiratoria;
- **l'iperventilazione:** per compensare la ridotta disponibilità di ossigeno in quota, alcuni pazienti possono rispondere con l'aumento della ventilazione, che però non sempre risulta sufficiente per eliminare il diossido di carbonio accumulato, aumentando il rischio di fatica respiratoria (McNicholas et al., 2007).

In quota, le anomalie negli scambi gassosi sono molto più marcate: il *mismatch* ventilazione/perfusione diventa ancora più evidente, poiché alcune aree dei polmoni sono ben ventilate ma mal perfuse, e altre sono ben perfuse ma mal ventilate (Casaburi, 2013). Questo determina un aumento dello spazio morto fisiologico, ipossiemia arteriosa marcata e scarsa capacità di ossigenazione, effetti che diventano ancora più evidenti durante l'attività fisica. Queste alterazioni influiscono direttamente sulla curva di dissociazione dell'emoglobina. In condizioni di ipossia ambientale, la saturazione arteriosa si colloca su un tratto più ripido della curva, per cui piccoli decrementi di PaO_2 causano grandi riduzioni di SaO_2 .

I meccanismi compensatori includono l'incremento del 2,3-difosfoglicerato nei globuli rossi e l'iperventilazione che, rispettivamente, spostano la curva verso destra (favorendo il rilascio tissutale di O_2) e verso sinistra (favorendo il caricamento alveolare). Quindi, si verifica un compromesso tra carico alveolare ridotto e maggiore estrazione periferica di O_2 : il rapporto ventilazione/perfusione peggiorato riduce la saturazione arteriosa, mentre lo spostamento a destra della curva di dissociazione permette almeno parzialmente un rilascio di O_2 ai tessuti durante l'esercizio (Calbet et al., 2009).

Il sistema cardiovascolare svolge un ruolo cruciale nel sostenere la performance fornendo sangue ricco in ossigeno ai muscoli in attività. Purtroppo, nei soggetti con BPCO, questa funzione risulta compromessa. Infatti, l'esposizione ad ambienti con ridotta pressione parziale di ossigeno inspirato determina un peggioramento dell'ipossiemia arteriosa che si traduce in una vasocostrizione polmonare ipossica persistente, con conseguente aumento delle resistenze vascolari polmonari. Questo fenomeno è responsabile dal punto di vista emodinamico, come abbiamo visto, dell'aumento della pressione arteriosa polmonare. Ne consegue un sovraccarico pressorio del ventricolo destro (perché deve pompare sangue a pressioni più alte) ed una ridotta riserva funzionale.

Durante l'esercizio in quota, il ventricolo destro può andare incontro a dilatazione ed a ridotta capacità di aumentare la gittata sistolica, con conseguente limitazione dell'incremento della portata cardiaca. L'aumentato carico di lavoro può favorire inoltre aritmie ed altre complicanze cardiovascolari, aggravando maggiormente la limitazione (Sassmann et al., 2022).

Inoltre, l'ipossia stimola il sistema simpatico ad aumentare la frequenza cardiaca, ma questa tachicardia è inefficiente, in quanto non è accompagnata da un adeguato aumento della gittata sistolica. Ne consegue una tachicardia compensatoria che riduce il tempo di

riempimento diastolico e peggiora l'efficienza del lavoro cardiaco durante lo sforzo fisico (Gonzalez-Garcia et al., 2021).

Dal punto di vista muscolare, si osservano delle alterazioni metaboliche e strutturali dei muscoli scheletrici nei pazienti con BPCO in alta montagna. L'ipossia induce una riduzione della massa muscolare e delle dimensioni delle fibre, con conseguente peggioramento della capacità di lavoro, perdita di forza e minor resistenza alla fatica (Henrot et al., 2023).

Inoltre, l'ipossiemia si accompagna ad ipossia locale, la quale potrebbe influenzare la tipizzazione delle fibre. Nei pazienti affetti da BPCO si osserva una transizione nelle fibre che varia a seconda che si tratti di muscoli periferici o respiratori.

Nei muscoli degli arti inferiori, in particolare nei pazienti con BPCO grave, è stata descritta una transizione dalle fibre di tipo I (lente, ossidative) alle fibre di tipo II (veloci, glicolitiche) (Hildebrand et al., 1991). Tuttavia, rimane complesso distinguere gli effetti diretti dell'ipossia da fattori confondenti quali l'inattività fisica e il decondizionamento muscolare.

Un andamento completamente differente si osserva a livello del diaframma. Nei pazienti con BPCO, infatti, è stata riscontrata una maggiore percentuale di fibre di tipo I rispetto alle fibre di tipo II (Levine et al., 1997). Questo adattamento sembra essere una risposta alla maggiore attività contrattile del muscolo diaframmatico, conseguente alla limitazione del flusso aereo e all'aumentato carico respiratorio. Questo perché viene richiesto uno sforzo maggiore per stimolare un muscolo più debole rispetto ad uno più forte (O'Donnell et al., 2007).

2.4 MISURE PREVENTIVE

Le misure preventive per pazienti affetti da BPCO che intendano recarsi in quota devono essere pianificate sulla base della gravità dell'ostruzione, dello stato degli scambi gassosi e della presenza di comorbidità.

Valori di $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg o $\text{SPO}_2 < 92\%$ a riposo identificano soggetti a maggiore rischio di desaturare in quota, così come durante un viaggio aereo. In questo caso la cabina del velivolo è pressurizzata a un'altitudine compresa tra i 2000 e i 2500 metri e quindi corrispondente ad una frazione inspirata di ossigeno di circa 15% a livello del mare. È quindi possibile valutare il rischio di ipossiemia prima di intraprendere un viaggio in alta quota così come in aereo per capire se sia necessaria la somministrazione di ossigeno o l'utilizzo di acetazolamide. (Georges et al., 2021).

L'acetazolamide è considerato uno strumento valido ed efficace per supportare l'adattamento alla quota, ma il suo impiego differisce a seconda che si tratti di un soggetto sano o di un paziente ostruito. Nel soggetto sano è utilizzata per la prevenzione ed il trattamento del mal di montagna acuto, potenziando la risposta ventilatoria all'ipossia, compensando l'alcalosi respiratoria che si crea dall'iperventilazione iniziale e favorendo una più rapida stabilizzazione dell'equilibrio acido-base. Per tali motivi è considerato il farmaco di prima scelta nelle persone che ascendono rapidamente in quota.

