

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in

FISIOPATOLOGIA SPERIMENTALE E DIAGNOSTICA FUNZIONALE E PER  
IMMAGINE DEL SISTEMA CARDIO-POLMONARE

CURRICULA: FISIOPATOLOGIA RESPIRATORIA SPERIMENTALE

Ciclo 27°

Resistenze al flusso delle vie aeree e  
reattanza polmonare in bambini affetti da  
obesità e asma

Coordinatore:  
Chiar.mo Prof. Emilio Marangio

Tutor:  
Chiar.mo Prof. Alfredo Chetta

Dottorando: Roberta Minari

## INDICE

RIASSUNTO	Pag. 2
I. INTRODUZIONE	Pag. 6
1. ASMA E OBESITA'	Pag. 6
1.1 FATTORI AMBIENTALI E GENETICI	Pag. 7
1.2 OBESITA' E FISIOLOGIA POLMONARE	Pag. 10
1.3 IPERREATTIVITA' DELLE VIE RESPIRATORIE	Pag. 13
1.4 INFIAMMAZIONE DELLE VIE AEREE E ATOPIA	Pag. 13
1.5 RUOLO DEGLI ORMONI SESSUALI	Pag. 18
1.6 OBESITA' E ASMA NEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI	Pag. 19
2. SCOPO DELLO STUDIO	Pag. 22
II. PAZIENTI E METODI	Pag. 23
III. RISULTATI	Pag. 28
IV. DISCUSSIONE	Pag. 34
V. CONCLUSIONI	Pag. 40
VI. BIBLIOGRAFIA	Pag. 41

## RIASSUNTO

### Introduzione

L'eccesso ponderale e l'asma bronchiale stanno diventando le malattie croniche dell'età evolutiva di più comune riscontro nel mondo e vi sono diversi studi epidemiologici presenti in letteratura che concordano nell'evidenziare un simultaneo incremento dell'incidenza di entrambe le condizioni, sollevando la possibilità di un potenziale meccanismo patogenetico condiviso.

Inoltre, i pazienti che presentano sia eccesso ponderale che asma bronchiale sembrano rappresentare un'unica classe fenotipica di più difficile gestione che richiederebbe un maggiore tasso di ospedalizzazione e un maggiore sforzo farmacologico rispetto ai pazienti asmatici normopeso.

Sono diversi i fattori che possono spiegare il rapporto tra asma bronchiale e aumento del BMI (Body Mass Index): un comune background genetico, cambiamenti meccanici nella dinamica respiratoria nel paziente obeso rispetto al normopeso, modificazioni della dieta e dello stile di vita, iperreattività bronchiale sostenuta da uno stato di infiammazione cronica, legato al peculiare milieu di citochine e adipochine prodotte dal tessuto adiposo, e comorbidità delle due patologie.

Nella popolazione adulta è noto che l'obesità può influenzare per effetto meccanico la funzione respiratoria. Infatti, può causare una riduzione della compliance del sistema respiratorio, dei volumi polmonari e del diametro delle vie aeree periferiche, un aumento della reattività bronchiale, un'alterazione del flusso ematico polmonare e uno squilibrio del rapporto ventilazione-perfusione.

Molto meno documentata nella letteratura pediatrica è la relazione tra BMI e il fenotipo dell'asma. I risultati emersi dallo studio CAMP (Childhood Asthma Management Program) dimostrano l'assenza di una relazione statisticamente significativa tra BMI e vari indici di controllo dell'asma, inclusi assenteismo scolastico, visite urgenti, necessità di terapia steroidea o di ospedalizzazione. I dati sui bambini obesi sono spesso contrastanti e pongono l'accento sulla necessità di un migliore controllo dei volumi polmonari negli studi di obesità infantile.

## Scopo

Lo scopo del presente studio è stato quello di indagare l'influenza dell'aumento del BMI sulla funzionalità respiratoria e sulla severità della malattia mediante l'utilizzo delle normali tecniche spirometriche e dell'oscillometria a impulsi in un gruppo di bambini asmatici sovrappeso o obesi rispetto a un gruppo normopeso.

## Pazienti e metodi

I pazienti sono stati reclutati presso l'ambulatorio di Fisiopatologia Respiratoria Infantile della Clinica Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma. I criteri di inclusione per i pazienti asmatici normopeso nello studio sono stati: età compresa tra 5 e 18 anni e condizioni di stabilità clinica della patologia asmatica. Per i pazienti asmatici con sovrappeso/obesità, oltre ai criteri citati per l'asma, la presenza di un'obesità primaria, cioè non dipendente da cause organiche. Criteri di esclusione per tutti pazienti sono stati la presenza di altre comorbidità e l'uso di steroidi per via sistemica.

In tutti i soggetti sono stati valutati i seguenti parametri: peso, altezza, numero di riacutizzazioni asmatiche nell'ultimo anno, severità dell'asma (classificata in base all'intensità del trattamento farmacologico richiesto), BMI, impedenza bioelettrica per la determinazione della massa grassa e della massa magra, stadio di sviluppo puberale secondo Tanner, stato atopico e prove di funzionalità respiratoria comprendenti la spirometria semplice e oscillometria a impulsi (IOS) per la valutazione delle resistenze respiratorie e della reattanza polmonare.

Le variabili sono state espresse come media  $\pm$  DS, se non altrimenti specificato. I dati dei pazienti asmatici sovrappeso e obesi sono stati analizzati come gruppo unico (SO) e confrontati con quelli dei pazienti normopeso(N). Per l'analisi statistica sono stati usati il test esatto di Fisher per i confronti tra frequenze, il t-test di Student per dati non appaiati per i confronti tra le medie, il test Mann Withney quando la distribuzione dei dati non era normale e il test di Spearman per le correlazioni. Si è considerato significativo un valore di  $p < 0.05$ .

## Risultati

Sono stati reclutati 30 bambini asmatici (8 femmine) di età compresa tra 6.0 e 16.8 anni (media  $\pm$  DS= 11.2  $\pm$  2.2) afferenti al Centro di Fisiopatologia Respiratoria Infantile della Clinica Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

In base al BMI, 10 pazienti sono stati classificati come normopeso (BMI<75°p), 14 come sovrappeso (BMI $\geq$ 75°p e <95°p) e 6 come obesi (BMI $\geq$ 95°p). I dati dei pazienti sovrappeso e obesi sono stati analizzati come gruppo unico (SO) e confrontati con quelli dei pazienti normopeso (N).

I pazienti sovrappeso/obesi presentano un aumento significativo del peso, espresso in Kg, del BMI, della massa grassa e della massa magra rispetto ai pazienti normopeso. Tra i 2 gruppi non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda età, sesso, stadio puberale, peso alla nascita, età gestazionale, stato atopico e numero di riacutizzazioni asmatiche nell'ultimo anno e carico terapeutico..

Complessivamente, i valori medi dei parametri spirometrici dei due gruppi rientrano nella norma. E' emerso un aumento, statisticamente significativo, del FEV1 (p=0,048) e dell'FVC (p=0,029) nei pazienti sovrappeso/obesi rispetto ai normopeso. I valori FEV1 e FVC presentano una correlazione positiva, statisticamente significativa, con il BMI.

Per quanto riguarda gli indici delle resistenze respiratorie R5, R20, R5-R20 e della reattanza X5, misurati mediante IOS, sono risultati sovrapponibili nei 2 gruppi. E' possibile apprezzare un aumento, anche se non statisticamente significativo, dei valori di R5 (%) nei pazienti normopeso rispetto ai sovrappeso/obesi. In tutti i pazienti analizzati i valori di R5, R20 e Z5 sono significativamente e inversamente correlati con gli indici spirometrici FVC, FEV1 e FEF25-75 mentre non presentano correlazione con l'indice di Tiffenau. I valori di reattanza polmonare X5 presentano invece una correlazione positiva e statisticamente significativa con tutti gli indici della spirometria presi in esame FVC, FEV1, FEV1/FVC e FEF25-75. L'R5-R20 non presenta nessuna correlazione statisticamente significativa se non con il FEF25-75 per cui è inversamente correlato. In generale, nel momento in cui si stratificano i due

gruppi in base al BMI, queste correlazioni vengono perse da parte del gruppo dei pazienti normopeso, mantenendo solo una correlazione statisticamente significativa tra R20 vs FVC, R20 vs FEV1 e X5 vs FEV1/FVC. Per la popolazione di pazienti asmatici sovrappeso/obesi, rispetto alle correlazioni osservate analizzando l'intera coorte di pazienti asmatici, R5 e Z5 mantengono lo stesso andamento e significatività, l'R20 presenta una significatività solo vs FEV1, l'R5-R20 diventa significativa anche vs FVC e FEV1 mentre X5 perde di significatività vs FEV1/FVC.

### Conclusioni

Nel campione di bambini asmatici da noi esaminati, a differenza di quanto osservato soprattutto nell'adulto, il sovrappeso e l'obesità non sembrano associarsi a un peggior controllo della malattia né ad un aumento dell'ostruzione bronchiale. Infatti, il principale risultato di questo studio è che i bambini asmatici sovrappeso/obesi presentano valori spirometrici (FVC e FEV<sub>1</sub>) aumentati significativamente e resistenze aeree totali ridotte R5 (anche se non significativamente) rispetto alla popolazione di pazienti asmatici normopeso. Questo risultato preliminare in parte conferma l'eterogeneità dell'associazione obesità-asma riscontrata in età pediatrica da altri studi. Tuttavia, trattandosi di un campione poco numeroso, il risultato dovrà essere confermato in una casistica più ampia.

Essendo che non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi a livello delle resistenze e della reattanza misurate mediante IOS sarà importante valutare questi pazienti anche da un punto di vista dell'infiammazione, mediante l'analisi delle citochine presenti nel condensato e la misurazione di ossido nitrico esalato. Queste informazioni aggiungerebbero tasselli importanti nella comprensione dell'associazione tra le due patologie e nel fornire indicazioni ulteriori per una migliore gestione complessiva del paziente.

## I. INTRODUZIONE

### 1. ASMA E OBESITA'

L'eccesso ponderale e l'asma bronchiale stanno diventando le malattie croniche di più comune riscontro nel mondo in età evolutiva (1). Dati provenienti dal National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) relativi al periodo 2007-2008 mostrano che circa il 17% (12.5 milioni) di bambini e adolescenti dai 2 ai 9 anni risulta essere obeso (2) mentre approssimativamente il 9.1% (circa 6.7 milioni) di bambini negli Stati Uniti è affetto da asma (3). In Europa la prevalenza di asma in età pediatrica è aumentata marcatamente nella seconda metà del 20° secolo, soprattutto nei paesi dell'Europa Occidentale. Dal questionario dell'International Study for Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) è emerso che la più alta prevalenza di asma in età pediatrica è quella riscontrata in UK, pari al 20% (4).

Durante gli ultimi 20 anni si è assistito all'incremento simultaneo della prevalenza di entrambe le patologie lasciando quindi intuire che possa esistere una relazione causale tra le due (5). Questa relazione è supportata da studi prospettici effettuati su adulti e bambini in cui è stato osservato che il sovrappeso e l'obesità può precedere lo sviluppo di asma e che in adulti obesi la perdita di peso corrisponde ad un alleviamento della sintomatologia asmatica (6,7). E' stato calcolato che anche un piccolo cambiamento nel Body Mass Index (BMI) medio della popolazione potrebbe tradursi in un significativo aumento o diminuzione dell'incidenza dell'asma a tutte le età.

Il paziente asmatico sovrappeso/obeso potrebbe quindi costituire un nuovo fenotipo di asma di più difficile gestione. Infatti, presenta una minor risposta alla terapia con corticosteroidi (8,9), richiede una maggior medicalizzazione ed è associato a frequenti ospedalizzazioni rispetto ai pazienti affetti da asma ma normopeso (10).

Nonostante siano state presentate diverse ipotesi con cui spiegare l'associazione tra queste patologie (Fig. 1) e nonostante evidenze sostanziali

mostrino un legame tra l'obesità e l'incidenza/prevalenza dell'asma deve essere ancora individuato un meccanismo definitivo per spiegare la loro relazione (11).

