

Asma e obesità: più di un'associazione causale?

Alessandra Coghi, Francesca Olivieri, Giulia Melotti, Diego Peroni



Parole chiave: asma, obesità

Abstract

L'associazione tra asma e obesità è evidenziata da numerosi studi epidemiologici. Diversi sono i meccanismi suggeriti per tale legame: cambiamenti nella meccanica delle vie aeree, infiammazione sistemica dell'asmatico e dell'obeso, attività fisica e stile di vita. La diagnosi di asma è però spesso riferita dal paziente o dai genitori o elaborata dal pediatra, senza riscontri oggettivi. L'obesità può essere associata a sintomi comunemente attribuiti all'asma come dispnea, respiro sibilante e sindrome delle apnee notturne. Fondamentale risulta quindi la definizione di asma, la cui diagnosi, secondo le linee guida, deve essere confermata da misurazioni oggettive quali i parametri di funzionalità polmonare, l'iperreattività bronchiale, l'atopia e gli indici di infiammazione bronchiale. Procedendo con questa modalità si eviterà il rischio di sovra-diagnosi e si otterrà una migliore identificazione dei fenotipi di asma. Attualmente siamo ancora lontani dallo svelare i complessi meccanismi che correlano queste due patologie, tenendo presente che la dieta e l'esercizio fisico possono influenzare sia la diagnosi che il trattamento. Cosa viene prima, qual è la causa, qual è l'effetto: un approccio multidisciplinare è necessario per dirimere la questione e suggerire nuove terapie per la cura dei bambini asmatici e degli obesi.

Introduzione

Tra le malattie croniche più frequenti dell'infanzia l'asma occupa il primo posto^{1,2} con una morbilità in continuo aumento nella maggior parte dei Paesi del mondo². Nelle passate decadi la prevalenza, la severità e la percentuale di ricoveri a causa dell'asma sono incrementate in modo significativo nei paesi occidentali³, ma molti studiosi ritengono che possa essere imminente un cambiamento di questa tendenza. L'aumento della prevalenza dell'asma nel bambino nelle ultime decadi, dimostrato da diversi studi epidemiologici⁴⁻⁸, è andato di pari passo con quello dell'obesità, rendendo queste patologie tra le mag-

giori priorità in ambito sanitario nell'età infantile⁹⁻¹¹. Questo rapido incremento di prevalenza dell'asma e dell'obesità¹², tanto nei paesi occidentali quanto in quelli in via di sviluppo, è avvenuto in modo talmente simile e parallelo da supportare l'ipotesi di un collegamento tra le due condizioni, nonostante le basi fisiopatologiche di tale legame rimangano ancora poco chiare. Meccanismi di correlazione possibili sembrano essere: uno stile di vita sedentario, fattori dietetici, l'infiammazione sistemica e la ridotta compliance della parete toracica dell'obeso, la resistenza all'insulina, la presenza di co-morbidità e di comuni predisposizioni genetiche¹³⁻¹⁸.

U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

peroni.diego@tiscali.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Evidenza basata sull'epidemiologia

Studi epidemiologici trasversali hanno evidenziato l'esistenza di un collegamento tra asma e obesità, anche se la forza di tale legame rimane bassa, con un rischio relativo che si aggira tra l'1,5 e il 3,0³⁰⁻³². In tre studi viene valutata la correlazione tra le due malattie rispettivamente in un gruppo esiguo di soggetti adolescenti afro-americani²⁸, in un grande studio di coorte di bambini canadesi di 11 anni¹⁶ e in un gruppo di bambini italiani²⁹. Nello studio canadese la diagnosi di asma riportata dalla madre non era associata al sovrappeso. Inoltre, in questi studi trasversali, obesità e asma sono alcuni tra diversi fattori indagati simultaneamente ed è impossibile distinguere tra causa ed effetto³³.

Esistono comunque numerosi studi longitudinali condotti su bambini e adolescenti che mostrano invece un risultato positivo per l'associazione, in particolare supportano la correlazione tra sovrappeso e futuro rischio di sviluppare asma³². Uno studio effettuato sulla coorte di Tucson ha evidenziato che il sovrappeso e l'obesità a 11 anni d'età è associato ad asma non remittente dopo la pubertà³⁴. Le femmine, ma non i maschi, obese o sovrappeso di età compresa tra i 6 e gli 11 anni avevano un rischio 7 volte maggiore di sviluppare asma rispetto ai coetanei normopeso³⁵. Gilliland et al. hanno osservato come l'obesità e il sovrappeso siano associati ad asma di nuova insorgenza, con un rischio relativo rispettivamente dell'1,52 e del 1,60³⁶. I maschi, ma non le femmine, con BMI > 85 percentile, in uno studio di Mannino et al., avevano un rischio aumentato di sviluppare asma negli anni successivi³⁷. Recentemente Mamun et al. hanno rilevato che un aumento del BMI z-score tra 5 e 14 anni d'età è associato con un aumentato rischio di sviluppare sintomi di asma durante l'adolescenza, con una forte associazione, ritenuta però non significativa, con il sesso maschile³⁸. In tale studio l'associazione rimane forte con aggiustamenti per una serie di fattori come l'esposizione precoce, ovvero il peso alla nascita, la durata dell'allattamento al seno, lo stile di vita materno durante la gravidanza, la dieta, l'attività fisica e le ore passate davanti alla TV, rilevate al controllo a 14 anni³⁸. Infine, in un altro studio, la variazione annuale dei BMI z-scores era significativamente associata con l'asma nelle femmine³⁹.