Nella patologia invece, l'utilizzo richiede particolare cautela. La sua azione si basa principalmente sulla capacità di indurre un'acidosi metabolica lieve, che stimola la ventilazione e migliora l'ossigenazione arteriosa. Questo è reso possibile grazie all'inibizione dell'anidrasi carbonica (CA), un enzima che converte l'anidride carbonica in bicarbonato e viceversa a livello renale (Swenson et al., 2016).

La CA è presente anche nell'endotelio vascolare e nei globuli rossi, dove è fondamentale per l'efficiente captazione della CO_2 dai tessuti al sangue e per la sua escrezione dal sangue agli alveoli. Anche il polmone contiene anidrasi carbonica, in particolare il farmaco blocca la conversione del bicarbonato in CO_2 nei capillari polmonari, inibendo così la capacità del polmone di eliminare l'anidride carbonica. Conseguenza della ritenzione di CO_2 è una escrezione urinaria di bicarbonato (bicarbonaturia) e lo sviluppo di un'acidosi metabolica compensatoria. Questa condizione stimola i chemocettori centrali e periferici con conseguente aumento della ventilazione alveolare. Questo comporta un aumento della PaO_2 e una riduzione della PaCO_2 , favorendo l'acclimatazione all'ipossia ipobarica tipica dell'altitudine. La PaO_2 più elevata è probabilmente correlata ad una riduzione del gradiente PO_2 alveolare-arterioso, suggerendo miglioramenti negli scambi gassosi. I meccanismi proposti per migliorare lo scambio di gas polmonare da parte dell'acetazolamide includono un migliore rapporto ventilazione-perfusione con un effetto sulla circolazione polmonare (Kind et al., 2025).

Gli inibitori dell'anidrasi carbonica possono risultare particolarmente utili nei pazienti in cui un'alcalosi respiratoria (indipendentemente dalla causa che la crei) determini una depressione della ventilazione. In tale scenario, l'impiego di questo farmaco è stato

proposto come strategia farmacologica adiuvante. La lieve acidosi potrebbe causare cambiamenti favorevoli nello spostamento a destra della curva di dissociazione dell'emoglobina, che migliora il rilascio di ossigeno ai tessuti (Adamson et al., 2017).

Tuttavia, un presupposto fondamentale per l'efficacia degli stimolanti respiratori nel migliorare la PaO₂ e l'equilibrio acido-base dipende dalla capacità del paziente di aumentare la ventilazione. In assenza di tale capacità, l'uso di questi farmaci può tradursi esclusivamente in un aumento della dispnea e del carico ventilatorio, senza un beneficio clinico apprezzabile.

Dal punto di vista fisiopatologico, l'acidosi respiratoria può insorgere da due condizioni ben distinte: un ridotto *drive* ventilatorio oppure una limitazione meccanica alla ventilazione. La prima condizione può essere dovuta ad alcalosi ematica, ad alterazione intrinseca del controllo centrale del respiro o dall'uso di farmaci respiratori depressivi. In tali casi, l'impiego di stimolanti respiratori può risultare appropriato e potenzialmente efficace. Al contrario, nei pazienti che "non possono respirare", la ritenzione di CO₂ deriva da una limitazione meccanica severa, tipica delle forme avanzate di malattia ostruttiva, restrittiva o neuromuscolare. In questi soggetti, la capacità di aumentare la ventilazione è fortemente ridotta o nulla, oppure il costo metabolico dell'aumento ventilatorio risulta eccessivo e inefficiente (Poon et al., 2015).

Inoltre, nei pazienti con BPCO grave, il lavoro respiratorio è da dieci a dodici volte superiore al normale; poiché la ventilazione a riposo è spesso al 40-50% della ventilazione volontaria massima, un ulteriore incremento può causare affaticamento dei muscoli respiratori.

Per questi motivi alcuni clinici non raccomandano l'uso di questo farmaco, a causa delle gravi limitazioni fisiopatologiche e cliniche della malattia. Tra i principali limiti e rischi del suo impiego si annoverano:

- peggioramento dell'equilibrio acido-base;
- squilibri elettrolitici;
- aumento della disidratazione;
- aumento del lavoro respiratorio per incremento del lavoro respiratorio.

Un test potenzialmente utile per determinare se un paziente possa beneficiare di un supporto respiratorio consiste nella capacità di ridurre la PaCO₂ mediante un breve periodo di iperventilazione volontaria. Qualora il paziente riesca a ridurre la PaCO₂ con la sua iperventilazione e venga indicato uno stimolante respiratorio dovrebbe essere utilizzata l'acetazolamide con un attento monitoraggio dei sintomi clinici, dei gas ematici e della funzione renale ed epatica (Adamson et al., 2017).

Nel complesso, l'acetazolamide nella BPCO presenta benefici potenziali limitati e altamente dipendenti dal contesto clinico, a fronte di rischi non trascurabili nelle forme più avanzate di malattia. Il suo utilizzo può essere preso in considerazione in pazienti selezionati, con alcalosi metabolica significativa, funzione renale conservata e sufficiente riserva ventilatoria. Al contrario, nei pazienti con BPCO grave o molto grave, caratterizzati da marcata limitazione meccanica alla ventilazione, l'acetazolamide può determinare

effetti avversi senza offrire un reale vantaggio clinico. Pertanto, il suo impiego in questi pazienti dovrebbe essere individualizzato e valutato criticamente, privilegiando strategie terapeutiche volte a ridurre il carico ventilatorio e a migliorare l'efficienza respiratoria piuttosto che a forzare un aumento della ventilazione non sostenibile.

3 CAPITOLO

LA RIABILITAZIONE POLMONARE NELLA BPCO

3.1 L'IMPORTANZA DELLA RIABILITAZIONE POLMONARE E PROGRAMMI DI ATTIVITÀ FISICA

La riabilitazione polmonare è un intervento terapeutico multidisciplinare e personalizzato rivolto ai pazienti affetti da malattie respiratorie croniche, finalizzato a ridurre i sintomi, ottimizzare la capacità funzionale, migliorare la qualità di vita e promuovere l'autonomia del paziente. Essa si basa su una valutazione iniziale approfondita del paziente seguita dall'attuazione di terapie personalizzate e comprende programmi strutturati che integrano allenamento fisico, educazione terapeutica, tecniche di respirazione e supporto al cambiamento comportamentale. La riabilitazione polmonare non si configura come un trattamento sostitutivo della terapia farmacologica, ma come un intervento complementare e indispensabile nella gestione globale delle patologie respiratorie croniche, in particolare della broncopneumopatia cronica ostruttiva.