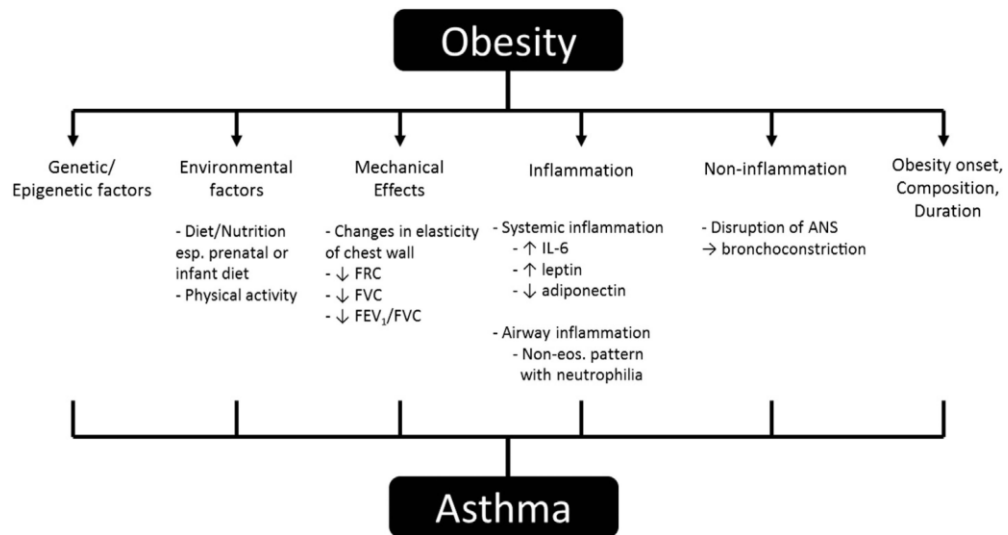


Figura 1: Pathway proposto per descrivere l'associazione tra asma e obesità in età pediatrica. ANS, sistema nervoso autonomo; FRC, capacità funzionale residua; FEV<sub>1</sub>, volume di espirazione forzata nel primo secondo; FVC capacità vitale forzata; IL-6, interleuchina 6.

## 1.1 FATTORI AMBIENTALI E GENETICI

L'asma e l'obesità sono esempi di patologie multifattoriali: anche se la suscettibilità genetica può contribuire allo sviluppo delle due condizioni il rapido, nel breve periodo, dell'incidenza dell'asma e dell'obesità fa pensare che anche cambiamenti nello stile di vita come la dieta, l'attività fisica, l'esposizione nelle prime fasi di vita e l'interazione con l'ambiente possano avere un ruolo chiave nella patogenesi.

L'instaurarsi dell'obesità e dell'asma potrebbero vedere il suo inizio già in utero e nella prima infanzia: la dieta e la nutrizione, soprattutto nel periodo prenatale e neonatale, potrebbero essere molto importanti. Infatti, un largo consumo di frutta e verdura, antiossidanti, vitamine e minerali, pesce e legumi durante la gravidanza conferirebbe una protezione da asma e wheezing e potrebbero influenzare lo sviluppo polmonare e del sistema immunitario neonatale (12). A supporto di ciò è stata osservata l'associazione tra basso peso alla nascita e



presenza di obesità e asma. Nello studio di Lu et al. è stato osservato come lo scarso peso alla nascita conduca allo sviluppo di asma e come un eccesso nel BMI ne aumenti il rischio (13) (Fig.2). Dati pubblicati da uno studio comprendente 8 coorti europee di nascita dimostrerebbero come un rapido aumento del BMI durante i primi due anni di vita aumenterebbe il rischio di sviluppare asma fino a 6 anni (14).

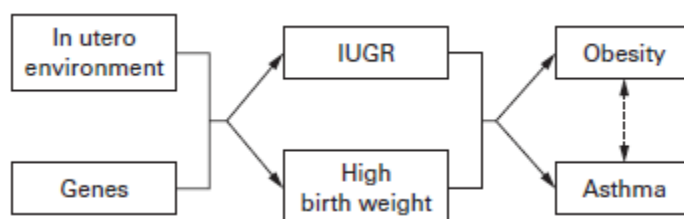


Figura 2: Le alterazioni nell'ambiente nutritivo intrauterino, unitamente all'influenza genetica, potrebbero portare a ritardo di crescita intrauterino (IUGR) durante la gestazione o aumentare il peso alla nascita nell'ultima parte della gravidanza. Entrambe le condizioni sono associate a un successivo sviluppo di obesità.

Dal punto di vista genetico l'asma e l'obesità sembrano condividere determinati genetici comuni, fenomeno noto come pleiotropismo genico.

Il pleiotropismo genico è un fenomeno che vede coinvolto un unico locus responsabile di più fenotipi diversi. Hallstrande et al. in una analisi di coppie di gemelli dello stesso sesso 1.001 monozigoti e 383 dizigoti hanno dimostrato che approssimativamente l'8% della componente genetica dell'obesità è condivisa dall'asma (15).

Analisi di linkage comparativi hanno dimostrato come asma e obesità mostrino una sovrapposizione nelle regioni cromosomiche del 5q, 6p, 11q e 12 q (16). L'analisi comparativa posizionale dei loci per l'asma con quelli dell'obesità mostrano diverse regioni di sovrapposizione. Questo supporterebbe l'ipotesi che la suscettibilità genetica per l'asma sarebbe condivisa con quella dell'obesità (Fig.3).

Polimorfismi nel gene del recettore  $\beta_2$ -adrenergico, localizzato sul cromosoma 5q31-q32, sembrano essere associati con il fenotipo e la gravità dell'asma e la risposta ai  $\beta$ -agonisti (17-19). Il polimorfismo Gln27Glu è risultato essere associato all'obesità (20), a un incremento dei livelli sierici di IgE (21) e

a un effetto protettivo al test di bronco provocazione con la metacolina (22). Il polimorfismo Arg16Gly è associato invece ad asma notturna (23) e alla risposta al trattamento con  $\beta_2$ agonisti (22,24).

Nell'obesità sembra che i geni coinvolti nella regolazione della funzione delle catecolamine possano essere di grande importanza perché giocano un ruolo chiave nel dispendio energetico nella loro duplice veste di ormoni e neurotrasmettitori. Anche se il polimorfismo Arg16Gly non è stato direttamente associato all'obesità sembra che l'allele Gly16 sia associato ad un'aumentata capacità di perdere peso rispetto all'allele wild-type (25). Il polimorfismo Gln27Glu del recettore  $\beta_2$ -adrenergico è statisticamente associato con l'obesità in generale (26) e con l'obesità correlata alla sedentarietà (27,28).

Asthma consensus loci	Obesity candidate gene loci
5q23-31 (IL-4, IL-5, IL-9, GMCSF, $\beta_2$ AR, CD14)	5q22.3 (ISL1) 5q31 (GRL) 5q32-34 ( $\beta_2$ AR)
6p21.3-p23 (HLA, TNF $\alpha$ )	6p21.2-p21.1 (GLO1) 6p21.3 (BF) 6p21.3 (TNF $\alpha$ )
11q13 (FCERB, CC16)	11q13 (UCP2) 11q13 (UCP3)
12q14-q24.2 (IFN $\gamma$ , LTA4H, NOS1)	12q13 (STAT6) 12q22-q24.1 (IGF1) 12q24 (CD36L1)

Figura 3: Geni candidati di potenziale importanza per obesità e asma (IL, interleukin; GMCSF, granulocyte monocyte colony stimulating factor;  $\beta_2$ AR,  $\beta_2$  adrenergic receptor; ISL1, islet cell 1; GRL, glucocorticoid receptor; HLA, human leucocyte antigen; TNF $\alpha$  = tumour necrosis factor alpha; GLO-1, glyoxalase; BF, B factor, properdin; FCERB, IgE fc receptor beta; CC16, Clara cell 16; UCP, uncoupling protein; IFN $\gamma$ , interferon gamma; LTA4H, leukotriene A4 hydroxylase; NOS1, neuronal nitric oxide synthase; STAT6, signal transducer and activator of transcription; IGF, insulin like growth factor; CD36L1, CD36 antigen-like.).

Nel cromosoma 6p21.3 è contenuto il gene per il TNF $\alpha$  (tumour necrosis factor alpha ) di cui anche per questo gene si sono trovati polimorfismi associati sia all'asma che all'obesità. I polimorfismi TNF $\alpha$ -308 (29,30) e LT $\alpha$  NcoI (29) sono stati associati con asma. In particolare, l'aplotipo LT $\alpha$  NcoI/TNF-308\*2, sia individualmente (31) che in presenza dell'allele HLA-DRB1\*02 (32), è stato

associato alla prevalenza d'asma nella popolazione australiana. Questi due aplotipi sono stati associati anche con iperreattività delle vie aeree (33). Parallelamente, il gene TNF $\alpha$  è stato associato all'obesità nella popolazione degli indiani Pima (34) e polimorfismi nella regione TNF $\alpha$ -308 sono stati associati al BMI (35) e all'obesità (36).

Il gene NR3C1 del recettore dei glucocorticoidi è stato coinvolto nella risposta infiammatoria associata sia con l'obesità che con l'asma.

Per tentare di spiegare il legame alla base delle due patologie sono stati proposti anche meccanismi epigenetici (11).

## **1.2 OBESITA' E FISIOLOGIA POLMONARE**

Effetti fisici o meccanici dell'obesità sul sistema respiratorio possono giocare un ruolo chiave nell'associazione tra l'obesità infantile e l'asma.

E' noto che l'obesità può influenzare per effetto meccanico la funzione respiratoria, determinando sintomi non necessariamente attribuibili alle alterazioni fisiologiche tipiche dell'asma (11). Infatti, l'obesità può causare una riduzione della compliance del sistema respiratorio, dei volumi polmonari e del diametro delle vie aeree periferiche, un aumento della reattività bronchiale, un'alterazione del flusso ematico polmonare e uno squilibrio del rapporto ventilazione-perfusione.

I fattori che determinano una riduzione della compliance del sistema respiratorio sono almeno tre: l'eccessivo tessuto adiposo della parete toracica che comprime la gabbia toracica, l'infiltrazione adiposa della parete toracica e l'aumento del volume sanguigno polmonare (37-40). La riduzione della compliance determina sia un aumento del costo in ossigeno durante la respirazione (41) che un aumento del senso soggettivo di dispnea (42).

L'obesità può inoltre causare una limitazione del flusso aereo con riduzione sia del FEV<sub>1</sub> (Volume Espiratorio Massimo nel I Secondo) che della FVC (capacità vitale forzata) (43). Tuttavia nell'obesità, a differenza di quanto si riscontra nell'asma, questa limitazione del flusso aereo è simmetrica, per cui il rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC (Indice di Tiffeneau) è conservato (41) o addirittura

aumentato, compatibilmente con un deficit di tipo restrittivo (43). Queste alterazioni della fisiologia polmonare portano i soggetti obesi a respirare superficialmente vicino al volume di chiusura delle vie aeree (44). I volumi polmonari, in particolare il volume di riserva espiratoria (ERV) e la capacità funzionale residua (FRC) sono ridotti nell'obesità (43,45) (Fig. 4) e migliorano dopo significativa perdita di peso, come si osserva dopo interventi chirurgici di gastroplastica (46,47).

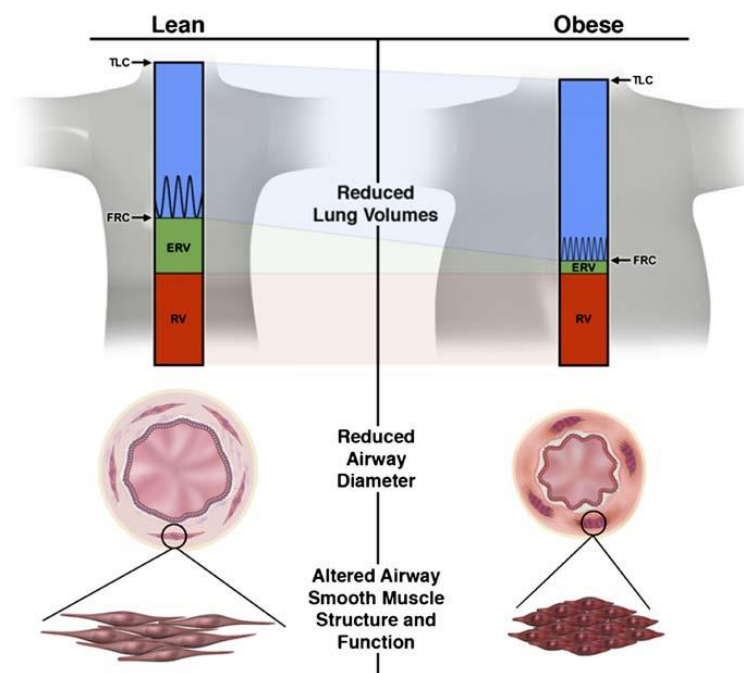


Figura 4: *In alto*: l'obesità determina una riduzione dei volumi polmonari, in particolare del volume di riserva espiratoria (ERV) e della capacità funzionale residua (FRC) con un pattern respiratorio rapido e superficiale vicino al volume di chiusura delle vie aeree. *In basso*: l'obesità causa una riduzione del diametro delle vie aeree che può portare ad un aumento della reattività bronchiale attraverso alterazioni della struttura e della funzione del muscolo liscio delle vie aeree.

La riduzione dei volumi polmonari che si osserva negli obesi è associata con una riduzione nel diametro delle vie aeree periferiche (48) (Fig.4): con il tempo questo fenomeno potrebbe alterare la funzione del muscolo liscio a livello dei ponti di actina-miosina, aumentando sia l'ostruzione che la reattività delle vie aeree (49), anche se a quest'ultimo riguardo i dati sono conflittuali.