L'atopia è un'altra importante caratteristica dell'asma nell'infanzia, dato che almeno il 90% dei bambini asmatici presenta una sensibilizzazione verso un allergene^{40 41}. È stata quindi indagata anche l'esisten-

za di una correlazione tra obesità e atopia; tuttavia gli studi atti a dimostrare tale ipotesi hanno dato esiti negativi³¹. Mutius et al. nello studio NHANES che valutava più di 7500 bambini hanno rilevato un'associazione positiva tra BMI e asma e uso di farmaci antiasmatici, ma hanno fallito nel dimostrare qualsiasi relazione tra sovrappeso e atopia²¹. Risultati simili hanno ottenuto i ricercatori in uno studio neozelandese nel quale è stata dimostrata la correlazione tra BMI e respiro sibilante ma non tra BMI e atopia o iperreattività bronchiale¹⁴. Gold et al., seguendo un gruppo di bambini per 4 anni, hanno dimostrato che il rischio di insorgenza di asma era più elevato nei bambini che erano sovrappeso al momento del reclutamento, effetto limitato ai bambini non allergici³⁹. Eneli et al. non hanno rilevato alcuna associazione tra BMI e atopia o rinite allergica nel gruppo di bambini tedeschi da loro studiati⁴². Garcia-Marcos et al. hanno dimostrato che l'obesità è un fattore di rischio per asma severo non allergico sia nei maschi che nelle femmine tra i 6 e i 7 anni, indipendentemente dall'insorgenza di rinocongiuntivite⁴³. Infine, in 1576 bambini belgi in età scolare tra i 3,4 e i 14,8 anni, è stata rilevata un'aumentata prevalenza di sensibilizzazione allergica ma solo nelle femmine sottopeso⁴⁴.

Meccanismi di associazione ipotizzati

L'obesità può essere considerata semplicemente una caratteristica di un certo stile di vita che talvolta si associa all'asma. Tuttavia sono stati proposti diversi meccanismi specifici che possono spiegare la loro associazione.

Cambiamenti nella meccanica delle vie aeree

Nel paziente obeso il volume corrente e la capacità funzionale residua sono diminuiti a causa del cambiamento delle proprietà elastiche della parete toracica^{45 46}. La forza retrattile esercitata dal parenchima polmonare sulle vie aeree è ridotta ad un basso volume polmonare. A una bassa capacità funzionale residua le cellule muscolari lisce delle vie aeree possono essere scariche, con un conseguente aumento paradossale del loro accorciamento in risposta al normale tono parasimpatico o ad altri agenti bronco costrittori⁴⁷. È stato quindi ipotizzato che, nei pazienti obesi, il fatto di respirare a bassi volumi correnti non

Nel paziente obeso il volume corrente e la capacità funzionale residua sono diminuiti a causa del cambiamento delle proprietà elastiche della parete toracica. L'effetto protettivo dell'inalazione profonda è ridotto non solo negli asmatici ma anche negli obesi.

permetta un normale allungamento delle cellule muscolari lisce delle vie aeree durante la respirazione causandone un distacco dei ponti di actina e miosina. Quindi, maggiore è il volume corrente, maggiore è la conseguente dilatazione bronchiale⁴⁸. Questo fatto, conosciuto come *deep inhalation effect*, effetto dell'inalazione profonda, permette in condizioni normali, un ripristino della dilatazione delle vie aeree. Tale effetto protettivo è ridotto non solo negli asmatici ma anche negli obesi, rispetto ai controlli sani^{49 50}. Perciò da questo deriva che i soggetti obesi presentano una contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree sostanzialmente aumentata e una conseguente restrizione delle stesse.

La riduzione della forza retrattile esercitata dal parenchima polmonare sulle vie aeree può essere anche spiegata dalla ripetuta cronica chiusura delle piccole vie aeree osservata in diversi bambini obesi che respirano a bassi volumi correnti. La reiterata chiusura e apertura delle vie aeree periferiche può infatti determinare la rottura dei punti di attacco degli alveoli ai bronchioli, portando a un'esacerbazione del restringimento delle vie aeree⁵¹.

Da un punto di vista clinico, anche se un pattern restrittivo clinicamente significativo (capacità polmonare totale < 85% del predetto) si osserva principalmente nel bambino affetto da obesità di grave entità, in generale nei soggetti obesi l'abilità nel rispondere a stress naturali, come l'esercizio fisico, è ridotta a causa di

un basso volume corrente. Un basso volume corrente provoca un'alterata contrazione delle cellule muscolari lisce e, di conseguenza, una compromissione della funzionalità polmonare. La ridotta capacità di eseguire l'esercizio fisico nei bambini obesi può essere inoltre spiegata dall'aumentato lavoro respiratorio che genera un aumento della percezione della fatica del lavoro respiratorio stesso e dispnea. Negli adulti sani è stato peraltro dimostrato che la capacità di picco dell'esercizio rimane normale nel soggetto obeso^{52 53}. Nel paziente obeso il volume corrente e la capacità funzionale residua sono diminuiti a causa del cambiamento delle proprietà elastiche della parete toracica.