L'intervento dovrebbe comporsi di valutazioni iniziali tra cui la gravità della malattia, la complessità e le comorbidità della stessa. Sebbene la riabilitazione polmonare sia un intervento definito, i suoi componenti sono integrati in tutto il decorso clinico della malattia di un paziente e può essere iniziata in qualsiasi fase della malattia, sia durante i periodi di stabilità clinica sia durante o direttamente dopo un'esacerbazione.

Tra i vari componenti, l'allenamento fisico rappresenta la pietra miliare della riabilitazione polmonare, e risulta particolarmente efficace nel migliorare la tolleranza all'esercizio, la funzione dei muscoli scheletrici e respiratori, l'efficienza del movimento, i sintomi di dispnea e affaticamento con conseguente miglioramento della qualità di vita (Troosters et al., 2023). L'importanza della riabilitazione polmonare risiede soprattutto nell'interrompere il circolo vizioso tipico della BPCO, in cui la dispnea conduce alla riduzione dell'attività fisica, determinando decondizionamento muscolare e peggioramento progressivo dei sintomi caratteristici della malattia. La riduzione dell'attività fisica comporta effetti negativi sistemici che interessano non solo l'apparato respiratorio, ma anche il sistema cardiovascolare, metabolico, neurologico e immunitario. Sebbene una ridotta attività fisica possa offrire un sollievo immediato, essa rappresenta una strategia dannosa a lungo termine (Garcia-Aymerich et al., 2007). Una delle conseguenze dell'inattività si osserva anche nel muscolo scheletrico, dove il decondizionamento determina alterazioni nel metabolismo, nella funzione e composizione delle fibre muscolari, con conseguente insorgenza precoce del rilascio di lattato durante l'esercizio.

Nei pazienti con BPCO si osserva una marcata riduzione delle fibre di tipo I e un aumento relativo delle fibre di tipo II, fenomeno noto come *fiber type shifting*, associato ad una ridotta capacità ossidativa e minore tolleranza allo sforzo. Migliorare la funzione del muscolo scheletrico significa ritardare l'affaticamento e ridurre i requisiti ventilatori durante

l'esercizio, e quindi diminuire l'iperinflazione dinamica ed i sintomi ad essa correlati. Se il programma di allenamento si protrae nel tempo (il soggetto è più "predisposto" allo sforzo), la capacità di esercizio aumenterà, e di conseguenza sarà richiesta una minore ventilazione a parità dello stesso carico di lavoro.

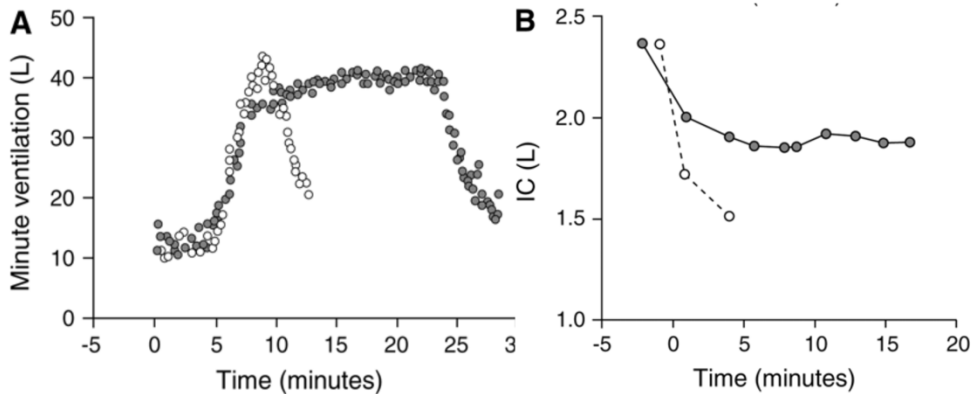


Figura 14. Effetto di un programma di allenamento ad alta intensità in un paziente con BPCO al cicloergometro a carico costante eseguito al 75% del carico di lavoro massimo (Casaburi, 2006).

Ma di che tipo di attività fisica necessita il paziente con BPCO?

Nei pazienti affetti da BPCO l'attività fisica comprende due grandi categorie: l'allenamento aerobico, che coinvolge la maggior parte dei distretti muscolari, e gli esercizi contro resistenza, eseguiti con macchinari, pesi o elastici. Queste due modalità hanno effetti diversi sugli esiti clinici. L'allenamento contro resistenza, ad esempio, porta ad aumenti maggiori nella forza muscolare rispetto a quello aerobico. Quello aerobico invece, porta benefici maggiori per quanto riguarda la fitness cardiorespiratoria. È importante un *crossover* tra le due forme di allenamento, poiché se si migliora una caratteristica si può avere un impatto su altri risultati (una maggiore forza muscolare porta ad una migliore tolleranza all'esercizio) (Ferté et al., 2022).

Le linee guida dell'American College of Sports Medicine (ACSM) raccomandano, nella popolazione anziana, l'inclusione di un programma di allenamento aerobico strutturato secondo il principio FITT (Frequency, Intensity, Time, Type). In particolare, viene suggerita una frequenza di almeno tre sedute a settimana, un'intensità pari ad almeno il 60% del VO_2 di picco, una durata delle sessioni compresa tra 20 e 60 minuti per un periodo di intervento che vada dalle 12 alle 16 settimane, al fine di diminuire la limitazione all'esercizio e promuovere adattamenti cardiovascolari significativi. Nel paziente affetto da BPCO, tali adattamenti risultano osservabili già dopo 6–8 settimane di training, sebbene programmi dalla durata maggiore siano associati a benefici di entità superiore. In questo contesto, l'allenamento contro resistenza riveste un ruolo di primaria importanza. Tale modalità consente infatti di sottoporsi a carichi elevati con un ridotto sforzo ventilatorio (Brandt et al., 2017). Nei pazienti con BPCO, questo allenamento è associato ad un incremento della forza e della massa muscolare e ad un miglioramento della capacità

ossidativa delle fibre muscolari. Siccome i pazienti ostruiti presentano delle grosse limitazioni ventilatorie, l'intensità dell'allenamento deve essere calibrata perché potrebbe non essere raggiunta, in particolare quando la limitazione è grave. Mentre l'allenamento a basse intensità può ancora portare a miglioramenti significativi nell'efficienza del movimento e nella desensibilizzazione alla dispnea, alcuni degli effetti fisiologici sul muscolo scheletrico possono essere meno significativi a carichi così bassi quando i muscoli non sono affaticati durante l'allenamento (Burtin et al., 2012).