In uno studio su 11.277 soggetti della European Community Respiratory Health Survey, l'iperreattività bronchiale aumentava con l'aumento del BMI nei

maschi ma non nelle femmine (50). Al contrario, in un gruppo di 1.971 adulti Schachter e coll. hanno dimostrato che il BMI era associato con una diagnosi di asma e sintomi di dispnea ma non con l'ostruzione o l'iperreattività bronchiale (51). Similmente, un altro studio di 5.984 bambini ha evidenziato che l'obesità era associata con sintomi di asma e l'uso di broncodilatatori per via inalatoria, ma non con l'iperreattività (52).

D'altra parte è stato dimostrato che in soggetti asmatici la perdita di peso può portare a un miglioramento di parametri sia clinici che fisiologici. In uno studio osservazionale di 14 pazienti obesi con asma la perdita di peso dopo dieta ipocalorica di 8 settimane si associava ad una riduzione della variabilità giornaliera del picco di flusso, ad un aumento della FRC e ad un miglioramento della limitazione del flusso aereo (53). Analogamente, in uno studio su due gruppi di 19 pazienti con obesità ed asma, si è osservato un miglioramento della funzione respiratoria, dei sintomi di asma e dello stato di salute nel gruppo sottoposto a perdita di peso sotto supervisione medica rispetto al gruppo di controllo (54).

La limitazione del flusso aereo con riduzione sia del FEV<sub>1</sub> che della FVC osservata negli adulti però sembra non essere presente nel bambino asmatico obeso (55). Infatti, il Childhood Asthma Management Program (studio CAMP) dimostra una diminuzione significativa nel rapporto tra FEV<sub>1</sub> e FVC in bambini al di sopra dell'85 percentile del BMI rispetto ai bambini normopeso sani (56). Un recente studio ha riportato una sovrastima di un asma non controllata nel bambino asmatico obeso dovuta a un aumentato senso di dispnea a causa di alterate proprietà meccaniche della parete polmonare (57). I dati sui bambini obesi sono contrastanti e sottolineano la necessità di un migliore controllo dei volumi polmonari negli studi di obesità infantile.

E' stato osservato anche che l'esordio, la durata dell'obesità e la composizione dell'eccesso ponderale (massa muscolare vs massa grassa) possono influenzare la funzione polmonare. Zang e coll. hanno dimostrato che un elevato BMI durante l'infanzia è associato con un minor rischio di sviluppare asma e un aumento della funzionalità polmonare una volta cresciuti mentre lo sviluppo di obesità a partire dai 5 anni porterebbe a un aumentato rischio di

sviluppare asma e a una minor funzionalità polmonare dai 6 e 8 anni di età (58). Il BMI, che misura semplicemente la massa in eccesso (includendo sia massa muscolare che grassa), non tiene in considerazione i cambiamenti in termini di composizione corporea che avvengono durante la crescita del bambino e che potrebbero essere responsabili di cambiamenti sulla funzionalità polmonare. In ogni caso, non sembrano esserci evidenze sostanziali per utilizzare misurazioni differenti dal BMI. Infatti, Forno e coll. esaminando la relazione tra atopia, asma e misurazioni del grado di adiposità in bambini portoricani hanno osservato che il BMI era significativamente associato all'asma diversamente dalla percentuale di tessuto adiposo, dalla circonferenza della vita e da rapporto anca/vita (59).

### **1.3 IPERREATTIVITA' DELLE VIE RESPIRATORIE**

In letteratura sono presenti molti studi che descrivono l'iperreattività delle vie respiratorie nell'adulto asmatico obeso. Quando nell'adulto si assiste a una riduzione dei volumi polmonari è possibile osservare una diminuzione anche del diametro delle vie respiratorie che nel tempo può disturbare la normale funzionalità della muscolatura liscia e aumentare l'ostruzione e l'iperreattività delle vie aeree (60).

Essendo che l'iperreattività è uno dei punti cardine dell'asma alcuni studi tentano di dimostrare una relazione tra questa e l'obesità nel bambino asmatico obeso ma, ad oggi, i dati ottenuti sono incoerenti. Infatti, Consilvio e coll. non hanno osservato differenze significative nell'iperreattività delle vie aeree tra bambini asmatici obesi e normopeso dopo la prova da sforzo (61), mentre un altro studio mostra come la perdita di peso in bambini asmatici obesi porta a una significativa riduzione nella severità della broncoostruzione da sforzo e una miglior qualità della vita (62).

### **1.4 INFIAMMAZIONE DELLE VIE AEREE E ATOPIA**

Un aumento della infiammazione sistemica potrebbe essere una delle spiegazioni alla base del legame tra asma e obesità infantile andando ad

aumentare l'infiammazione delle vie aeree. Studi su animali e nell'uomo mostrano che l'aumento del tessuto adiposo nel soggetto obeso comporta uno stato proinfiammatorio a livello sistemico (63). Il tessuto adiposo di soggetti obesi esprime varie molecole proinfiammatorie, come leptina, TNF- $\alpha$ , interleuchina 6 (IL-6), transforming growth factor  $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1), proteina C-reattiva; inoltre vi è una sovrapposizione tra la funzione immunitaria degli adipociti e quella dei linfociti T e dei macrofagi, soprattutto per la produzione di citochine infiammatorie (64,65). Questo stato pro-infiammatorio è stato chiamato in causa nella genesi di varie complicazioni metaboliche e cardiovascolari dell'obesità.

Sebbene non sia ancora delineata una relazione precisa tra obesità, infiammazione sistemica a livello delle vie aeree e asma, l'obesità potrebbe agire con meccanismi molteplici che vanno dalla modificazione dello stato atopico all'alterazione dello sviluppo polmonare, del bilancio Th1–Th2 (linfociti T helper 1-2) , della risposta immune e del muscolo liscio delle vie aeree (Fig. 5).

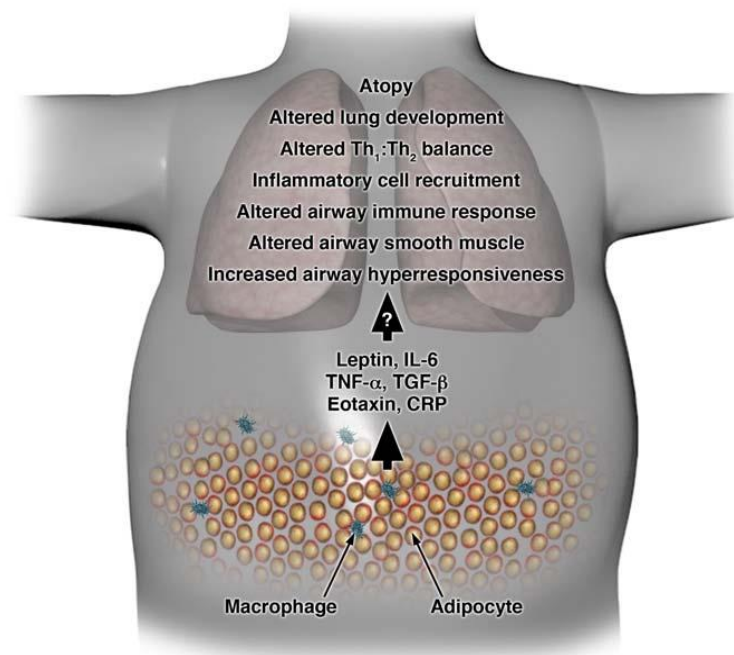


Figura 5: Nell' obesità l' adiposità viscerale è correlata con i livelli di citochine pro-infiammatorie e il tessuto adiposo propaga l'infiammazione sia localmente che sistemicamente in parte attraverso il reclutamento di macrofagi grazie a chemochine come la proteina1 chemo-attrattiva per i monociti (MCP-1) e in parte attraverso l'elaborazione di citochine e chemochine quali leptina, interleuchina 6 (IL-6), tumornecrosisfactor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), transforminggrowthfactor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), eotassina, proteina C-reattiva (CRP)

Molti degli studi che indagano questa relazione si sono focalizzati sul ruolo della leptina. La leptina, mediatore di infiammazione strutturalmente analogo a citochine come IL-6, è aumentata nell'obesità e sembra regolare la proliferazione e l'attivazione delle cellule T, il reclutamento e l'attivazione di monociti e macrofagi e promuovere l'angiogenesi (66). La leptina è anche importante per un normale sviluppo polmonare, in quanto interviene come mediatore nella differenziazione dei lipofibroblasti in normali fibroblasti e nella sintesi del surfattante polmonare (67). Nel modello murino obeso con deficit genetico di leptina è stata dimostrata una grave ipoplasia polmonare. Nel modello murino non obeso l'infusione di leptina esogena dopo broncospasmo provocato con ovalbumina per via inalatoria si associa ad aumento dell'iperreattività delle vie aeree (68). Inoltre, come recentemente descritto da Mancuso e coll., la somministrazione di leptina esogena in un modello murino di polmonite pneumococcica è in grado di potenziare la funzione immunitaria del polmone, aumentando la clearance batterica, il contenuto di neutrofili e citochine nel BAL (liquido bronco-alveolare), il killing batterico dei macrofagi alveolari e la sintesi di leucotrieni (69). Questi studi supportano l'ipotesi che la leptina svolga un importante ruolo immuno-modulatore, indipendentemente dalla massa corporea.

Tuttavia, la relazione tra obesità e aumento dell'infiammazione a livello delle vie aeree non può essere attribuita unicamente alla leptina, in quanto un'aumentata risposta immune a livello del tratto respiratorio è stata dimostrata anche nel modello murino obeso con deficit genetico di leptina. Dopo esposizione ad ozono, il topo obeso con deficit di leptina presenta un aumento dell'iperreattività bronchiale e della risposta infiammatoria, prevalentemente di tipo Th1, rispetto al topo non obeso di controllo (70).

Gli obesi adulti, rispetto ai normopeso, presentano elevati livelli circolanti di leptina e IL-6 e bassi livelli di adiponectina (71), comportamento simile riscontrato anche nei bambini asmatici obesi ad eccezione dell'IL-6 e del TNF- $\alpha$  per cui non sono state osservate differenze (72). Elevati livelli di adiponectina sono stati associati a un miglior controllo dell'asma misurato in termini di FEF<sub>25-75</sub>, con l'indice di Tiffeneau (FEV<sub>1</sub>/FVC), con livelli minori di esacerbazioni e un



aumentata broncoostruzione da sforzo (73,74).

Nei bambini con asma la terapia con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) sembra in grado di ridurre la concentrazione di leptina. In una piccola coorte di 23 bambini con asma da lieve a moderata Gurkan e coll. hanno osservato una significativa riduzione nella concentrazione sierica di leptina dopo 4 settimane di trattamento con budesonide per via inalatoria. Sebbene questo studio non avesse un gruppo di controllo sottoposto a trattamento attivo, il gruppo dei controlli sani presentava una concentrazione sierica media di leptina più bassa rispetto al gruppo post-trattamento (75). E' possibile pertanto speculare che in bambini con asma la terapia con ICS possa ridurre la concentrazione di leptina nel range osservato in un gruppo di soggetti di controllo non asmatici.

Rastogi e coll., contrariamente a quanto descritto negli altri studi, non hanno osservato alcuna differenza dei livelli di leptina e adiponectina tra i pazienti asmatici obesi e normopeso (76) questo a sottolineare come l'effetto dell'infiammazione sistemica sull'infiammazione delle vie respiratorie nell'asma non sia ancora completamente compresa nella popolazione pediatrica.

Altri studi clinici in età pediatrica supportano l'ipotesi che la leptina possa giocare un ruolo nell'asma, in qualche misura indipendentemente dall'obesità. In una popolazione di 134 bambini turchi di cui 102 affetti da asma con età media di 6 anni, Guler e coll. hanno evidenziato un significativo aumento della leptina sierica nei bambini con asma rispetto ai controlli sani, nonostante non ci fossero differenze di BMI tra i due gruppi. Soggetti con asma atopica hanno livelli di leptina significativamente maggiori rispetto ai non atopici (77). In un gruppo numericamente ridotto (n=23), Mai e coll. hanno dimostrato nei bambini sovrappeso con asma livelli di leptina sierica più alti anche se non statisticamente significativi rispetto a bambini obesi senza asma (78).

Un recente studio, sia nel modello murino che nell'uomo, ha evidenziato che l'obesità può influenzare l'espressione di eotassina. Vasudevan e coll. (79) hanno dimostrato un significativo aumento dei livelli di mRNA di eotassina nella frazione stromale/vascolare del tessuto adiposo dei topi obesi rispetto agli animali di controllo; tale aumento nel tessuto adiposo è significativamente

correlato con un analogo aumento dei livelli sierici di eotassina. Una relazione simile tra obesità e concentrazione di eotassina nel plasma è stata dimostrata anche nell'uomo dove è stato osservato anche che nei soggetti obesi, la perdita di peso di era associata con una riduzione significativa della concentrazione plasmatica di eotassina (79). Questi risultati permettono di ipotizzare che il tessuto adiposo costituisca, almeno in parte, una sorgente di eotassina e che l'aumento di questa associato all'obesità possa giocare un ruolo nell'incrementare il rischio o la severità dell'asma (80,81).