L'effetto protettivo dell'inalazione profonda è ridotto non solo negli asmatici ma anche negli obesi.

Infiammazione sistemica cronica nell'asmatico e nell'obeso

L'asma e l'obesità sono riconosciute come patologie croniche caratterizzate da uno stato infiammatorio sistemico. L'asma è, per definizione, una malattia infiammatoria con infiltrazione di eosinofili, linfociti e altre cellule associate ad iperreattività bronchiale e rimodellamento delle vie aeree con ispessimento della lamina propria e perdita di elasticità con conseguente alterazione della funzionalità polmonare⁵⁴. È stato dimostrato che queste alterazioni sono presenti anche nelle vie aeree di bambini piccoli affetti da asma persistente^{55 56}.

Anche nei bambini obesi è stato dimostrato un basso grado di infiammazione sistemica che causa l'immissione nel circolo sanguigno di una serie di mediatori, conosciuti come adipochine, che inducono uno stato di infiammazione in organi distanti dal tessuto adiposo. Le adipochine includono il TNF- α , l'IL-6, l'eotassina, il VEGF e le proteine chemotattiche per i monociti che sono state associate all'asma e che potrebbero giocare un ruolo nel comune stato di infiammazione⁴⁵. I due principali ormoni coinvolti nella regolazione dell'infiammazione nell'obeso, l'adiponectina e la leptina, sono potenzialmente rilevanti anche nell'asma^{45 47}. L'adiponectina nell'obeso ha un importante effetto antinfiammatorio⁵⁸. La leptina ha invece effetto pro-infiammatorio: in topi sensibilizzati, la stimolazione con l'allergene dopo pre-trattamento con leptina aumenta l'iperreattività bronchiale indotta dall'allergene senza provocare però un aumento degli eosinofili o un'aumentata espressione delle citochine prodotte dai linfociti Th2⁵⁹.

Anche nei bambini obesi è stato dimostrato un basso grado di infiammazione sistemica che causa l'immissione nel circolo sanguigno di adipochine, che inducono uno stato di infiammazione in organi distanti dal tessuto adiposo.

Alti livelli di leptina sono stati associati a un incremento della prevalenza durante la vita di asma, soprattutto dell'asma non atopico⁶⁰. Nei pazienti asmatici i livelli sierici di leptina sono alti indipendentemente dallo stato di obesità^{61 62}: questo dato può portare a supporre che la leptina contribuisca alla cascata infiammatoria tipica dell'asma e che possa essere il prodotto dello stato d'infiammazione sistemica presente nella malattia^{45 63}. Per quanto riguarda le adiponectine, invece, numerosi studi sembrano negare l'ipotesi che questi mediatori possano essere coinvolti nell'associazione tra obesità e asma. Manca una significativa associazione tra adipochine e altri markers dell'asma come diagnosi di asma da parte di un medico, risposta al broncodilatatore, ostruzione delle vie aeree e ossido nitrico esalato in recenti studi di coorte longitudinali^{64 65}.

Attività fisica e stile di vita

Il parallelo aumento di asma e obesità, supportato da molti possibili fattori causali, potrebbe essere il risultato di una progressiva riduzione dell'attività fisica e dell'adozione di uno stile di vita più sedentario osservato nei paesi occidentali nelle ultime decadi. L'aumento delle aree edificate, la riduzione degli spazi verdi in cui condurre l'attività fisica in modo sano, il maggior numero di ore passate davanti a TV, computer e video games e l'aumentata introduzione di cibo e calorie hanno prodotto un radicale cambiamento dello stile di vita dei bambini, costituendo una reale emergenza

per la salute pubblica⁶⁶. L'obesità è spesso associata a mancanza di attività fisica e può contribuire all'insorgenza di affanno che potrebbe essere interpretato facilmente come asma o wheezing. La presenza di sintomi determina una ulteriore riduzione dell'attività fisica che, in un circolo vizioso, aumenta la tendenza ad uno stile di vita sedentario e l'aumento del sovrappeso⁶⁷. Il *Childhood Asthma Management Program (CAMP) Study* dimostra che i bambini affetti da asma di grado lieve-moderato hanno un rischio significativo di diventare sovrappeso⁶⁸. Il sovrappeso, nel bambino asmatico, è associato a basso QI, ritiro sociale e maggiore stress psicologico interno. Inoltre con l'aumentare dell'età dei bambini il gruppo dei soggetti sovrappeso mostra un'aumentata evidenza di problemi comportamentali e un'ulteriore diminuzione dell'attività fisica⁶⁸.