Sono state esplorate diverse vie per ottimizzare l'allenamento fisico utilizzando carichi più elevati per i pazienti con riserva ventilatoria limitata. Questi possono essere riassunti come interventi che aumentano le capacità ventilatorie nei pazienti e/o interventi che riducono le esigenze ventilatorie durante l'esercizio. Ad esempio, l'uso appropriato della terapia broncodilatatrice rientra nella prima categoria e può consentire l'aumento della ventilazione durante l'esercizio e la riduzione dell'iperinflazione dinamica. In alternativa, l'allenamento fisico può essere svolto utilizzando delle miscele di aria inalata a bassa densità, consentendo anche una maggiore ventilazione (ad esempio miscele di elio e ossigeno) (Palange et al., 2004)

Quest'ultimo, tuttavia, è piuttosto costoso e non ha risultati così evidenti (Scorsone et al., 2010) e sono necessarie grandi quantità di elio gassoso, per cui il suo uso dovrebbe essere limitato ad applicazioni mediche più essenziali e non dovrebbe essere consigliato nell'allenamento di esercizio clinico di routine.

Per quanto riguarda i metodi che si possono proporre per elevare il carico di lavoro, ricordiamo:

- l'allenamento ad intervalli, che alterna periodi di esercizio a fasi di recupero, in cui il paziente può "riposarsi" tra una fase e l'altra, soprattutto in caso di desaturazione arteriosa;
- l'allenamento di gruppi muscolari separati (es. pedalata con un solo arto inferiore, esercizi con arti superiori), che permette di concentrare il carico di lavoro su una minore massa muscolare;
- il lavoro eccentrico (pedalata eccentrica o camminata in discesa), per ridurre il consumo di O₂ e di conseguenza il raggiungimento precoce dei limiti ventilatori.

Tali strategie, anche se presentano un carico metabolico più basso, possono rappresentare una valida alternativa per migliorare la funzione muscolare riducendo la richiesta ventilatoria globale nei pazienti in cui l'allenamento convenzionale non è in grado di generare uno stimolo di allenamento adeguato (Camillo et al., 2020).

Tuttavia, il carico di lavoro deve essere allenante e per delineare l'intensità dell'esercizio, è necessario utilizzare un test che consenta di valutare l'appropriatezza delle risposte fisiologiche ai diversi livelli di lavoro, i valori massimali delle variabili fisiologiche e l'intervallo di intensità dell'esercizio. Il test da sforzo cardiopolmonare rappresenta uno strumento diagnostico valido per valutare il fattore limitante allo sforzo del paziente (cardiaco o ventilatorio) ma anche per determinare il massimo consumo di ossigeno.

Questo valore permette di definire il carico a cui verrà sottoposto il paziente e di impostare in maniera accurata il programma riabilitativo. La differenza tra il $\dot{V}O_2$ max ed il $\dot{V}O_2$ a riposo costituisce la riserva del consumo di ossigeno sulla quale può essere applicata una % di intensità stimata tra il 40-80%. La frequenza cardiaca corrispondente all'80% della riserva di $\dot{V}O_2$ ed è utile per prescrivere l'esercizio fisico. Il test al cicloergometro viene preferito rispetto a quello sul tappeto rotante, poiché vengono coinvolti meno distretti muscolari (figura 15).

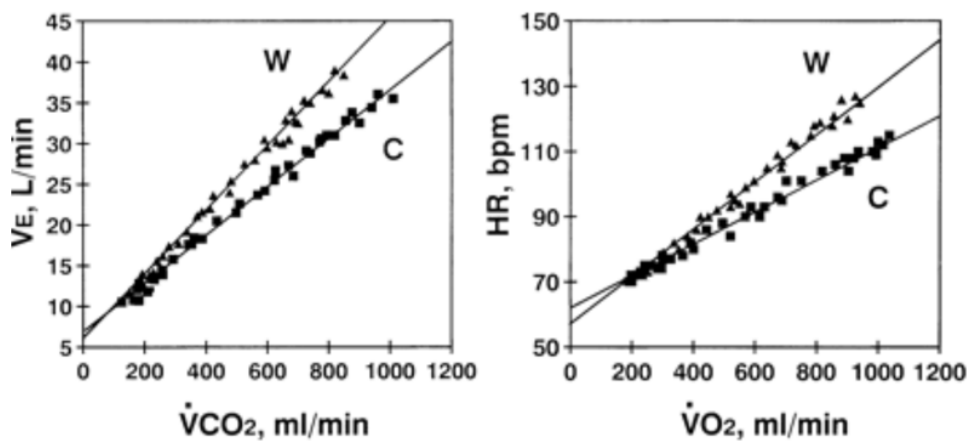


Figura 15. Risposte ventilatorie e circolatorie al cammino e alla pedalata nella BPCO. Il cammino comporta più impegno cardiorespiratorio, quindi pedalare consente di raggiungere un maggiore carico di lavoro sui muscoli in attività (Palange et al., 2000).

3.2 ASPETTI PECULIARI DELLA RIABILITAZIONE IN QUOTA

Il contesto ambientale dell'alta quota presenta delle sfide uniche per i pazienti con BPCO che praticano la riabilitazione polmonare, rendendo necessario attuare delle strategie specifiche. Prima di tutto, bisogna "cucire su misura" ogni intervento, comprendere la capacità funzionale di base, valutando la tolleranza all'esercizio e la gravità dei sintomi. Il test del cammino dei sei minuti, la scala di Borg e le scale della dispnea possono aiutare a comprendere lo stato del paziente e definire degli obiettivi realistici e raggiungibili.

In quota, non si può "spingere" come a livello del mare, per questo l'acclimatazione predispone il corpo ad abituarsi alle condizioni della quota; nelle prime fasi si consigliano attività leggere con monitoraggio della SpO₂. Dopodiché un aumento graduale della durata e dell'intensità se ben tollerato può essere possibile dalla quarta settimana in poi (Fan et al., 2025).

Come a livello del mare, le strategie riabilitative in quota includono: allenamento aerobico progressivo, allenamento contro resistenza, training intervallare ed esercizi respiratori, con la differenza che l'ipossia rende più marcata la desaturazione indotta dall'esercizio fisico e aumenta la sensazione di sforzo percepito durante l'esercizio fisico.