I dati sull'infiammazione delle vie aeree ottenuti dalle popolazioni adulte suggeriscono che l'asmatico obeso presenta un pattern infiammatorio non eosinofilo con una significativa presenza della popolazione dei neutrofili (71). Rastogi e coll. hanno osservato che nella popolazione di bambini asmatici obesi, con età compresa tra gli 8 e i 17 anni, non è presente un aumento dell'infiammazione né delle vie aeree né sistemica come deducibile dalle misurazioni effettuate con ossido nitrico esalato, l'eosinofilia dell'espettorato, i livelli di proteina C reattiva nel sangue e dell'IL-6 (76). In letteratura sono presenti diversi studi eseguiti che sottolineano la necessità di una ricerca più assidua di marker dell'infiammazione delle vie aeree nella popolazione dei bambini obesi asmatici.

Molti studi supportano l'ipotesi che i meccanismi che sottendono l'asma nel paziente obeso ha un'origine non allergica ma, sfortunatamente questi studi sono stati eseguiti solo sugli adulti. Nel bambino, l'associazione tra asma e obesità è stata osservata con e senza atopia ma le evidenze più forti si hanno in assenza di allergia (82). Tuttavia, questi risultati sono contrastanti in letteratura. Yoo et al. hanno osservato che i bambini sovrappeso presentano più frequentemente atopia rispetto a quelli con un BMI normale (83). È stato recentemente dimostrato che l'atopia possa mediare l'effetto dell'adiposità sull'outcome asmatico nei bambini portoricani (59).

## 1.5 RUOLO DEGLI ORMONI SESSUALI

Il fatto che alcuni studi abbiano documentato nella forza della relazione tra obesità ed asma differenze legate al sesso, farebbe ipotizzare che in qualche modo gli ormoni sessuali potrebbero giocare un ruolo nel modulare questa associazione, anche se l'importanza di questo effetto rimane ancora da chiarire.

Castro-Rodriguez e coll. hanno dimostrato che, sebbene non vi fosse associazione tra BMI ed asma all'età di 6 anni, lo sviluppo di sovrappeso od obesità tra i 6 e gli 11 anni è associato con un aumento di 7 volte del rischio di asma e che tale effetto è più forte nelle femmine già puberi prima dell'età di 11 anni (84).

In donne in epoca post- menopausa, la terapia sostitutiva con estrogeni è associata con un aumentato rischio di asma (85). Inoltre uno studio recente ha dimostrato che la associazione tra BMI e severità dell'asma è più forte nelle donne con un menarca precoce rispetto a quelle senza menarca precoce (86).

E' possibile che gli estrogeni possano giocare un ruolo nell'asma, indirizzando la risposta infiammatoria verso un fenotipo Th2. Gli estrogeni o il progesterone somministrati a cellule umane mononucleate del sangue periferico inducono la produzione di citochine Th2 quali IL-4 and IL-13 (87). Inoltre dopo trattamento con  $\beta$ -estradiolo, gli eosinofili presentano una maggiore adesione alle cellule endoteliali del microcircolo mucosale e un' aumentata degranolazione, mentre il testosterone ne riduce l'adesione e la vitalità (88). Lo spostamento da una risposta di tipo Th1 a una di tipo Th2 indotto dagli estrogeni è stato dimostrato anche nel modello murino, dove la somministrazione di  $\beta$ -estradiolo sopprimeva la produzione di IL-2 and IFN- $\gamma$  a favore di citochine Th2 come IL-4 and IL-10 (89).

## 1.6 OBESITA' E ASMA NEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI

Numerosi studi trasversali in adulti hanno dimostrato un'aumentata prevalenza di asma negli obesi (90-94), anche tenendo conto di alcuni limiti, come il fatto di calcolare il BMI su parametri riferiti e non misurati oppure di diagnosticare l'asma non su una base oggettiva ma su sintomi respiratori dipendenti dall'obesità stessa (95).

E' inoltre difficile stabilire un nesso causale in quanto gli individui con asma possono sviluppare obesità secondaria ad una serie di fattori come l'inattività o gli effetti collaterali dei corticosteroidi. L'obesità e l'asma possono anche coesistere in modo indipendente, se associate a situazioni confondenti quali la sindrome di apnea ostruttiva nel sonno (OSAS) o la malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD) (96).

Gli studi prospettici invece adottano criteri più rigorosi per definire l'asma (90,97-103) e sono in grado di stabilire se una obesità precedente porta ad una aumentata incidenza di asma. In uno dei primi e più ampi studi (97), in cui 85.911 donne sono state seguite per 4 anni, il rischio relativo di asma per categorie crescenti di BMI era 1.0, 1.1, 1.6, 1.7, e 2.7 ( $p$  for trend < 0.001), nonostante il limite di aver usato peso e altezza riferiti e non misurati. Un'analoga associazione fra aumento del BMI e aumentata incidenza di asma è quella riscontrata in due studi prospettici di Ford e coll. (98) e Nystad e coll. (102), in cui il BMI viene calcolato in base a peso e altezza misurati.

Quindi la maggioranza degli studi prospettici conferma che l'obesità in sé è un fattore di rischio per una nuova diagnosi di asma, con un odds ratio (OR) compreso tra 1.1 e 3.0 a seconda delle categorie di BMI, con un effetto più forte nelle donne rispetto agli uomini. D'altra parte, in un recente studio di coorte (104) in cui 591 adulti con e senza asma erano seguiti tra i 20 e 40 anni di età, l'asma risultava significativamente associata con l'obesità (OR, 3.9, intervallo di confidenza al 95%: 1.2–12.2), anche se l'analisi multivariata evidenziava che l'obesità non era un fattore di rischio per il successivo sviluppo di asma, ma al contrario era l'asma fattore di rischio per lo sviluppo successivo di obesità.

Nella letteratura epidemiologica dell'età pediatrica l'eterogeneità dei risultati riguardanti la relazione obesità-asma è ancora maggiore. Uno studio prospettico su 9.828 bambini tra i 6 e i 14 anni, seguiti in media per 5 anni, ha dimostrato che l'obesità aumenta il rischio di incidenza di asma (105). In analogia ad alcuni studi sull'adulto, l'effetto sembra essere più forte nelle femmine rispetto ai maschi, con un aumento del rischio di asma tra il più alto e il più basso quintile di BMI, di 2.2 volte nelle femmine e solo di 1.4 volte nei maschi. Al contrario, uno studio del 2003 su 3.792 bambini ha dimostrato che il sovrappeso e l'obesità aumentano il rischio di incidenza di asma soprattutto nei maschi (106). Non tutti gli studi pediatrici hanno evidenziato una associazione significativa tra obesità ed asma. In un gruppo di bambini inglesi in età scolare Chinn e coll. (107) hanno dimostrato che il rischio annuale di sviluppare asma era pari a 1.09 sia per i maschi che per le femmine e non variava significativamente se corretto per il BMI.

La causa di questa eterogeneità nella relazione obesità-asma, osservata tra studi pediatrici ed adulti e per quanto riguarda la dipendenza dal sesso, non è chiara: si ipotizza che il BMI possa non essere una misura altrettanto efficace dell'adiposità nei bambini quanto negli adulti e negli uomini rispetto alle donne per differenze nella massa muscolare (108). E' inoltre possibile che altri fattori, quali lo sviluppo polmonare e il processo di crescita, o differenze ormonali tra la fase pre- e post-puberale possano interferire sull'associazione obesità-asma.

Gli studi pediatrici non hanno evidenziato inoltre una forte relazione tra obesità ed atopia. Nei bambini che avevano partecipato all'inchiesta NHANES III, la prevalenza di asma e atopia aumentava con l'aumento del BMI, ma dopo correzione per fattori confondenti rimaneva significativa solo la relazione tra BMI e asma (109). Al contrario, uno studio neozelandese ha dimostrato che nelle femmine, ma non nei maschi, il BMI era significativamente associato con una positività dei prick test e un aumento delle IgE (110).

Molto meno documentata nella letteratura pediatrica è la relazione tra BMI e il fenotipo dell'asma. I risultati emersi dallo studio CAMP (Childhood Asthma Management Program) (111) dimostrano l'assenza di una relazione statisticamente significativa tra BMI e vari indici di controllo dell'asma,

inclusi assenteismo scolastico, visite urgenti, necessità di terapia steroidea o di ospedalizzazione. Inoltre il BMI non sembra influenzare il numero totale di eosinofili o la concentrazione di IgE e, sebbene vi fosse una debole correlazione negativa tra BMI e risposta al broncodilatatore, non vi era correlazione tra BMI e reattività bronchiale alla metacolina. Tuttavia, non è possibile generalizzare questi risultati se si considera che la maggior parte dei partecipanti erano prepuberi e che la mediana del BMI era 17.09.

La malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e i disturbi respiratori nel sonno (SDB) sono due condizioni comunemente associate sia con l'obesità che con l'asma, che possono avere effetto confondente. Da uno studio di follow-up della European Community Respiratory Health Survey, basato su questionari con la partecipazione di oltre 16.000 individui, è emerso che la prevalenza di sintomi riferiti sia di GERD che di asma aumentava con l'aumento del BMI, ma quando il GERD era controllato in modo obiettivo, l'obesità rimaneva significativamente associata con l'inizio di asma (100). Rispetto ai SDB, Sulit e coll. (112) hanno dimostrato in un gruppo di 788 bambini che la correzione per SDB non influenza la forza della relazione tra obesità ed asma. Sebbene rimangano ancora molte questioni irrisolte, questi due studi fanno ipotizzare che, nonostante sia GERD che SDB rappresentino importanti comorbidità nei soggetti obesi con asma, queste non possono completamente spiegare l'associazione tra obesità e asma.

## **2. SCOPO DELLO STUDIO**

Alla luce dei dati discordanti emersi dalla letteratura sulla relazione tra asma e obesità nella popolazione infantile è necessario individuare metodi di studio per entrambe le patologie sempre più precisi e sensibili, soprattutto per quanto riguarda i volumi polmonari. Lo scopo del presente studio quindi è stato quello di indagare l'influenza dell'aumento del BMI sulla funzionalità respiratoria e sulla severità della malattia mediante l'utilizzo delle normali tecniche spirometriche e dell'oscillometria a impulsi in un gruppo di bambini asmatici sovrappeso o obesi rispetto a un gruppo normopeso.

## II. PAZIENTI E METODI

I pazienti sono stati reclutati presso l'ambulatorio di Fisiopatologia Respiratoria Infantile della Clinica Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma. La diagnosi di asma si è basata sulla presenza di episodi broncostruttivi ricorrenti in associazione ad una documentata reversibilità dell'ostruzione bronchiale o ad una documentata positività al test di bronco-provocazione con metacolina, in accordo alle linee-guida internazionali (113,114).

I criteri di inclusione per i pazienti asmatici normopeso nello studio sono stati:

- età compresa tra 5 e 18 anni;
- condizioni di stabilità clinica: FEV<sub>1</sub> basale >70% del valore normale, assenza di riacutizzazioni e/o ospedalizzazioni e/o uso di steroide per via generale nelle 4 settimane prima dell'inizio dello studio.

Per i pazienti asmatici con sovrappeso/obesità, oltre ai criteri sopracitati, un'obesità primaria, cioè non dipendente da cause organiche.

Criteri di esclusione per tutti pazienti sono stati la presenza di altre comorbidità e l'uso di steroidi per via sistemica.

I pazienti sono stati reclutati consecutivamente in modo prospettico in un periodo di un anno, da Dicembre 2013 a Dicembre 2014. In tutti i soggetti sono stati valutati i seguenti parametri:

- numero di riacutizzazioni asmatiche nell'ultimo anno;
- severità dell'asma;
- stato nutrizionale;
- stadio di sviluppo puberale secondo Tanner;
- stato atopico;
- prove di funzionalità respiratoria;

La severità dell'asma è stata classificata in base all'intensità del trattamento richiesto per ottenere un buon controllo dell'asma (115); ad esempio, intermittente, se richiede solo  $\beta_2$ -stimolanti al bisogno; severa, se richiede un trattamento ad alta intensità con broncodilatatore a lunga durata (LABA) associato a steroide inalatorio ad alte dosi  $\pm$  antileucotrieno.



Lo stato nutrizionale è stato valutato mediante BMI e mediante tecnica impedenziometrica. Per ogni paziente sia il peso che l'altezza sono stati misurati durante la visita. Il peso è stato misurato mediante bilancia meccanica Wunder e l'altezza è stata misurata con il soggetto a piedi nudi ed eretto mediante stadiometro Holtain (Crymych, UK). Il BMI è stato calcolato come il peso (in kilogrammi) diviso per il quadrato dell'altezza (in metri). In base al percentile di BMI, ottenuto in rapporto agli attuali valori pediatrici US standardizzati per sesso ed età (116), i pazienti sono stati classificati come: normopeso (BMI < 75°p), sovrappeso (BMI ≥ 75°p e < 95°p), obeso (BMI ≥ 95°p).