Rilevanza della definizione di asma

Per stabilire la forza dell'associazione tra asma e obesità è prima necessario chiarire la definizione di asma alla quale ci si riferisce. Infatti, la maggior parte degli studi epidemiologici condotti sui bambini considera come asma una diagnosi medica di asma e/o i sintomi asma-correlati riportati dai genitori, l'utilizzo di farmaci antiasmatici o gli accessi al pronto soccorso nei precedenti 12 mesi. La diagnosi di asma quindi è spesso basata su dati non oggettivi. Le linee guida internazionali invece suggeriscono di includere nella definizione dell'asma caratteristiche cliniche più stringenti come la broncoreversibilità, l'iperreattività bronchiale, l'atopia e l'infiammazione bronchiale⁶⁹. Quando vengono seguite queste direttive, sono pochi gli studi che confermano la storia di sintomi di asma con misurazioni oggettive e l'associazione tra asma e obesità sembra essere meno consistente. Mentre l'asma riportato dal paziente è utile a fini epidemiologici, è ragionevole ritenere che alcuni dei pazienti con riferita asma, se valutati attraverso tests clinici, non siano realmente affetti da asma ma abbiano sintomi respiratori dovuti all'obesità, aumentando falsamente il numero di obesi asmatici^{70 71}. Quindi, quando la diagnosi di asma si basa sui sintomi, sulla diagnosi da parte di un medico e sull'uso di farmaci antiasmatici la correlazione tra asma e obesità sembra essere evidente, mentre quando si basa su test diagnostici specifici l'associazione è meno forte. La diagnosi di asma va quindi verificata mediante misurazioni oggettive: spirometria con broncodilata-

tore, test alla metacolina, test da sforzo, ossido nitrico nell'esalato bronchiale, sputo indotto. La mancanza di broncoreversibilità alla spirometria può indicare un'ostruzione fissa delle vie aeree o una funzionalità quasi normale. In tali casi, per valutare l'iperreattività bronchiale, è utile eseguire un test alla metacolina, un test da sforzo o un test al mannitolo⁷². Per valutare l'infiammazione bronchiale possono essere facilmente eseguiti nel bambino tests non invasivi come la misurazione dell'ossido nitrico esalato e la citologia dello sputo indotto, dimostrando un aumentato valore di NO esalato e la prevalenza eosinofila o neutrofila rispettivamente nell'asma atopico e non atopico. La dimostrazione dell'infiammazione bronchiale non solo supporta la diagnosi ma definisce anche il fenotipo di asma e il grado di controllo della malattia⁷².

Castro-Rodriguez et al. nel loro studio longitudinale hanno valutato la risposta al broncodilatatore (variazione del FEV₁) e la variabilità del picco di flusso nelle bambine sovrappeso³⁵. Queste misurazioni oggettive della funzionalità polmonare variavano significativamente nelle bambine obese rispetto a quelle normopeso portando gli autori a considerare che ci dovesse essere un'anomalia nella regolazione del tono bronchiale a quest'età nei soggetti sovrappeso. Negli adulti affetti da asma persistente di grado moderato-severo, l'analisi dei parametri nei soggetti normopeso versus sovrappeso/obesi ha dimostrato soltanto una differenza molto esigua nel FEV₁, FEV₁/FVC, uso di salbutamolo e qualità di vita⁷³. Gli autori hanno rilevato che l'aumento del BMI non era associato a un maggior deterioramento clinicamente significativo della funzionalità polmonare nei soggetti con asma persistente⁷³.

Per quanto riguarda l'iperreattività bronchiale, in un recente studio di coorte dalla nascita, Scholtens et al. hanno valutato peso, altezza e respiro sibilante e dispnea e hanno misurato l'iperreattività bronchiale all'età di otto anni con un test alla metacolina, osservando un aumento significativo del rischio di dispnea ma non di respiro sibilante nei bambini sovrappeso di età tra i 6 e i 7 anni⁷⁴. Inoltre la prevalenza di aumento dell'iperreattività bronchiale nell'intera popolazione nello studio era molto alta (40% dei soggetti), associata significativamente con sovrappeso/obesità (BMI > 85° percentile) all'età di 8 anni⁷⁴. Comunque, anche nell'editoriale che accompagnava questo studio era enfatizzato che la dispnea nei bambini sovrappeso può non sempre essere asma. Il fallimento nel dimostrare un'associazione significativa tra BMI e respiro sibilante, tra BMI e prescrizione di corticosteroidi per

via inalatoria, e BMI e dispnea a riposo può sostenere l'ipotesi che la dispnea sia primariamente causata da fattori diversi dall'asma^{74,75}. Un altro studio, in cui veniva condotto un follow-up a lungo termine su soggetti con bronchiolite, non ha dimostrato nei bambini sovrappeso un rischio aumentato di iperreattività bronchiale, valutata con un test da sforzo⁷⁶. Inoltre, anche due precedenti studi hanno fallito nel rilevare un'aumentata prevalenza di iperreattività bronchiale tra i bambini con BMI alto. In un ampio studio di coorte su bambini israeliani, i soggetti obesi mostravano una più alta prevalenza di respiro sibilante, di asma diagnosticato da un medico e maggior uso di farmaci per via inalatoria, rispetto ai bambini non obesi¹⁵. Comunque, l'iperreattività bronchiale era significativamente maggiore tra i soggetti non obesi rispetto a quelli obesi. Nello studio CAMP un BMI maggiore era associato a parametri di funzionalità polmonare più bassi ma non a iperreattività bronchiale⁷⁷.