Strategie	Misure specifiche
Graduale acclimatazione alla quota	Misurare la SpO ₂ durante l'esercizio in quota, iniziare con attività fisiche a basso impatto
Allenamento aerobico	Intensità da bassa a moderata per contrastare l'eccessiva fatica; linee guida come a livello del mare
Allenamento contro resistenza e intervallare	Linee guida come a livello del mare
Ossigenoterapia	Supplemento di ossigeno durante l'attività per promuovere una maggiore durata dell'esercizio e contrastare l'ipossiemia
Tecniche di respirazione	Promuovere la forza dei muscoli inspiratori
Supporto nutrizionale	Migliorare l'apporto proteico per evitare la perdita di massa muscolare

A quote moderate, un'attività aerobica bassa-moderata è raccomandata per minimizzare il rischio di ipossiemia e di eccessiva fatica. Le attività aerobiche più indicate includono camminata veloce, lavori al cicloergometro e nuoto. Queste attività sono considerate a basso impatto, facilmente modulabili per intensità e durata, con progressione graduale in base alla tolleranza allo sforzo. L'obiettivo rimane quello di evitare ipossiemia grave ed eccessivo affaticamento pur mantenendo lo stimolo allenante (Fan et al., 2025).

L'allenamento ad alta intensità intervallare (HIIT) è un *training* che migliora effettivamente il VO₂ di picco: consiste in una breve esplosione di sforzo che permette ai pazienti con BPCO di avere dei benefici "extrapolmonari" riducendo il carico respiratorio.

L'esposizione ad alte quote riduce la forza dei muscoli inspiratori causando una dispnea più marcata ed il lavoro respiratorio cresce. Siccome il diaframma è responsabile del 60-70% della ventilazione, le modifiche della sua conformazione portano ad una compromissione della forza del muscolo stesso. In questo contesto, l'allenamento dei muscoli inspiratori acquista particolare rilevanza. Il *training* di questi muscoli può ridurre il declino della SpO₂ ad altitudini di 4880 metri o più (Georges et al., 2021).

Questo tipo di allenamento ha ripercussioni positive sulla capacità di esercizio e sulla funzione polmonare. Inoltre, insegnare differenti tecniche di respirazione, come quella di espirare a labbra socchiuse, è un'importante parte della parte di riabilitazione per migliorare la permanenza in alta quota.

La somministrazione di ossigenoterapia ha ancora più senso di essere menzionata in questi contesti, perché mantiene i valori di ossigenazione nel sangue adeguati, specialmente durante l'esercizio.

Gli scopi principali dell'ossigenoterapia sono:

- evitare la desaturazione emoglobinica, che in montagna si fa ancora più critica rispetto a livello del mare;
- ridurre la dispnea da esercizio aumentando la disponibilità di ossigeno ai tessuti;
- consentire un allenamento più efficace e duraturo nel tempo (Garrod, 2000).

Sebbene la quota imponga dei limiti, non tutti gli aspetti sono in contrasto con la malattia. Come detto sin precedenza, la densità dell'aria in quota è meno densa, per cui la resistenza delle vie aeree è più bassa.

Inoltre, uno studio di Kubinkova et al. ha valutato 90 pazienti con BPCO sottoposti a dei programmi di riabilitazione polmonare in ambiente montano per tre settimane ad alta quota ed ha evidenziato miglioramenti sia oggettivi, come la capacità di esercizio, sia soggettivi, come la dispnea e la qualità di vita. Questo studio ha fornito evidenze scientifiche sull'efficacia dei programmi di riabilitazione in ambienti montani, indicando come il clima possa avere dei benefici clinici rilevanti, in quella che poi viene configurata come climatoterapia (Kubincová et al., 2018).

Anche se di un certo spessore, gli studi riguardanti la riabilitazione polmonare in quota nei BPCO sono molto scarsi, indicando come questo settore sia ancora rimasto "inesplorato" e necessiti di ulteriori approfondimenti.

CONCLUSIONI

Il presente elaborato ha analizzato in maniera approfondita gli adattamenti fisiologici indotti dall'esposizione all'altitudine e le loro implicazioni nel soggetto affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), con particolare attenzione al ruolo dell'esercizio fisico e della riabilitazione polmonare.

L'altitudine impone delle condizioni ambientali caratterizzate da ipossia ipobarica che richiedono una complessa riorganizzazione funzionale dell'organismo per adattarsi. Nel soggetto sano, l'iperventilazione, gli adattamenti a livello cardiovascolare e a livello ematologico consentono un progressivo aumento volto al mantenimento dell'omeostasi dell'organismo.

Tuttavia, nel paziente affetto dalla patologia in questione, l'ipossiemia, la limitazione al flusso, le alterazioni negli scambi gassosi e la conseguente riduzione della capacità a ventilare compromettono in modo significativo il soggiorno in quota, determinando un peggioramento dell'ipossiemia (già presente a livello del mare), un aumento della dispnea ed una riduzione della tolleranza dello sforzo.

La comprensione dei meccanismi fisiologici rappresenta una competenza fondamentale per la programmazione di interventi motori. In questo contesto, la riabilitazione polmonare assume un ruolo centrale come intervento terapeutico non farmacologico. Essa si configura come uno strumento essenziale volto a migliorare la qualità di vita del paziente, riducendo il costo ventilatorio e l'efficienza muscolare periferica.

Particolare interesse riveste anche l'ipotesi di programmi riabilitativi condotti in condizioni di ipossia, che potrebbero stimolare adattamenti benefici, anche se gli studi a riguardo necessitano di ulteriori approfondimenti.

Le evidenze attuali suggeriscono che non tutti i pazienti con BPCO rispondano in maniera uniforme all'esposizione all'altitudine, per cui ne deriva la necessità di un approccio personalizzato che valuti le capacità funzionali del paziente e l'eventuale somministrazione di ossigenoterapia.

In prospettiva futura, ulteriori approfondimenti saranno necessari per definire le soglie di sicurezza per la riabilitazione in quota e ottimizzare i protocolli. La stretta interconnessione tra la fisiologia dell'altitudine, la pneumologia clinica e i programmi riabilitativi rappresenta un ambito di ricerca molto interessante e promettente, in particolar modo per lo sviluppo di strategie terapeutiche e da adottare.