Mediante analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA, SC-331S Body Composition analyzer, TANITA CO., Tokyo, Japan) sono state determinate la massa grassa (FM, in kg) e la massa magra (FFM, in kg).

Lo sviluppo sessuale è stato valutato secondo gli stadi puberali di Tanner ed espresso come prepubere (stadio 1) o pubere (stadi da 2 a 5) (117).

Lo stato atopico è stato valutato mediante prick test cutanei (Lofarma s.p.a) con una batteria di 18 tra i più comuni allergeni inalanti (Dermatophagoides mix, Cupressus sempervirens, Cane epitelio, Gatto epitelio, Alternaria alternata, Aspergillus fumigatus, Graminacee mix, Parietaria mix, Olea europea, Tilia europea, Corylus avellana, Betulacee mix, Salicacee mix, Platanus occidentalis, Ambrosie mix, Composite mix, Plantaginacee, Poligonacee). I bambini con almeno 1 reazione positiva (pomfo di almeno 3 mm superiore a quello del controllo negativo) sono stati considerati atopici (118).

#### Prove di funzionalità respiratoria

Sono state valutate le resistenze respiratorie con tecnica oscillometrica (IOS) e la spirometria mediante pneumotacografo.

La tecnica dell'oscillometria ad impulsi (IOS) è stata proposta come un metodo semplice, sensibile e non invasivo per valutare la funzione respiratoria senza manovre forzate ed il suo uso è andato aumentando nel bambino asmatico. Nella tecnica IOS piccole variazioni di pressione si sovrappongono al respiro naturale del soggetto per misurare l'impedenza del sistema respiratorio.

L'impedenza respiratoria (Z) comprende la Resistenza respiratoria (R), cioè l'energia richiesta per propagare l'onda pressoria attraverso le vie aeree e la Reattanza respiratoria (X), che riflette le proprietà visco-elastiche del sistema respiratorio (119,120,121) (Fig.6). L'oscillometria è stata eseguita mediante JaegerMasterScreen-IOS (Carefusion Technologies, San Diego, CA), seguendo le raccomandazioni standard ERS/ATS (122,123).

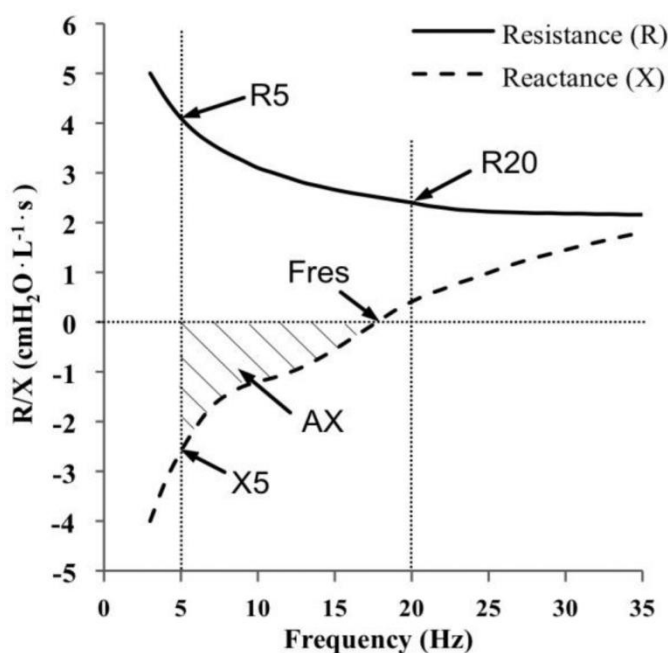


Figura 6: Rappresentazione schematica degli indici IOS rispetto alle frequenze di oscillazione: R5, R20, Fres, X5 e AX.

In breve, il bambino in posizione seduta respira a volume corrente con il tappa-naso, il collo leggermente esteso e le labbra chiuse fermamente attorno al boccaglio collegato al pneumotacografo IOS, con le mani del bambino (o del genitore) sulle guance per limitarne l'espansione. Vengono effettuate almeno 3 prove, di 30 secondi ciascuna, e si calcola il valore medio per ogni parametro misurato.

La resistenza (R) rappresenta la componente in fase dell'impedenza polmonare. Essendo che basse frequenze di oscillazione (<15Hz) possono essere trasmesse più distalmente rispetto alle alte frequenze (124), R a 5Hz (R5, 075 kPa s L<sup>-1</sup>) viene considerata un indice della resistenza totale mentre R a 20 Hz (R20, 075 kPa s L<sup>-1</sup>) come indice delle vie prossimali. La differenza

nella resistenza tra 5 e 20 Hz (R5-R20, 075 kPa s L<sup>-1</sup>) è considerata indice della resistenza solo delle vie aeree periferiche (125). Le resistenze diventeranno sempre più dipendenti dalla frequenza se le resistenze periferiche aumentano (123). La reattanza (X) è la componente fuori fase ed è correlata alla Capacitanza e all'Induttanza delle vie aeree. La Capacitanza rappresenta l'elasticità toraco-polmonare e i cambi di volumi polmonari (Compliance e d Elasticità) mentre l'Induttanza rappresenta il movimento passivo della colonna d'aria all'interno dell'albero bronchiale e le forze accelerative inerziali che lo caratterizzano. A basse frequenze, la pressione capacitiva persa è maggiore rispetto a quella inerziale, mentre ad alte frequenze le proprietà inerziali dominano. Le frequenze intermedie a cui la reattanza totale è 0 e cioè quando la grandezza delle pressioni capacitive e inerziali perse sono uguali è conosciuta come la frequenza di risonanza (Fres). AX è la reattanza totale (area sotto la curva) a tutte le frequenze tra i 5Hz e Fres. La reattanza a 5 Hz (X5, kPa s L<sup>-1</sup>), insieme a Fres e AX, vengono considerate come un indice di anomalie delle vie aeree periferiche e ne riflettono tutti i cambiamenti nei diversi gradi di ostruzione (124). Per R5–R20 abbiamo considerato un limite superiore di normalità di 0.075 kPa s L<sup>-1</sup>, come riportato in letteratura (126). Per gli altri parametri, abbiamo scelto come valori di riferimento quelli riportati da Nowowiejska B e coll. (127).

La spirometria è stata misurata mediante spirometro flusso-sensibile connesso ad un computer per l'analisi dei dati (CPFS/D Spirometer; MedGraphics, St. Paul, Minn., USA), secondo le linee guida della task force ERS/ATS (128).

Sono stati determinati i seguenti parametri: capacità vitale forzata (FVC), volume espiratorio forzato al 1° secondo (FEV<sub>1</sub>), rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC, flusso espiratorio forzato nel mezzo 50% della FVC (FEF<sub>25-75</sub>). I valori di FVC, FEV<sub>1</sub> e FEF<sub>25-75</sub> sono stati espressi in assoluto e come percento dei valori predetti (129). FEV<sub>1</sub>/FVC è stato espresso come percento.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Parma. Per tutti i soggetti è stato ottenuto un consenso informato firmato dai genitori.

### Analisi statistica

Le variabili sono state espresse come media  $\pm$  DS, se non altrimenti specificato. I dati dei pazienti asmatici sovrappeso e obesi sono stati analizzati come gruppo unico (SO) e confrontati con quelli dei pazienti normopeso (N). Per l'analisi statistica sono stati usati il test esatto di Fisher per i confronti tra frequenze, il t-test di Student dati non appaiati per i confronti tra le medie, il test Mann Withney quando la distribuzione dei dati non era normale e il test di Spearman per le correlazioni. Si è considerato significativo un valore di  $p < 0.05$ .

### III. RISULTATI

Sono stati reclutati 30 bambini asmatici (8 femmine) di età compresa tra 6.0 e 16.8 anni (media  $\pm$  DS= 11.2 $\pm$ 2.2) afferenti al Centro di Fisiopatologia Respiratoria Infantile della Clinica Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

In base al BMI 10 pazienti sono stati classificati come normopeso (BMI<75°p), 14 come sovrappeso (BMI $\geq$ 75°p e <95°p) e 6 come obesi (BMI $\geq$ 95°p). I dati dei pazienti sovrappeso e obesi sono stati analizzati come gruppo unico (SO) e confrontati con quelli dei pazienti normopeso (N).

Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche antropometriche ed anamnestico-cliniche dei pazienti, globalmente considerati e divisi nei due gruppi.

I pazienti sovrappeso/obesi presentano un aumento significativo del peso, espresso in Kg, del BMI, della massa grassa e della massa magra rispetto ai pazienti normopeso. Tra i 2 gruppi non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda età, sesso, stadio puberale, peso alla nascita, età gestazionale, stato atopico e numero di riacutizzazioni asmatiche nell'ultimo anno (Tab. 1).

Anche per quanto riguarda il carico terapeutico, valutato in termini di terapia al bisogno con broncodilatatori a breve durata di azione, terapia continuativa con broncodilatatori a lunga durata di azione, steroide inalatorio e utilizzo di antileucotrieno, non sono emerse differenze statisticamente significative.

Complessivamente, i valori medi dei parametri spirometrici dei due gruppi rientrano nella norma (Tab.2). E' emerso un aumento, statisticamente significativo, del FEV1 (2,415 $\pm$ 0,556 vs 1,981 $\pm$ 0,510; p=0,048) e dell'FVC (2,942 $\pm$ 0,635 vs 2,378 $\pm$ 0,622; p=0,029) nei pazienti sovrappeso/obesi rispetto ai normopeso (Fig. 7).

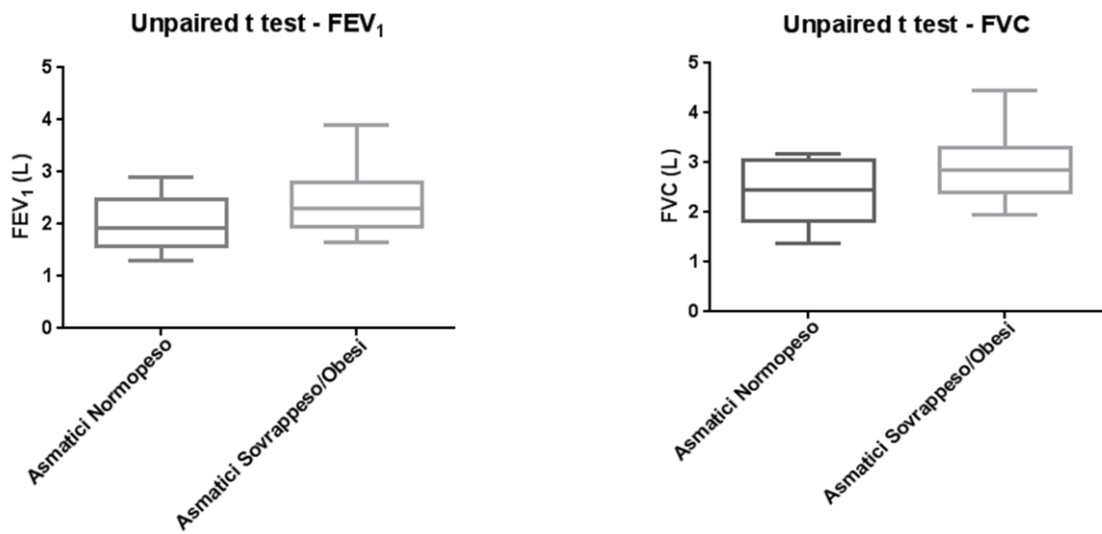


Figura 7: Grafico della distribuzione dei valori medi±DS dei valori spirometrici del FEV1 e FVC nei due gruppi analizzati.

I valori FEV1 e FVC presentano una correlazione positiva, statisticamente significativa, con il BMI (FEV1:  $r=0,5399$ ,  $p=0,002$ ; FVC:  $r=0,5659$ ,  $p=0,001$ ) (Fig. 8).

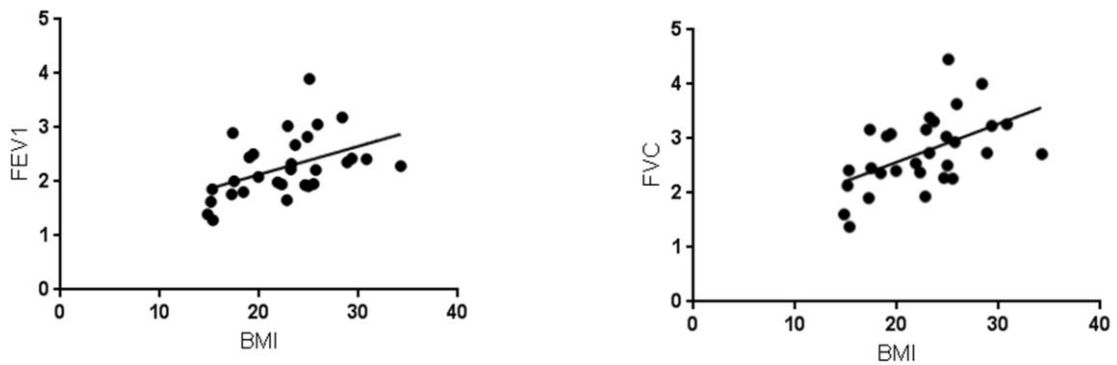


Figura 8: Andamento positivo della correlazione tra BMI e FEV1 e tra BMI e FVC.