Obesità e controllo dell'asma

Precedenti studi hanno ipotizzato che l'obesità sia associata a un fenotipo di asma più severo, soprattutto negli adulti^{78,79}. Nei bambini obesi, invece, l'asma deve essere considerata più di difficile controllo che di aumentata severità. L'asma difficile è definita come asma scarsamente controllata (sintomi ricorrenti, esacerbazioni frequenti, limitazione dell'attività di tutti i giorni, ripetuti accessi al pronto soccorso) nonostante un trattamento medico ottimale^{72,80}. L'asma difficile può insorgere in pazienti con asma obiettivamente lie-

L'obesità può influenzare la percezione dei sintomi di asma e modificare il controllo della malattia attraverso le co-morbidità associate all'asma, come il reflusso gastro-esofageo e la sindrome delle apnee notturne.

ve, moderata o severa. Nell'asma difficile da controllare c'è una disparità tra le aspettative del paziente e i risultati. Alcuni pazienti possono diventare iperreattivi assumendo dosi di farmaco eccessive rispetto al loro obiettivo livello di anormalità, correndo il rischio di aumentare soltanto gli effetti collaterali dei farmaci⁸⁰. I bambini che hanno un'asma difficile da controllare possono presentare diversi fattori che contribuiscono a questo stato, come esposizione ad allergeni o al fumo di sigaretta, presenza di fattori psicosociali negativi, vita sedentaria, sovrappeso o obesità e patologie concomitanti. In tali pazienti l'asma può essere difficile da controllare anche, semplicemente, perché il paziente non assume la terapia. Nell'asma difficile, inoltre, è d'obbligo una rivalutazione della diagnosi⁷², attraverso una misurazione oggettiva dell'asma con spirometria, test di iperreattività bronchiale e valutazione dei markers di infiammazione bronchiale, al fine di caratterizzare meglio il paziente^{72 80} e permettere di escludere l'asma in taluni soggetti e classificare la severità della malattia negli altri⁸¹. Valutazioni oggettive dell'asma attraverso le suddette misurazioni danno l'opportunità di evidenziare un'asma erroneamente diagnosticata, la cui diagnosi sarebbe basata altrimenti solo su sintomi riportati dal bambino o dai genitori^{82 83}. Un terzo dei soggetti adulti, obesi e non, con diagnosi di asma fatta da un medico, in realtà, quando la malattia veniva valutata con metodi oggettivi, non avevano veramente l'asma, con il conseguente alto rischio di sovra-diagnosi⁸¹. In questi casi, è inusuale che pazienti con sintomi di asma al momento della valutazione non presentassero iperreattività bronchiale e broncoreversibilità e deve certamente suggerire una diagnosi alternativa^{72 84 85}. Una volta che tutte queste questioni sono state definite, rimane solo un piccolo gruppo di bambini che hanno realmente un'asma severa nonostante la terapia⁷². I soggetti obesi, quindi, possono essere più spesso sintomatici, aver bisogno di maggiori prescrizioni di farmaci antiasmatici, di un maggior numero di visite urgenti e di ricoveri per asma^{70 86-88}. Sin et al.⁷⁰ hanno dimostrato negli obesi un aumentato rischio di asma, di dispnea e un maggior uso di broncodilatatori, ma non hanno rilevato maggiore prevalenza di ostruzione delle vie aeree rispetto ai soggetti normopeso. La dispnea è spesso il prodotto di un insieme complesso di sintomi psicosociali ed è caratterizzata dalla sensazione soggettiva di aumento del lavoro necessario per respirare, soprattutto durante l'esercizio fisico. La dispnea nei soggetti obesi può smascherare altre condizioni associate, come malattie respiratorie o cardiache. Questo porta a pensare

che l'obesità possa più verosimilmente influenzare la percezione dei sintomi di asma e modificare il controllo della malattia attraverso le co-morbidità associate all'asma, come il reflusso gastro-esofageo e la sindrome delle apnee notturne^{72 80}. Queste condizioni devono essere ricercate ed escluse anche nell'infanzia, dato che possono essere presenti nei soggetti sovrappeso e sono esse stesse associate ad asma e respiro sibilante. Il reflusso gastroesofageo spesso coesiste con l'asma e l'obesità, anche nei bambini. Uno studio di 33 bambini valutati per asma difficile ha rivelato un pH anormale nel 73% dei soggetti⁸⁹, portando a considerare che, in quei pazienti che presentano una storia clinica suggestiva e sintomi non responsivi al trattamento antiasmatico, può essere indicato un trattamento di 6 mesi con farmaci antireflusso⁷².

Nei bambini è stato dimostrato che i disordini del respiro nel sonno possono essere parzialmente spiegati dal legame tra obesità e asma: i bambini con respiro sibilante hanno non solo un'aumentata prevalenza di asma ma anche più frequentemente una sindrome delle apnee notturne¹³. L'aumento della deposizione di tessuto adiposo nella regione faringea e la riduzione dei volumi polmonari correnti, frequenti degli obesi, agiscono insieme nel ridurre il calibro delle vie aeree superiori e nell'aumentare il loro collabimento^{82 91}. Le vie aeree sono così predisposte a ripetute chiusure durante il sonno^{82 91}. Nei bambini obesi è stato inoltre dimostrato come sia il russamento abituale che la sindrome delle apnee notturne siano associate ad aumentata infiammazione delle vie aeree misurata, ad esempio, con l'ossido nitrico esalato⁹². Comunque, in assenza di disordini del respiro notturno, il livello di ossido nitrico era entro i limiti di normalità, escludendo una delle principali caratteristiche dell'asma⁸².