In conclusione, la comprensione approfondita degli adattamenti fisiologici all'altitudine consente di interpretare in modo più consapevole le vulnerabilità del paziente con BPCO e di orientare interventi mirati, sicuri e cuciti *ad hoc* sul paziente.

RINGRAZIAMENTI

Alla mia famiglia, ai miei amici più stretti e a tutte quelle persone che hanno incrociato la loro vita con la mia insegnandomi sempre qualcosa.

Ringrazio il mio relatore, Vito Brusasco, per avermi guidato e supportato nella realizzazione di ogni capitolo della mia tesi, che si configura come la parte più importante del mio percorso accademico.

Grazie per essere stati miei complici, accompagnatori come Virgilio con Dante in questo lungo e a volte tortuoso cammino che si chiama vita.

Tanti i ricordi, tante le emozioni che passano per la testa che è impossibile trovare le parole giuste per descriverle.

A farlo saranno le mie emozioni ed il mio silenzio che si mescoleranno con il mio affetto sincero.

Grazie anche alle persone che non possono più essere tra noi.

Avete reso questo traguardo davvero speciale

4 BIBLIOGRAFIA

- Adamson, R., & Swenson, E. R. (2017). Acetazolamide use in severe chronic obstructive pulmonary disease: Pros and cons. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(7), 1086–1093.
- Amann, M., Proctor, L. T., Sebranek, J. J., Pegelow, D. F., & Dempsey, J. A. (2009). Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans. *Journal of Physiology*, 587, 271–283.
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International classification of sleep disorders* (3rd ed.). American Academy of Sleep Medicine.
- André, S., Conde, B., Fragoso, E., Boléo-Tomé, J. P., Areias, V., & Cardoso, J. (2019). COPD and cardiovascular disease. *Pulmonology*, 25(3), 168–176.
- Antonucci, R., et al. (2003). Exercise physiology in COPD. *Chest*, 123, 134–139.
- American Thoracic Society, & American College of Chest Physicians. (2003). ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167, 211–277.
- Bärtsch, P., & Gibbs, J. S. R. (2007). Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation*, 116, 2191–2202.
- Bärtsch, P., & Swenson, E. R. (2013). Acute high-altitude illnesses. *The New England Journal of Medicine*, 368, 2294–2302.
- Basu, M., Malhotra, A. S., Pal, K., Kumar, R., Bajaj, A. C., & Sawhney, R. C. (2007). Erythropoietin levels in lowlanders and high-altitude natives at 3450 m. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 78, 963–967.
- Beall, C. M. (2007). Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(Suppl. 1), 8655–8660.
- Benesch, R., Benesch, R. E., & Yu, C. I. (1967). The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 26, 162–167.
- Bilo, G., Caravita, S., Torlasco, C., Parati, G. (2019). Blood pressure at high altitude: Physiology and clinical implications. *Kardiologia Polska*, 77, 596–603.

- Bitos, K., Kuehne, T., Latshang, T. D., Aeschbacher, S. S., Huber, F., Flueck, D., Hasler, E. D., Scheiwiller, P. M., Lichtblau, M., Ulrich, S., Bloch, K. E., & Furian, M. (2023). Exercise performance of lowlanders with chronic obstructive pulmonary disease acutely exposed to 2048 m: A randomized cross-over trial. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 18, 1753–1762.
- Blatteis, C. M. (1976). Effect of altitude exposure on thermoregulatory response of man to cold. *Journal of Applied Physiology*, 41, 848–858.
- Bloch, K. E., et al. (1985). Sleep at high altitude: Guesses and facts. *Journal of Applied Physiology*, 59, 1466–1480.
- Bouchard, C., Malina, R. M., & Pérusse, L. (1992). Genetics of aerobic and anaerobic performances. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 20, 27–58.
- Brakema, E. A., Tabyshova, A., van der Kleij, R. M., et al. (2019). High COPD prevalence at high altitude: Does household air pollution play a role? *European Respiratory Journal*, 53.
- Brandt, D., et al. (2017). Changes in lower limb muscle function and muscle mass following exercise-based interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A review of the English-language literature. *Chronic Respiratory Disease*, 14, 182–219.
- Breen, E. C. (2008). Skeletal muscle capillarity during hypoxia: VEGF and its activation. *High Altitude Medicine & Biology*, 9, 158–166.
- Burgess, K. R., Lucas, S. J. E., Shepherd, K., Dawson, A., & Thompson, A. A. (2013). Worsening of central sleep apnea at high altitude: A role for cerebrovascular function. *Journal of Applied Physiology*, 114, 1021–1028.
- Burtin, C., Saey, D., Saglam, M., Langer, D., Gosselink, R., Janssens, W., Troosters, T., & Decramer, M. (2012). Effectiveness of exercise training in patients with COPD: The role of muscle fatigue. *European Respiratory Journal*, 40, 338–344.
- Buskirk, E. R., Kollias, J., Akers, R. F., Prokop, E. K., & Reategui, E. P. (1967). Maximal performance at altitude and on return from altitude in conditioned runners. *Journal of Applied Physiology*, 23, 259–266.
- Calbet, J. A. L., Lundby, C., Koskolou, M., & Boushel, R. (2009). Air to muscle O₂ delivery during exercise at altitude. *High Altitude Medicine & Biology*, 10.

- Camillo, C. A., Osadnik, C. R., van Remoortel, H., Burtin, C., Troosters, T., & Holland, A. E. (2020). Effects of downhill walking in pulmonary rehabilitation for patients with COPD: A randomized controlled trial. *European Respiratory Journal*, 56.
- Casaburi, R. (2006). Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3, 185–189.
- Charnigo, R., Moore, K., & Sloan, B. (2020). High altitude pulmonary edema. *Journal of Education and Teaching in Emergency Medicine*, 5, 78–103.
- Chawla, A., Tripathi, K. K., & Kalaivani, M. (2014). Physiology of high-altitude acclimatization. *Resonance*, 19, 538–548.
- Chiodi, H. (1957). Respiratory adaptations to chronic high-altitude hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 10, 81–87.
- Cormick, W., Olson, L. G., Hensley, M. J., & Saunders, N. A. (1986). Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*, 41, 846–854.
- Davis, C., Hackett, P., & Roach, R. (2017). Advances in the prevention and treatment of high altitude illness. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 35, 241–260.
- Decramer, M., Janssens, W., & Miravittles, M. (2012). Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*, 379, 1341–1351.
- Dempsey, J. A., Hanson, P. G., & Henderson, K. S. (1985). Exercise-induced arterial hypoxemia. *Journal of Applied Physiology*, 59, 1997–2006.
- Eckert, D. J., & Jordan, A. S. (2007). Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*, 131, 595–607.
- Fahim, M., & Al-Nassar, M. (1992). Effect of hypoxic breathing on cutaneous temperature recovery in man. *International Journal of Biometeorology*, 36, 5–9.
- Fan, J., Li, Y., Zhang, X., & Wang, Q. (2025). Exercise dysfunction and pulmonary rehabilitation strategies in COPD patients at high altitudes: A review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 20, 1807–1817.
- Ferté, J. B., et al. (2022). Impact of resistance training on the 6-minute walk test in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 65.