Per quanto riguarda gli indici delle resistenze respiratorie R5, R20, R5-R20 e della reattanza X5 misurate mediante IOS sono risultati sovrapponibili nei 2 gruppi. E' possibile apprezzare un aumento, anche se non statisticamente significativo, dei valori di R5 (%) nei pazienti normopeso rispetto ai sovrappeso/obesi ( $107,635\pm 21,682$  vs  $98,310\pm 49,688$ ;  $p=0,068$ ).

In tutti i pazienti analizzati i valori di R5, R20 e Z5 sono significativamente e inversamente correlati con gli indici spirometrici FVC, FEV1 e FEF25-75 mentre non presentano correlazione con l'indice di Tiffenau. I valori di reattanza polmonare X5 presentano invece una correlazione positiva e statisticamente significativa con tutti gli indici della spirometria presi in esame FVC, FEV1, FEV1/FVC e FEF25-75. L'R5-R20 non presenta nessuna correlazione statisticamente significativa se non con il FEF25-75 per cui è inversamente correlato. In generale, nel momento in cui si stratificano i due gruppi in base al BMI, queste correlazioni vengono perse da parte del gruppo dei pazienti normopeso, mantenendo una correlazione statisticamente significativa tra R20 vs FVC, R20 vs FEV1 e X5 vs FEV1/FVC. Per la popolazione di pazienti asmatici sovrappeso/obesi, rispetto alle correlazioni osservate analizzando l'intera coorte di pazienti asmatici, R5 e Z5 mantengono lo stesso andamento e significatività, l'R20 presenta una significatività solo vs FEV1, l'R5-R20 diventa significativa anche vs FVC e FEV1 mentre X5 perde di significatività vs FEV1/FVC (Tab.3).

Tabella 1: Caratteristiche anamnestico-cliniche e antropometriche dei pazienti, divisi in base al BMI.

	<b>Totale</b> (30)	<b>N</b> (10)	<b>SO</b> (20)	<b>P</b>
<b>Età</b> , anni	11,163±2,202	10,588±3,067	11,450±1,639	0,321
<b>Sesso</b> , M/F	22/8	6/4	16/4	0,384
<b>Pubere</b> , si/no	19/11	5/5	14/6	0,425
<b>Altezza</b> , m	1,496±0,117	1,466±0,154	1,511±0,0954	0,329
<b>Peso</b> , Kg	45,907±15,342	37,890±10,738	57,975±11,602	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI</b>	22,557±5,003	17,269±2,285	25,201±3,695	<b>&lt;0,001</b>
<b>FM</b> , Kg	13,772±7,804	6,510±3,024	17,595±6,742	<b>&lt;0,001</b>
<b>FFM</b> , Kg	34,852±8,828	29,750±8,313	37,537±8,038	<b>0,021</b>
<b>Età gestaz</b> , settimane	38,4±2,4	38,2±3,0	38,5±2,3	0,731
<b>Peso nascita</b> , g	3368,5±629,9	3330,6±684,4	3385,5± 621,7	0,832
<b>Atopia</b> , si/no	21/9	8/2	13/7	0,675
<b>N° episodi asma</b> /anno	2,103±2,730	2,7±3,4	1,8±2,4	0,493
<b>SABA</b> , si/no	20/10	5/5	15/5	0,231
<b>LABA</b> , si/no	9/21	5/5	4/16	0,116
<b>Steroide in.</b> , si/no	18/12	7/3	11/9	0,694
<b>LTRA</b> , si/no	9/21	5/5	7/16	0,116

I valori sono espressi come media±DS. FM, fat mass; FFM, fat free mass; SABA, short-acting beta-agonists; LABA, long-acting beta-agonists; Steroide in., steoide inalatorio; LTRA, antileucotrieni.



Tabella 2: Caratteristiche funzionali dei pazienti, divisi in base al BMI

	Totali (30)	Normopeso (10)	Sovrappeso/Obesi (20)	p
<b>FVC, L</b>	2,754 ± 0,677	2,378 ± 0,622	2,942 ± 0,635	<b>0.029</b>
<b>FVC, % pred</b>	96,207 ± 15,358	89,193 ± 14,056	99,713 ± 15,086	0.076
<b>FEV<sub>1</sub>, L</b>	2,270 ± 0,572	1,981 ± 0,510	2,415 ± 0,556	<b>0,048</b>
<b>FEV<sub>1</sub>, % pred</b>	93,949 ± 15,404	87,183 ± 15,246	97,332 ± 14,695	0.089
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC, %</b>	82,733 ± 6,526	83,937 ± 6,681	82,130 ± 6,536	0.484
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC, %pred</b>	97,666 ± 7,004	98,080 ± 6,093	97,459 ± 7,560	0.823
<b>FEF<sub>25-75</sub>, L/sec</b>	2,293 ± 0,833	98,080 ± 6,093	97,459 ± 7,560	0.823
<b>FEF<sub>25-75</sub>, % pred</b>	78,607 ± 24,021	1,994 ± 0,511	2,443 ± 0,930	0.226
<b>R5, kPa s L<sup>-1</sup></b>	0,625 ± 0,170	0,648 ± 0,186	0,614 ± 0,165	0,614
<b>R5, % pred</b>	101,418 ± 42,231	107,635 ± 21,682	98,310 ± 49,688	0,068
<b>R20, kPa s L<sup>-1</sup></b>	0,468 ± 0,117	0,518 ± 0,144	0,443 ± 0,0965	0,102
<b>R20, % pred</b>	107,238 ± 26,863	114,75 ± 20,663	103,482 ± 29,234	0,118
<b>R5-R20, kPa s L<sup>-1</sup></b>	0,151 ± 0,0989	0,127 ± 0,0809	0,163 ± 0,107	0,364
<b>R5-R20, % pred</b>	215,794 ± 141,200	181,904 ± 115,509	232,738 ± 152,329	0,181
<b>X5, kPa s L<sup>-1</sup></b>	-0,208 ± 0,0744	-0,214 ± 0,0466	-0,204 ± 0,0859	0,735
<b>X5, % pred</b>	126,553 ± 97,255	122,696 ± 38,855	128,482 ± 117,089	0,344
<b>Z5, kPa s L<sup>-1</sup></b>	0,658 ± 0,179	0,686 ± 0,184	0,644 ± 0,180	0,555
<b>Z5, % pred</b>	102,751 ± 44,590	107,734 ± 21,805	100,260 ± 52,819	0,099

I valori sono espressi come media±DS.

Tabella 3: Correlazioni tra resistenze, reattanza e impedenza con gli indici spirometrici.

Correlazione	FVC (L)	FEV <sub>1</sub> (L)	FEV <sub>1</sub> /FVC	FEF <sub>25-75</sub> (L)
<b>R5</b>	r= -0,5353 P= 0,0023	r= -0,6380 P= 0,0001	r= -0,2647 P= ns	r= -0,5984 P= 0,0005
<b>R20</b>	r= -0,5182 P= 0,0034	r= -0,6041 P= 0,0004	r= -0,0098 P= ns	r= -0,4278 P= 0,0184
<b>R5-R20</b>	r= -0,2646 P= ns	r= -0,3092 P= ns	r= -0,2951 P= ns	r= -0,4070 P= 0.0256
<b>X5</b>	r= 0,5730 P= 0,0009	r= 0,6693 P< 0,0001	r= 0,3806 P= 0,0380	r= 0,7205 P< 0,0001
<b>Z5</b>	r= -0,5669 P= 0,0011	r= -0,6731 P< 0,0001	r= -0,2808 P= ns	r= -0,6458 P= 0,0001
<b>R5</b>	r= -0,4909 P= ns	r= -0,6000 P= ns	r= -0,0667 P= ns	r= -0,4438 P= ns
<b>R20</b>	r= -0,7091 P= 0,0268	r= -0,7818 P= 0,0105	r= -0,0909 P= ns	r= -0,4499 P= ns
<b>R5-R20</b>	r= -0,1030 P= ns	r= -0,2364 P= ns	r= -0,3939 P= ns	r= -0,3891 P= ns
<b>X5</b>	r= -0,03040 P= ns	r= 0,06687 P= ns	r= 0,7538 P= 0,0151	r= 0,6159 P= ns
<b>Z5</b>	r= -0,4724 P= ns	r= -0,5951 P= ns	r= -0,1902 P= ns	r= -0,5354 P= ns
<b>R5</b>	r= -0,5943 P= 0,0057	r= -0,7186 P= 0,0004	r= -0,3491 P= ns	r= -0,6423 P= 0,0023
<b>R20</b>	r= -0,3289 P= ns	r= -0,4580 P= 0,0423	r= -0,1597 P= ns	r= -0,3799 P= ns
<b>R5-R20</b>	r= -0,6140 P= 0,040	r= -0,7370 P= 0,0002	r= -0,4197 P= 0,0654	r= -0,7221 P= 0.0003
<b>X5</b>	r= 0,7255 P= 0,0003	r= 0,8850 P< 0,0001	r= 0,3008 P= ns	r= 0,7854 P< 0,0001
<b>Z5</b>	r= -0,6256 P= 0,0032	r= -0,7750 P< 0,0001	r= -0,3596 P= ns	r= -0,6941 P= 0,0007

R, coefficiente di correlazione; ns, non significativo

Legenda colori:

Tutti
Normopeso
Sovrappeso/obesi

#### IV. DISCUSSIONE

L'eccesso ponderale e l'asma bronchiale stanno diventando le malattie croniche dell'età evolutiva di più comune riscontro nel mondo e, anche se vi sono diversi studi che suggeriscono una potenziale relazione causale tra le due, le basi patogenetiche di tale legame sono a oggi comprese solo in minima parte. Il principale risultato di questo studio è che i bambini asmatici sovrappeso/obesi presentano valori spirometrici (FVC e FEV<sub>1</sub>) aumentati significativamente e resistenze aeree totali ridotte R5 (anche se non significativamente) rispetto alla popolazione di pazienti asmatici normopeso. Le due popolazioni, dal punto di vista dell'età gestazionale, del peso alla nascita, dell'età, del sesso, dello stadio puberale, dell'altezza e della presenza o meno di atopia sono risultate omogenee.

Anche il carico terapeutico, per la gestione della patologia asmatica, non è risultato essere significativamente differente.

Fisiologicamente, un aumento del BMI può influenzare i volumi polmonari, senza avere effetto diretto sul calibro bronchiale (130). L'associazione tra eccesso ponderale e riduzione della funzione respiratoria è stata ben documentata negli adulti. Parametri spirometrici, come FVC e FEV<sub>1</sub>, tendono a ridursi con l'aumentare del BMI senza variazioni o aumento del rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC (130). I flussi espiratori si riducono con l'aumento del peso in rapporto al volume polmonare e nei pazienti obesi le resistenze aeree specifiche, se corrette per il volume polmonare, rientrano nei limiti di norma (130). In un numeroso studio su soggetti con funzionalità respiratoria normale ma con un ampio range di BMI, Jones e coll. (131) hanno dimostrato una correlazione significativa tra BMI e volumi polmonari senza variazioni del FEV<sub>1</sub>/FVC. In un'ampia coorte di giovani adulti tra i 28-30 anni, King e coll. (132) hanno osservato che un alto BMI era associato con volumi polmonari ridotti, che a loro volta erano collegati ad un restringimento delle vie aeree, valutato mediante la conduttanza delle vie aeree.

In una coorte neozelandese è stata dimostrata un'associazione tra aumento del BMI e riduzione del FEV<sub>1</sub>/FVC in femmine dai 9 ai 26 anni, ma non

nei maschi (133). In uno studio sull'asma difficile da trattare, sono stati dimostrati nei pazienti obesi un aumento del  $FEV_1$  e una riduzione di FRC and TLC (134).

Sebbene l'effetto dell'obesità sulla funzione polmonare sia stato studiato ampiamente nell'adulto, sia nell'asmatico che nella popolazione sana, dimostrando una connessione tra obesità e riduzione dei volumi polmonari, il numero di analoghi studi nel bambino è limitato e i risultati sono contrastanti.

Nel presente studio i bambini asmatici sovrappeso/obesi presentano un FVC e un  $FEV_1$  aumentati e resistenze aeree totali (R5) ridotte rispetto ai soggetti normopeso, in contrasto con molti degli studi eseguiti in età pediatrica.