I bambini con respiro sibilante hanno non solo un'aumentata prevalenza di asma ma anche più frequentemente una sindrome delle apnee notturne.

Conclusioni

I bambini obesi o sovrappeso spesso riferiscono una maggiore limitazione dell'attività fisica rispetto ai soggetti normopeso, nonostante i tests di funzionalità polmonare non differiscano nei due gruppi⁹³. I bambini asmatici che sono anche sovrappeso possono percepire la loro asma di grado più severo rispetto a quanto verificato strumentalmente e sperimentare una maggiore limitazione dell'attività fisica; per questa ragione ricevono maggiori prescrizioni di farmaci in generale e usano più farmaci antiasmatici^{82 93}. Questi pazienti hanno, inoltre, una probabilità significativamente maggiore di essere ricoverati, malgrado gli interventi terapeutici⁸⁸. L'obesità aumenta il lavoro respiratorio e diminuisce i volumi polmonari, dando al paziente un'augmentata sensazione di dispnea e di sintomi simil-asmatici che possono essere erroneamente diagnosticati⁷⁵. La dispnea nei bambini obesi, soprattutto durante l'esercizio fisico, non dovrebbe essere considerata sempre una manifestazione di asma o di broncocostrizione indotta dall'esercizio; dovrebbero invece rientrare nella diagnosi differenziale della dispnea la normale e fisiologica limitazione all'esercizio, la disfunzione delle corde vocali, la sindrome da iperventilazione e la scarsa condizione fisica⁷². La scarsa condizione fisica è una causa comune di dispnea ed è piuttosto frequente nei bambini sedentari e sovrappeso che non hanno asma ma sintomi che assomigliano al broncospasmo e che possono essere sovra-diagnosticati. Quindi il sovrappeso può comportare un importante impatto sulla salute, dal momento che l'eccesso di peso corporeo è associato ad una ulteriore diminuzione della qualità di vita nei bambini con asma⁹⁴.

La dispnea nei bambini obesi, soprattutto durante l'esercizio fisico, non dovrebbe essere considerata sempre una manifestazione di asma o di broncocostrizione indotta dall'esercizio.

Cosa viene prima?

Dalla revisione della letteratura pediatrica emerge che l'obesità aumenta l'incidenza e la prevalenza di asma e al tempo stesso ne riduce il controllo. Abbiamo descritto diversi meccanismi che possono spiegare questa relazione, tra i quali sottolineiamo il volume polmonare e il ridotto volume corrente, l'alto grado di infiammazione sistemica, i cambiamenti negli ormoni che originano dal tessuto adiposo, le co-morbidità dell'obesità che esacerbano l'asma e una quota di comuni eziologie, in particolare la ridotta attività fisica e, forse, lo stile di vita sedentario in generale⁶⁵.

Un approfondimento delle nostre conoscenze riguardo ai meccanismi che sottendono alla relazione tra asma e obesità possono fornire nuove strategie terapeutiche da utilizzare nei soggetti obesi asmatici. È altresì non semplice stabilire cosa venga prima o quale fattore agisca maggiormente sull'altro e se sia possibile distinguere tra causa ed effetto. Alla luce di queste considerazioni, è sempre più auspicabile un approccio multidisciplinare per comprendere la complessità dei fattori che caratterizzano sia l'obesità che l'asma.

Bibliografia

- 1 Boner AL, Martinati LC. *Diagnosis of asthma in children and adolescents*. Eur Respir Rev 1997;7:3-7.
- 2 Myers TR. *Pediatric asthma epidemiology: incidence, morbidity, and mortality*. Respir Care Clin N Am 2000;6:1-14.
- 3 Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, et al. *Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy*. Eur Respir J 2001;17:881-6.
- 4 Peat JK, Haby M, Spikier J, et al. *Has the prevalence of asthma increased? Results from two population study conducted at a nine year interval in Busselton, Western Australia*. Br Med J 1992;305:1326-9.
- 5 Shaw RA, Crahe J, O'Donell TV. *Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-1989*. Arch Dis Child 1990;65:1319-23.
- 6 Gerden PJ, Mullaly DI, Evans R III. *National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976-1989*. Pediatrics 1988;81:1-7.
- 7 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phase one and three*

- repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
- 8 Patel SP, Jarvelin M, Little M. *Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children*. *Environmental Health* 2008;7:57-66.
 - 9 Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al. *National surveillance for asthma: United States, 1980-2004*. *MMWR Surveill Summ* 2007;6:1-54.
 - 10 World Health Organization. *Preventing Chronic Diseases: a vital investment*. Geneva Switzerland: WHO, 2005.
 - 11 *Overweight and obesity*. Atlanta (GA): Center for disease control and prevention: 2007. Available at <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/index.htm>. Accessed September 30, 2009.
 - 12 World Health Organization. *Risk factors*. *World Health Report 2002*. Geneva, Switzerland: WHO 2002.
 - 13 Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, et al. *Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:659-64.
 - 14 Wickens K, Barry D, Friezema A, et al. *Obesity and asthma in 11-12 year old New Zealand children in 1989 and 2000*. *Thorax* 2005;60:7-12.
 - 15 Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, et al. *The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis?* *J Asthma* 2004;41:403-10.
 - 16 To T, Vydykhan TN, Dell S, et al. *Is obesity associated with asthma in young children?* *J Pediatr* 2004;144:162-8.
 - 17 Rizwan S, Reid J, Kelly Y, et al. *Trends in childhood and parental asthma prevalence in Merseyside, 1991-1998*. *J Public Health (Oxford)* 2004;26:337-42.
 - 18 Schachter LM, Peat JK, Salome CM. *Asthma and atopy in overweight children*. *Thorax* 2003;58:1031-5.
 - 19 Rodriguez MA, Winkleby MA, Ahn D, et al. *Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:269-75.
 - 20 von Kries R, Hermann M, Grunert VP, et al. *Is obesity a risk factor for childhood asthma?* *Allergy* 2001;56:318-22.
 - 21 von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, et al. *Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III*. *Thorax* 2001;56:835-8.
 - 22 Chinn S, Rona RJ. *Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children?* *Thorax* 2001;56:845-50.
 - 23 Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. *Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK*. *Thorax* 2001;56:133-7.
 - 24 Epstein LH, Wu YW, Paluch RA, et al. *Asthma and maternal body mass index are related to pediatric body mass index and obesity: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Obes Res* 2000;8:575-81.
 - 25 Huang SL, Shiao GM, Chou P. *Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan*. *Clin Exp Allergy* 1999;29:323-9.
 - 26 Schwartz J, Gold D, Dockery DW, et al. *Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race*. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:555-62.
 - 27 Somerville SM, Rona RJ, Chinn S. *Obesity and respiratory symptoms in primary school*. *Arch Dis Child* 1984;59:940-4.
 - 28 Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, et al. *Asthma and obesity in adolescents: is there an association?* *J Asthma* 2001;38:509-15.
 - 29 Vignolo M, Silvestri M, Parodi A, et al. *Relationship between body mass index and asthma characteristics in a group of Italian children and adolescents*. *J Asthma* 2005;42:185-9.
 - 30 Sood A. *Does obesity weigh heavily on the health of the human air way?* *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:921-4.
 - 31 Matricardi PM, Gruber C, Wahn U, et al. *The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only*. *Clin Exp Allergy* 2007;37:476-84.
 - 32 Flaherman V, Rutherford GW. *A meta-analysis of the effect of high weight on asthma*. *Arch Dis Child* 2006;91:334-9.
 - 33 Ford E. *The epidemiology of obesity and asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909.
 - 34 Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, et al. *Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:78-85.
 - 35 Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. *Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1344-9.
 - 36 Gilliland FD, Berhane K, Islam T, et al. *Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children*. *Am J Epidemiol* 2003;158:406-15.

- 37 Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, et al. *Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY)*. *Int J Obesity* 2006;30:6-13.
- 38 Mamun AA, Lawlor DA, Alati R, et al. *Increase in body mass index from age 5 to 14 years predicts asthma among adolescents: evidence from a birth cohort study*. *Int J Obesity* 2007;31:578-83.
- 39 Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, et al. *Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children*. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:514-21.
- 40 Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, et al. *Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children*. *Lancet* 2008;372:1100-6.
- 41 Warner JO, Price JF. *House dust mites sensitivity in childhood asthma*. *Arch Dis Child* 1978;53:710-3.
- 42 Eneli IU, Karmaus WK, Davis S, et al. *Airway hyperresponsiveness and body mass index: the Child Health and Environment Cohort Study in Hesse, Germany*. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:530-7.
- 43 Garcia-Marcos L, Arnedo Pena A, Busquets-Monge R, et al. *How the presence of rhinoconjunctivitis and the severity of asthma modify the relationship between obesity and asthma in children 6-7 years old*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1174-8.
- 44 van Gysel D, Govaere E, Verhamme K, et al. *Body mass index in Belgian schoolchildren and its relationship with sensitization and allergic symptoms*. *Pediatric Allergy Immunol* 2009;20:246-53.
- 45 Shore SA. *Obesity and asthma: possible mechanisms*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1087-93.
- 46 Naimark A, Cherniack RM. *Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity*. *J Appl Physiol* 1960;15:377-82.
- 47 Shore SA, Johnston RA. *Obesity and asthma*. *Pharmacol Ther* 2006;110:83-102.
- 48 Gump A, Haughney L, Fredberg J. *Relaxation of activated airway smooth muscle: relative potency of isoproterenol vs. tidal stretch*. *J Appl Physiol* 2001;90:2306-10.
- 49 Boulet LP, Turcotte H, Boulet G, et al. *Deep inspiration avoidance and airway response to methacholine: Influence of body mass index*. *Can Respir J* 2005;12:371-6.
- 50 Crimi E, Pellegrino R, Milanese M, et al. *Deep breaths, methacholine, and airway narrowing in healthy and mild asthmatic subjects*. *J Appl Physiol* 2002;93:1384-90.
- 51 Milic-Emili J, Torchio R, D'Angelo E. *Closing volume: a reappraisal (1967-2007)*. *J Appl Physiol* 2007;99:567-83.
- 52 Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA, et al. *Dyspnea on exertion in obese women: association with an increased oxygen cost of breathing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:116-23.
- 53 Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, et al. *Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women*. *J Appl Physiol* 2007;102:2217-26.
- 54 Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. *Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary*. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
- 55 Turato G, Barbato A, Baraldo S, et al. *Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:476-82.
- 56 Saglani S, Payne DN, Zhu J, et al. *Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:858-64.
- 57 Fantuzzi G. *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-9.
- 58 Alberti L, Gilardini L, Girola A, et al. *Adiponectin receptors gene expression in lymphocytes of obese and anorexic patients*. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:344-9.
- 59 Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, et al. *Effect of leptin on allergic airway responses in mice*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:103-9.
- 60 Nagel G, Koenig W, Rapp K, et al. *Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren*. *Pediatric Allergy Immunol* 2009;20:81-8.
- 61 Guler N, Kirerleri E, Ones U, et al. *Leptin: does it have any role in childhood asthma?* *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
- 62 Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. *Association between leptin and asthma in adults*. *Thorax* 2006;61:300-5.
- 63 Kim KW, Shin YH, Lee ES, et al. *Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma*. *Pediatric Allergy Immunol* 2008;19:535-40.
- 64 Sutherland TJ, Sears MR, McLachlan C, et al. *Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:101-7.
- 65 Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, et al. *Obesity, adipokines and asthma*. *Allergy* 2009;64:770-7.
- 66 Brisbon N, Plumb J, Brawer R, et al. *The asthma and obesity epidemics: the role played by the built environment: a Public Health perspective*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1024-8.
- 67 Lucas SR, Platts-Mills TAE. *Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:928-34.
- 68 Bender BG, Fuhlbrigge A, Walders N, et al. Over-