- Fukazawa, T., Ikeda, T., & Ohno, H. (2013). Differences between normobaric and hypobaric hypoxia on physiological and subjective responses in a cold environment. *Journal of Human Environmental System*, 16, 11–19.
- Fulco, C. S., Rock, P. B., & Cymerman, A. (1988). Human acclimatization and physical performance at high altitude. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 2, 79–84.
- Funke, M., Geiser, T., & Ulrich, S. (2016). Pulmonary hypertension associated with chronic lung diseases. *Swiss Medical Weekly*, 146.
- Garcia-Aymerich, J., Lange, P., Benet, M., Schnohr, P., & Antó, J. M. (2007). Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175, 458–463.
- Garrod, R., Paul, E. A., Wedzicha, J. A., & Bestall, J. C. (2000). Supplemental oxygen during pulmonary rehabilitation in patients with COPD with exercise hypoxaemia. *Thorax*, 55, 539–543.
- Georges, M., et al. (2021). Effects of altitude on chronic obstructive pulmonary disease patients: Risks and care. *Life*, 11.
- Gonzalez-Garcia, M., Maldonado, D., Barrero, M., Casas, A., & Torres-Duque, C. A. (2021). Exercise capacity, ventilatory response, and gas exchange in COPD patients with mild to severe obstruction residing at high altitude. *Frontiers in Physiology*, 12.
- Green, H. J., Sutton, J. R., Cymerman, A., Young, P. M., & Houston, C. S. (1989). Operation Everest II: Adaptations in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 66, 2454–2461.
- Groenewegen, K. H., Schols, A. M. W. J., & Wouters, E. F. M. (2003). Exercise intolerance in patients with COPD. *Respiratory Medicine*, 97, 15–23.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Trattato di fisiologia medica* (14^a ed.). Edra.
- Han, M. K., McLaughlin, V. V., Criner, G. J., & Martinez, F. J. (2007). Pulmonary diseases and the heart. *Circulation*, 116, 2992–3005.
- Henrot, P., et al. (2023). Main pathogenic mechanisms and recent advances in COPD peripheral skeletal muscle wasting. *International Journal of Molecular Sciences*, 24.
- Hildebrand, I. L., Sylvén, C., & Esbjörnsson, M. (1991). Does chronic hypoxaemia induce transformations of fibre types? *Acta Physiologica Scandinavica*, 141, 435–439.

- Hornbein, T. F. (2001). The high-altitude brain. *Journal of Experimental Biology*, 204, 3129–3132.
- Joseph, V., & Pequignot, J. M. (2009). Breathing at high altitude. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, 3565–3573.
- Kind, M., et al. (2025). Effects of acetazolamide on exercise performance in patients with COPD going to high altitude: Randomised controlled trial. *European Respiratory Journal*.
- Kiyamu, M., et al. (2015). Developmental effects determine submaximal arterial oxygen saturation in Peruvian Quechua. *High Altitude Medicine & Biology*, 16, 138–146.
- Kress, J. P., & Hall, J. B. (2002). Helium–oxygen mixtures in airway obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 10–18.
- Kubincová, A., et al. (2018). The effect of pulmonary rehabilitation in mountain environment on exercise capacity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. *Medical Science Monitor*, 24.
- Küpper, T., Schöffl, V., & Netzer, N. (2008). Cheyne–Stokes breathing at high altitude: A helpful response or a troublemaker? *Sleep and Breathing*, 12, 123–127.
- Latshang, T. D., Nussbaumer-Ochsner, Y., Huber, F., Ulrich, S., & Bloch, K. E. (2013). Are nocturnal breathing, sleep, and cognitive performance impaired at moderate altitude (1630–2590 m)? *Sleep*, 36, 1969–1976.
- Latshang, T. D., Tardent, R. P., Furian, M., Flueck, D., Segitz, S. D., Mademilov, M., Ulrich, S., & Bloch, K. E. (2019). Sleep and breathing disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease traveling to altitude: A randomized trial. *Sleep*, 42.
- Laveneziana, P., Webb, K. A., Wadell, K., & O'Donnell, D. E. (2012). New physiological insights into dyspnea and exercise intolerance in COPD patients. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 6, 651–662.
- Lemieux, H., & Birot, O. (2021). Altitude, exercise and skeletal muscle angio-adaptive responses to hypoxia: A complex story. *Frontiers in Physiology*, 12.
- Levine, S., Kaiser, L., Leferovich, J., & Tikunov, B. (1997). Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 337, 1799–1806.
- Llapur, C. J., Martinez, M. R., Coates, C., Gunderson, J., & Tepper, R. S. (2016). Chronic hypoxia accentuates dysanaptic lung growth. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 194, 327–332.