In un recente studio finlandese (135) su una popolazione di bambini ospedalizzati nei primi anni di vita per broncoostruzione in corso di infezioni respiratorie la presenza di sovrappeso sia a 7.2 che a 12.3 anni di età era associata con riduzione del  $FEV_1/FVC$ . I bambini sovrappeso presentavano anche una riduzione dei flussi a livello delle piccole vie, espressa da una riduzione del  $MEF_{25}$ , mentre i bambini obesi una riduzione sia del  $MEF_{25}$  che del  $MEF_{50}$  all'età di 12.3 anni.

E' stato ipotizzato che nei pazienti obesi si possa verificare un rimodellamento strutturale delle vie aeree in seguito all'esposizione ad adipochine pro-infiammatorie o al danno secondario dovuto al continuo alternarsi di apertura e chiusura delle piccole vie aeree durante il ciclo respiratorio (136).

Altri studi evidenziano al contrario un effetto benefico del sovrappeso sulla funzione respiratoria. Uno studio cinese ha dimostrato che l'aumento del BMI è correlato con una funzione polmonare migliore in femmine sane dai 7 ai 20 (137). Anche in una popolazione messicana, la funzione polmonare migliora quando il peso aumenta tra gli 8 e gli 11 anni nei bambini sani, ma dopo questa età la funzione respiratoria raggiunge un plateau e quindi tende a ridursi tra i giovani obesi (138).

In una popolazione australiana, è stata effettuata la spirometria in 2.464 bambini delle scuole FVC e  $FEV_1$  aumentano con la crescita ma entrambe tendono a ridursi se aumenta il sovrappeso (139).

L'effetto dell'eccesso ponderale sulla funzione respiratoria potrebbe essere età-dipendente, cioè diversi meccanismi potrebbero agire in modo differente nel bambino e nell'adulto e nelle diverse epoche dell'età pediatrica. In uno studio danese di tipo caso-controllo i valori di FEV<sub>1</sub> e FVC si presentavano ridotti in 193 soggetti obesi rispetto a 215 controlli normopeso all'età di 27 anni, mentre all'età di 7 anni il BMI era positivamente associato sia con FEV<sub>1</sub> che con FVC (140).

Anche nel nostro studio i valori FEV<sub>1</sub> e FVC presentano una correlazione positiva, statisticamente significativa, con il BMI come si evince dai valori positivi di r ottenuti con il test di Spearman (FEV<sub>1</sub>: r=0,5399, p=0,002; FVC: r=0,5659, p=0,001).

La maggior parte degli studi sono trasversali e i risultati sono piuttosto confondenti, anche se potrebbero essere spiegati in modo unitario dal fatto che un lieve sovrappeso potrebbe avere un effetto benefico, mentre l'eccesso ponderale grave e l'obesità influenzerebbero negativamente la funzione respiratoria.

A questo proposito, e a fronte dei dati attualmente presente in letteratura, sarebbe necessario poter stratificare la popolazione asmatica sia separando i pazienti sovrappeso dagli obesi sia creando delle classi di età al fine di studiare meglio l'effetto dell'eccesso ponderale sulla patologia asmatica in modo età-dipendente.

Un'altra considerazione da fare è che molti degli studi sull'effetto dell'obesità sulla funzione polmonare si riferiscono a popolazioni pediatriche sane, mentre l'associazione potrebbe essere differente nei bambini con asma.

Il rapporto tra stato ponderale e funzione respiratoria è stato ampiamente studiato nello studio Childhood Asthma Management Program (CAMP) (111). In oltre 1000 bambini Americani di età compresa tra i 5 e i 12 anni è stato dimostrato che l'aumentare del BMI era associato con un aumento del FEV<sub>1</sub> e della FVC, ma con un calo del FEV<sub>1</sub>/FVC senza correlazione con sintomi di asma. In accordo con i risultati dello studio CAMP, anche nel nostro campione abbiamo osservato un aumento della FVC e del FEV<sub>1</sub> nei bambini sovrappeso/obesi senza però evidenziare un pattern disventilatorio di tipo

restrittivo, quale emerge dagli studi effettuati sugli obesi asmatici adulti.

Inoltre è possibile che un aumento del BMI nei bambini non riesca a discriminare adeguatamente tra l'aumento della massa magra e l'aumento della massa grassa. In ogni caso nel nostro studio abbiamo osservato che il gruppo dei bambini asmatici sovrappeso/obesi rispetto ai soggetti normopeso presentava un aumento statisticamente significativo di tutti gli indici; peso ( $p < 0,001$ ), BMI ( $p < 0,001$ ), massa grassa ( $p < 0,001$ ) e massa magra ( $p = 0,021$ ).

Pazienti con BMI aumentato possono accusare affanno e dispnea a causa del loro eccesso ponderale (141) e attribuire erroneamente tali sintomi all'asma, con conseguente aumento del consumo di farmaci (52).

Complessivamente dai dati osservati nel nostro studio emerge che i bambini asmatici sovrappeso/obesi non mostrano un peggior controllo della malattia. Questo è deducibile dal fatto che i pazienti asmatici sovrappeso/obesi non solo hanno approssimativamente lo stesso numero di riacutizzazioni asmatiche ma che tendono ad avere anche un carico terapeutico inferiore: quest'ultima differenza anche se non significativa diventa evidente per l'antileucotrieno, usato più frequentemente dai soggetti normopeso (50%) rispetto ai sovrappeso (35%).

Studi precedenti hanno fornito risultati discordanti sulla relazione tra aumento del BMI e controllo dell'asma, dimostrando un peggiore (142) o simile (143) controllo della malattia nei pazienti sovrappeso rispetto ai soggetti con peso normale. Un recente studio su una popolazione di bambini in prevalenza afro-americani con asma scarsamente controllata (144) ha dimostrato, in accordo con i nostri risultati, che l'obesità ha poco effetto sul controllo dei sintomi e sul rischio di esacerbazione.

Infine, per quanto riguarda le differenze osservate in termini di resistenze totali (R5) delle vie aeree, e in particolare per la diminuzione, anche se non significativa, dell'R5 presentato dai pazienti asmatici sovrappeso/obesi, possiamo dire che questo dato correla negativamente con l'aumento statisticamente significativo dell'FVC e del FEV<sub>1</sub>. Infatti R5 presenta valori di correlazione negativa, statisticamente significativi, con entrambi gli indici spirometrici come si evince dai valori negativi di r ottenuti con il test di

Spearman (FEV1:  $r=-0,6380$ ,  $p<0,001$ ; FVC:  $r=-0,5353$ ,  $p=0,0023$ ). I dati riguardanti la reattanza, e in generale l'impedenza delle vie respiratorie, non riflettono differenze sostanziali tra i due gruppi analizzati.

In tutti i pazienti analizzati i valori di R5, R20 e Z5 sono significativamente e inversamente correlati con gli indici spirometrici FVC, FEV1 e FEF25-75 mentre non presentano correlazione con l'indice di Tiffenau. I valori di reattanza polmonare X5 presentano invece una correlazione positiva e statisticamente significativa con tutti gli indici della spirometria presi in esame FVC, FEV1, FEV1/FVC e FEF25-75. L'R5-R20 non presenta nessuna correlazione statisticamente significativa se non con il FEF25-75 per cui è inversamente correlato. Questi dati confermano quanto già osservato in letteratura e cioè che R5 e R20 correlano con FVC e FEV<sub>1</sub> nel paziente asmatico in età pediatrica (145). In Questo studio Song e coll. non sono riusciti però a osservare una correlazione significativa con il FEF<sub>25-75</sub> mentre nella nostra casistica si evidenzia una correlazione statisticamente significativa con tutti gli indici dell'IOS, direttamente correlata con R5-R20 e inversamente correlata con gli altri parametri (R5, R20, X5 e Z5). Questo a supportare la bontà di entrambi gli indici nel diagnosticare anomalie nelle piccole vie.

Abbiamo inoltre osservato che, nel momento in cui si stratificano i due gruppi in base al BMI, queste correlazioni vengono perse da parte del gruppo dei pazienti normopeso, mantenendo una correlazione statisticamente significativa tra R20 vs FVC, R20 vs FEV1 e X5 vs FEV1/FVC, mentre per la popolazione di pazienti asmatici sovrappeso/obesi, rispetto alle correlazioni osservate analizzando l'intera coorte di pazienti asmatici, R5 e Z5 mantengono lo stesso andamento e significatività, l'R20 presenta una significatività solo vs FEV1, l'R5-R20 diventa significativa anche vs FVC e FEV1 mentre X5 perde di significatività vs FEV1/FVC. Probabilmente la perdita di correlazione da parte del gruppo dei normopeso asmatici è dovuta alla scarsa numerosità campionaria.

Le discrepanze osservate tra i vari studi circa l'effetto dell'obesità sulla severità dell'asma possono essere collegate a differenze nella casistica, nei criteri di inclusione dei pazienti (es. severità dell'asma, etnia ecc.), oppure nel

tipo di misura di esito adottate (ad es. sintomi soggettivi versus misure oggettive).

Il nostro studio presenta alcuni limiti sicuramente dovuti dalla scarsa numerosità campionaria. Il risultato di una migliore funzione polmonare tra i bambini sovrappeso/obesi necessita di ulteriore riscontro su una casistica più ampia. In alternativa, si potrebbe anche speculare che i bambini con più alti valori di FEV<sub>1</sub> e FVC sono inclini ad un aumentato apporto calorico e quindi ad aumentare il loro BMI. Sono quindi auspicabili studi longitudinali per cercare di chiarire questa complessa relazione.

Un altro limite può essere legato alla scelta del BMI come parametro per calcolare l'eccesso ponderale; infatti, un alto BMI non è specifico unicamente dell'obesità e può essere elevato, soprattutto nei bambini più bassi e muscolosi. Non si può escludere che altre misure di adiposità, come la circonferenza della vita, possano meglio chiarire l'effetto del grasso corporeo sulla funzione respiratoria e sull'asma.

Inoltre, dal punto di vista funzionale il nostro campione di bambini asmatici si può considerare affetto da una forma di asma lieve, per cui l'effetto dell'eccesso ponderale, anche quando grave, può essere molto diverso rispetto nell'asma con limitazione funzionale severa.



## V. CONCLUSIONI

Nel campione di bambini asmatici da noi esaminati, a differenza di quanto osservato soprattutto nell'adulto, il sovrappeso e l'obesità non sembrano associarsi ad un peggior controllo della malattia né ad un aumento dell'ostruzione bronchiale. Questo risultato preliminare in parte conferma l'eterogeneità dell'associazione obesità-asma riscontrata in età pediatrica da altri studi. Tuttavia, trattandosi di un campione poco numeroso, il risultato dovrà essere confermato in una casistica più ampia.

Essendo che non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi a livello delle resistenze e della reattanza misurate mediante IOS sarà importante valutare questi pazienti anche da un punto di vista dell'infiammazione mediante l'analisi delle citochine presenti nel condensato e la misurazione di ossido nitrico esalato. Queste informazioni aggiungerebbero tasselli importanti nella comprensione dell'associazione tra le due patologie e indicazioni ulteriori per una migliore gestione complessiva del paziente.

## VI. BIBLIOGRAFIA

1. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment. Geneva, Switzerland:World Health Organization; 2005.
2. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index inUS children and adolescents, 2007–2008. JAMA. 2010;303:242–249.
3. Akinbami LJ, Moorman JE, Garbe PL, Sondik EJ. Status of childhood asthma in the United States, 1980-2007. Pediatrics. 2009;123(suppl3):S131-S145.
4. MI Asher, S Montefor, B Bjioksten, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional survey. Lancet 2006, 368:733-743.
5. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. N Engl J Med.2006;355(21):2226-2235.
6. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis ofprospective epidemiologic studies. Am J RespirCrit Care Med. 2007; 175:661–666.
7. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate andlong term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study.BMJ. 2000; 320:827–832.
8. Camargo CA Jr, Boulet LP, Sutherland ER, Busse WW, Yancey SW, Emmett AH, Ortega HG, Ferro TJ. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast.J Asthma. 2010 Feb;47(1):76-82.
9. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HA, Hacken NH, Timens W, Postma DS, van den Berge M. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response.Allergy. 2012 Aug;67(8):1060-8.
- 10.Carroll CL, Stoltz P, Raykov N, Smith SR, Zucker AR. Childhood overweightincreases hospital admission rates for asthma.

Pediatrics.2007;120(4):734-740.

11. Permaul P, Kanchongkittiphon W, Phipatanakul W. Childhood asthma and obesity—what is the true link? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 September ; 113(3): 244–246.
12. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, et al. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax*. 2008; 63:507–513.
13. Lu FL, Hsieh CJ, Caffrey JL, et al. Body mass index may modify asthma prevalence among lowbirth-weight children. *Am J Epidemiol*. 2012; 176:32–42.
14. Rzehak P, Wijga AH, Keil T, et al. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European birth cohorts—a Global Allergy and Asthma European Network initiative. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131:1528–1536.
15. Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, Afari N, Buchwald D, Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1235–1241.
16. Palmer LJ, Cookson WO. Genomic approaches to understanding asthma. *Genome Res* 2000;10:1280–7.
17. Hall IP, Wheatley A, Wilding P, Liggett SB. Association of Glu 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 1995;345:1213–1214.
18. Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB. Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma: evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest* 1995;95:1635–1641.
19. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, Fagan JK, Fahy JV, Fish J, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364:1505–1512.