- weight, race and psychological distress in children in the Childhood Asthma Management Program. *Pediatrics* 2007;120:805-13.
- ⁶⁹ Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2008*. [accessed September 2009] Available from; www.ginasthma.org.
- ⁷⁰ Sin DD, Jones RL, Man SF. *Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction*. *Arch Intern Med* 2002;162:1477-81.
- ⁷¹ Beuther DA, Sutherland ER. *Overweight, obesity, and incident asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6.
- ⁷² Fleming L, Wilson N, Bush A. *Difficult to control asthma in children*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:190-5.
- ⁷³ Sutherland ER, Lehman EB, Teodorescu M, et al. *Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1328-34.
- ⁷⁴ Scholtens S, Wijga AH, Seidell J, et al. *Overweight and changes in weight status during childhood in relation to asthma symptoms at 8 years of age*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1312-8.
- ⁷⁵ Schwartzstein RM, Gold DR. *Dyspnea in overweight children: is it asthma?* *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1319-20.
- ⁷⁶ Hyvarinen M, Sidorof V, Korppi M. *Overweight: no association with asthma or bronchial reactivity in children*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1119.
- ⁷⁷ Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, et al. *Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP)*. *Thorax* 2003;58:1036-41.
- ⁷⁸ Sin DD, Sutherland ER. *Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma*. *Thorax* 2008;63:1018-23.
- ⁷⁹ Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. *Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:32-9.
- ⁸⁰ Harrison BDW. *Difficult asthma in adults: recognition and approaches to management*. *Int Med J* 2005;35:543-7.
- ⁸¹ Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet L, et al. *Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults*. *CMAJ* 2008;179:1121-31.
- ⁸² Poulain M, Doucet M, Major GC, et al. *The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies*. *CMAJ* 2006;174:1293-9.
- ⁸³ Stanbrook MB, Kaplan A. *The error of not measuring asthma*. *CMAJ* 2008;179:1099-100.
- ⁸⁴ Weinberger M, Abu-Hasan M. *Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma*. *Pediatrics* 2007;120:855-64.
- ⁸⁵ Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M. *Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what?* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:366-71.
- ⁸⁶ Thomson CC, Clark S, Camargo CA Jr. *Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department*. *Chest* 2003;124:795-802.
- ⁸⁷ Belamarich PF, Luder E, Kattan M, et al. *Do obese inner-city children with asthma have more symptoms than nonobese children with asthma?* *Pediatrics* 2000;106:1436-41.
- ⁸⁸ Carroll CL, Stoltz P, Raykov N, et al. *Childhood overweight increases hospital admission rates for asthma*. *Pediatrics* 2007;120:734-40.
- ⁸⁹ Kavanagh C, Saglani S, Wilson N, et al. *Management of children and adolescents with difficult asthma: experience of a tertiary referral centre*. *Arch Dis Child* 2006; 91:S54.
- ⁹⁰ Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. *Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors*. *Sleep* 2009;32:731-6.
- ⁹¹ Series F. *Upper airway muscles awake and asleep*. *Sleep Med Rev* 2002;6:229-42.
- ⁹² Verhulst SL, Aerts L, Jacobs S, et al. *Sleep-disordered breathing, obesity, and airway inflammation in children and adolescents*. *Chest* 2008;134:1169-75.
- ⁹³ Pianosi PT, Davis HS. *Determinants of physical fitness in children with asthma*. *Pediatrics* 2004;113:e225-9.
- ⁹⁴ van Gent R, van der Ent C, Rovers MM, et al. *Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:591-6.