- Luks, A. M., Swenson, E. R., & Bärtsch, P. (2017). Acute high-altitude sickness. *European Respiratory Review*, 26.
- Maldonato, A. (2018). *In alta quota con il diabete di tipo 1*. Roma.
- Massey, H. C., House, J. R., Tipton, M. J., & Ainslie, P. N. (2018). Cutaneous vascular responses of the hands and feet to cooling, rewarming, and hypoxia in humans. *Wilderness & Environmental Medicine*, 29, 45–55.
- Mathew, L., Purkayastha, S. S., & Selvamurthy, W. (1977). Cold-induced vasodilatation and peripheral blood flow under local cold stress in man at altitude. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 48, 497–500.
- Mazzeo, R. S., Brooks, G. A., Butterfield, G. E., Podolin, D. A., Wolfel, E. E., & Reeves, J. T. (1991). Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *American Journal of Physiology*, 261, 419–424.
- Mazzeo, R. S. (2008). Physiological responses to exercise at altitude: An update. *Sports Medicine*, 38, 1–8.
- McGinn, M., Bui, D. S., Burgess, J. A., et al. (2023). Dysanapsis as a determinant of lung function in development and disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 207, 956–963.
- McNicholas, W. T., & FitzGerald, M. X. (2007). Early desaturation and increased fatigue in COPD patients during exercise at altitude. *Respiratory Medicine*, 101, 712–719.
- Millet, G. P., Roels, B., Schmitt, L., Woorons, X., & Richalet, J. P. (2010). Combining hypoxic methods for peak performance. *Sports Medicine*, 40, 1–25.
- Mourot, L. (2018). Limitation of maximal heart rate in hypoxia: Mechanisms and clinical importance. *Frontiers in Physiology*, 9.
- Naeije, R. (2005). Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2, 20–22.
- Nussbaumer-Ochsner, Y., & Bloch, K. E. (2010). Air travel and altitude exposure in patients with respiratory disease. *European Respiratory Review*, 19, 547–561.
- O'Donnell, D. E., D'Arsigny, C., Webb, K. A., & Hamilton, A. L. (2007). The pathophysiology of exercise-induced desaturation in chronic obstructive pulmonary disease: Implications for treatment. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 4, 23–32.

O'Donnell, D. E., Laveneziana, P., Webb, K. A., & Neder, J. A. (2015). The O'Donnell threshold. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192, 873–875.

O'Donnell, D. E., Revill, S. M., & Webb, K. A. (2007). Ventilatory constraints and dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176.

Palange, P., Forte, S., Felli, A., Galassetti, P., Serra, P., & Carlone, S. (2000). Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *Journal of Applied Physiology*, 88, 1715–1720.

Palange, P., Valli, G., Onorati, P., Antonucci, R., Paoletti, P., & Serra, P. (2004). Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *Journal of Applied Physiology*, 97, 1637–1642.

Parsons, K. (2014). *Human thermal environments: The effects of hot, moderate, and cold environments on human health, comfort, and performance* (3rd ed.). CRC Press.

Petty, T. L. (2006). The history of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 1, 3–14.

Poon, C. S., & Tin, C. (2015). Submissive hypercapnia: Why COPD patients are more prone to CO₂ retention than heart failure patients. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 216, 86–93.

Powell, F. L., & Hopkins, S. R. (2000). Measuring ventilatory acclimatization to hypoxia: Comparative aspects. *Respiratory Physiology*, 121, 271–284.

Pramsohler, S., Schilz, K., & Faulhaber, M. (2017). Schlaf in der Höhe. *Pneumologie*, 71, 146–150.

Richalet, J. P., Lhuissier, F. J., & Favret, F. (2015). Aging, tolerance to high altitude, and cardiorespiratory response to hypoxia. *High Altitude Medicine & Biology*, 16, 117–124.

Samaia, M., & Bunn, H. F. (1986). The role of 2,3-DPG in oxygen transport at altitude. *Respiratory Physiology*, 63, 191–202.

San, T., Polat, S., & Cingi, C. (2013). Effects of high altitude on sleep and respiratory system and their adaptations. *The Scientific World Journal*, 2013.

Sassmann, M., Furian, M., Lichtblau, M., et al. (2022). Abnormal pulmonary hemodynamics during exercise is associated with exercise capacity in COPD. *Respiratory Research*, 23.

- Sawka, M. N., Young, A. J., Rock, P. B., Lyons, T. P., Boushel, R., & Freund, B. J. (1996). Altitude acclimatization and blood volume: Effects of exogenous erythrocyte volume expansion. *Journal of Applied Physiology*, 81, 636–642.
- Scorsone, D., Bartoli, M. L., Pellegrino, R., & Brusasco, V. (2010). Does a low-density gas mixture or oxygen supplementation improve exercise training in COPD? *Chest*, 138, 1133–1139.
- Shin, S., Lee, J., & Kim, J. (2020). Effects of acute hypobaric hypoxia on thermoregulatory and circulatory responses during cold air exposure. *Journal of Physiological Anthropology*, 39.
- Stickland, M. K., Neder, J. A., & O'Donnell, D. E. (2013). Oxygen transport and exercise limitation in COPD. *Journal of Applied Physiology*, 114.
- Swenson, E. R. (2016). Carbonic anhydrase inhibition and control of ventilation. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 227, 9–20.
- Troosters, T., Sciurba, F., Battaglia, S., Langer, D., & Pitta, F. (2023). Pulmonary rehabilitation and physical interventions. *European Respiratory Review*.
- Valipour, A., Rauscher, H., Kellner, C., Sliwinski, P., & Burghuber, O. C. (2011). Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Medicine*, 12(4), 367–372.
- Verges, S., Roatta, S., & Maffiuletti, N. A. (2010). Effect of acute hypoxia on respiratory muscle fatigue in healthy humans. *Respiratory Research*, 11, 1–9.
- Villafuerte, F. C., & Corante, N. (2022). High-altitude erythrocytosis: Mechanisms of adaptive and maladaptive responses. *Physiology*, 37(1), 1–15.
- Wagner, P. D. (2008). Oxygen transport and utilization in COPD. *Journal of Applied Physiology*, 105(5), 1530–1539.
- Wehrlin, J. P., & Hallén, J. (2006). Linear decrease in VO₂max and performance with increasing altitude in endurance athletes. *European Journal of Applied Physiology*, 96, 404–412.
- Weitzenblum, E., & Chaouat, A. (2001). Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 18(6), 720–731.
- West, J. B. (2012). *High altitude medicine and physiology* (5th ed.). CRC Press.
- West, J. B. (1993). Acclimatization and tolerance to extreme altitude. *Journal of Wilderness Medicine*, 4(1), 17–26.

- White, D. P. (1985). Central sleep apnea. *Clinics in Chest Medicine*, 6(4), 623–632.
- Wilson, M. H., Newman, S., & Imray, C. H. (2009). The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet*, 374(9695), 175–191.
- Winslow, R. M., Monge, C., & León-Velarde, F. (2007). The role of hemoglobin oxygen affinity in oxygen transport at high altitude. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 158(2–3), 121–127.
- Wyatt, H. R., & Spitznagel, E. L. (2014). Physiological responses to altitude: A brief review. *Journal of Exercise Physiology Online*, 17(2), 1–9.
- Yumino, D., & Bradley, T. D. (2008). Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), 226–236.