20. Ishiyama-Shigemoto S, Yamada K, Yuan X, Ichikawa F, Nonaka K. Association of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia, and diabetes mellitus. *Diabetologia*1999;42:98–101.
21. Dewar JC, Wilkinson J, Wheatley A, et al. The glutamine 27 beta2-adrenoceptor polymorphism is associated with elevated IgE levels in asthmatic families. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:261–5.
22. Hall IP, Wheatley A, Wilding P, et al. Association of Glu 27 beta2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 1995;345:1213–4.
23. Turki J, Pak J, Green SA, et al. Genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest*1995;95:1635–41.
24. Tan S, Hall IP, Dewar J, et al. Association between beta 2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997;350:995–9.
25. Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, et al. Beta2-adrenoceptor gene polymorphism and obesity. *Lancet* 1999;353:1976.
26. Ishiyama-Shigemoto S, Yamada K, Yuan X, et al. Association of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia, and diabetes mellitus. *Diabetologia*1999;42:98–101.
27. Large V, Hellstrom L, Reynisdottir S, et al. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest* 1997;100:3005–13.
28. Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D, et al. Beta2-adrenoceptor gene polymorphism, body weight, and physical activity. *Lancet* 1999;353:896.
29. Albuquerque RV, Hayden CM, Palmer LJ, et al. Association of

- polymorphisms within the tumour necrosis factor (TNF) genes and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:578–84.
30. Chagani T, Pare PD, Zhu S, et al. Prevalence of tumor necrosis factor-alpha and angiotensin converting enzyme polymorphisms in mild/moderate and fatal/near-fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:278–82.
  31. Moffatt MF, Cookson WO. Tumour necrosis factor haplotypes and asthma. *Hum Mol Genet* 1997;6:551–4.
  32. Moffatt MF, James A, Ryan G, et al. Extended tumour necrosis factor/HLA-DR haplotypes and asthma in an Australian population sample. *Thorax* 1999;54:757–61.
  33. Li Kam Wa TC, Mansur AH, et al. Association between -308 tumour necrosis factor promoter polymorphism and bronchial hyperreactivity in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1204–8.
  34. Norman RA, Bogardus C, Ravussin E. Linkage between obesity and a marker near the tumor necrosis factor-alpha locus in Pima Indians. *J Clin Invest* 1995;96:158–62.
  35. Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, et al. The TNF-alpha gene Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum leptin levels. *Diabetes* 1997;46:1468–72.
  36. Herrmann SM, Ricard S, Nicaud V, et al. Polymorphisms of the tumour necrosis factor-alpha gene, coronary heart disease and obesity. *Eur J Clin Invest* 1998;28:59–66.
  37. Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960;15:377–382.
  38. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 1993;103:1470–1476.
  39. Fadell EJ, Richman AD, Ward WW, Hendon JR. Fatty infiltration of respiratory muscles in the Pickwickian syndrome. *N Engl J Med* 1962; 266:861–863.

40. Barrera F, Hillyer P, Ascanio G, Bechtel J. The distribution of ventilation, diffusion, and blood flow in obese patients with normal and abnormal blood gases. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:819–830.
41. Cournand A, Richards DW Jr, Bader RA, Bader ME, Fishman AP. The oxygen cost of breathing. *Trans Assoc Am Physicians* 1954;67:162–173.
42. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002;162:1477–1481.
43. Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999;318:293–297.
44. Hedenstierna G, Santesson J, Norlander O. Airway closure and distribution of inspired gas in the extremely obese, breathing spontaneously and during anaesthesia with intermittent positive pressure ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1976;20:334–342.
45. Bedell GN, Wilson WR, Seebohm PM. Pulmonary function in obese persons. *J Clin Invest* 1958;37:1049–1060.
46. Thomas PS, Cowen ER, Hulands G, Milledge JS. Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. *Thorax* 1989;44: 382–386.
47. Weiner P, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Magadle R, Zamir D. Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. *Thorax* 1998;53:39–42.
48. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med* 1990;112:828–832.
49. Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:959–967.
50. Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2002;57:1028–1033.

51. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56:4–8.
52. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Genis M, Friger M, Peled R, Sharff S. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis? *J Asthma* 2004;41:403–410.
53. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000;118:1315–1321.
54. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320:827–832.
55. Peters JI, McKinney JM, Smith B, Wood P, Forkner E, Galbreath AD. Impact of obesity in asthma: evidence from a large prospective disease management study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106:30–35.
56. Forno E, Lescher R, Strunk R, et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:741–749.
57. Sah PK, Gerald Teague W, Demuth KA, Whitlock DR, Brown SD, Fitzpatrick AM. Poor asthma control in obese children may be overestimated because of enhanced perception of dyspnea. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1:39–45.
58. Zhang Z, Lai HJ, Roberg KA, et al. Early childhood weight status in relation to asthma development in high-risk children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:1157–1162.
59. Forno E, Acosta-Pérez E, Brehm JM, et al. Obesity and adiposity indicators, asthma, and atopy in Puerto Rican children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133:1308–1314.e1-5.
60. Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its

- implications in bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:959–967.
61. Consilvio NP, Di Pillo S, Verini M, et al. The reciprocal influences of asthma and obesity on lung function testing, AHR, and airway inflammation in prepubertal children. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45:1103–1110.
62. van Leeuwen, JC.; Hoogstrate, M.; Duiverman, EJ.; Thio, BJ. Effects of dietary induced weight loss on exercise-induced bronchoconstriction in overweight and obese children. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Dec;49(12):1155-61.
63. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911–919.
64. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796–1808.
65. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1785–1788
66. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281:1683–1686.
67. Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L405–L410.
68. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:103–109.
69. Mancuso P, Huffnagle GB, Olszewski MA, Phipps J, Peters-Golden M. Leptin corrects host defense defects after acute starvation in murine pneumococcal pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:212–218.



70. Shore SA, Rivera-Sanchez YM, Schwartzman IN, Johnston RA. Responses to ozone are increased in obese mice. *J Appl Physiol* 2003;95: 938–945.
71. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J*. 2011; 38:594–602.
72. Baek HS, Kim YD, Shin JH, Kim JH, Oh JW, Lee HB. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107:14–21.
73. Kattan M, Kumar R, Bloomberg GR, et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among intercity adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:584–592.
74. Desai D, Newby C, Symon FA, et al. Elevated sputum interleukin-5 and submucosal eosinophilia in obese individuals with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188:657–663.
75. Gurkan F, Atamer Y, Ece A, Kocyigit Y, Tuzun H, Mete N. Serum leptin levels in asthmatic children treated with an inhaled corticosteroid. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:277–280.
76. Rastogi D, Canfield SM, Andrade A, et al. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity. *Chest*. 2012; 141:895–905.
77. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254–259.
78. Mai XM, Bottcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:523–530.
79. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, Jones PH, Smith EO, Sweeney JF, Corry DB, Ballantyne CM. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:256–261.
80. Lilly CM, Woodruff PG, Camargo CA Jr, Nakamura H, Drazen JM, Nadel ES, Hanrahan JP. Elevated plasma eotaxin levels in patients with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:786–790.

81. Nakamura H, Weiss ST, Israel E, Luster AD, Drazen JM, Lilly CM. Eotaxin and impaired lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1952–1956.
82. Visness CM, London SJ, Daniels JL, et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006. *J Asthma*. 2010; 47:822–829.
83. Yoo S, Kim HB, Lee SY, et al. Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 154:42–48.
84. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1344–1349.
85. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1183–1188.
86. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:334–339.
87. Hamano N, Terada N, Maesako K, Hohki G, Ito T, Yamashita T, Konno A. Effect of female hormones on the production of IL-4 and IL-13 from peripheral blood mononuclear cells. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;537:27–31.
88. Hamano N, Terada N, Maesako K, Numata T, Konno A. Effect of sex hormones on eosinophilic inflammation in nasal mucosa. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:263–269.
89. Salem ML, Matsuzaki G, Kishihara K, Madkour GA, Nomoto K. Beta-estradiol suppresses T cell-mediated delayed-type hypersensitivity through suppression of antigen-presenting cell function and Th1

- induc- tion. *Int Arch Allergy Immunol*2000;121:161–169.
90. Beckett WS, Jacobs DR Jr, Yu X, Iribarren C, Williams OD. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2045–2050.
  91. Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Popula- tion Health Survey, 1994–1995. *Am J Epidemiol*1999;150:255–262.
  92. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A, Martinez FD, Barbee RA. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphy- sema. *Chest* 2002;122:1256–1263.
  93. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999;54:396–402.
  94. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy ClinImmu- nol*2005;115:897–909.
  95. Beuther DA, Sutherland ER. Obesity and pulmonary function testing. *J Allergy ClinImmunol*2005;115:1100–1101.
  96. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199–211.
  97. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582–2588.
  98. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol*2002;155:191–197.
  99. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *EurRespir J* 2004;24: 740–744.
  100. Gunnbjornsdottir MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Olin

- AC, Jogi R, Jensen EJ, Lindberg E, Bjornsson E, Franklin K, *et al.* Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *EurRespir J* 2004;24:116–121.
101. Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med* 2003;97:273–280.
102. Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004;160:969–976.
103. Romieu I, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study. *Am J Epidemiol* 2003;158:165–174.
104. Hasler G, Gergen PJ, Ajdacic V, Gamma A, Eich D, Rossler W, Angst J. Asthma and body weight change: a 20-year prospective community study of young adults. *Int J Obes (Lond)* 2006 Jul;30(7):1111-8.
105. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *PediatrPulmonol* 2003;36:514–521.
106. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, Avol E, Peters JM. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003;158:406–415.
107. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 2001;56:845–850.
108. Larsson I, Henning B, Lindroos AK, Naslund I, Sjostrom CD, Sjostrom L. Optimized predictions of absolute and relative amounts of body fat from weight, height, other anthropometric predictors, and age. *Am J Clin Nutr* 2006;83:252–259.
109. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax*

2001;56:835–838.

110. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R, Taylor DR, Greene JM, McLachlan CR, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, Sears MR. Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:440–445.
111. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003;58:1036–1041.
112. Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, Kirchner HL, Redline S. Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:659–664.
113. GINA Report, Global Strategy For Asthma Management And Prevention, Updated December 2012;
114. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Summary Report 2007. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health. October, 2007;
115. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al: Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143–178.
116. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, Cerutti F, Gargantini L, Greggio N, Tonini G, Cicognani A. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest*. 2006 Jul-Aug;29(7):581-93.
117. Tanner JM. Growth at adolescence, 2nd Ed. Oxford: Blackwell. 1962.
118. Fornadley JA. Skin testing for inhalant allergy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:S41–S45.
119. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, et al. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 112:317–322, 2003.

120. Komarow HD, Skinner J, Young M, et al. A study of the use of impulse oscillometry in the evaluation of children with asthma: Analysis of lung parameters, order effect, and utility compared with spirometry. *PediatrPulmonol* 47:18–26, 2012.
121. Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, Vijayalakshmi S, Galant SP and George SC. Relating small airways to asthma control using impulse oscillometry in children. *Allergy Clin Immunol*. 2012 March; 129(3): 671–678.
122. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, Bisgaard H, Davis GM, Ducharme FM, Eigen H, Gappa M, Gaultier C, Gustafsson PM, Hall GL, Hantos Z, Healy MJ, Jones MH, Klug B, LodrupCarlsen KC, McKenzie SA, Marchal F, Mayer OH, Merkus PJ, Morris MG, Oostveen E, Pillow JJ, Seddon PC, Silverman M, Sly PD, Stocks J, Tepper RS, Vilozni D, Wilson NM. An official American Thoracic Society/Europe- an Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J RespirCrit Care Med* 2007;175:1304– 13
123. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: Methodology, recommendations and future developments. *EurRespir J* 22:1026–1041, 2003).
124. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005 Aug 25; 148(1–2):179–194.
125. Grimby G, Takishima T, Graham W, Macklem P, Mead J. Frequency dependence of flow resistance in patients with obstructive lung disease. *J Clin Invest*. 1968 Jun; 47(6):1455–1465.
126. Oppenheimer BW, Goldring RM, Herberg ME, et al. Distal airway function in symptomatic subjects with normal spirometry following World Trade Center dust exposure. *Chest* 132: 1275–1282, 2007.
127. Nowowiejska B, Tomalak W, Radlinski J, Siergiejkko G, Latawiec W, Kaczmarek M. Transient Reference Values for Impulse Oscillometry for Children Aged 3–18 Years. *PediatricPulmonol*. 2008; 43:1193-1197.
128. Laszlo G. Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force. *Thorax* 2006;61:744– 746.

129. Quanjer PH, Borsboom GJ, Brunekreef B, Zach M, Forche G, Cotes JE, Sanchis J, Paoletti P. Spirometric reference values for white European children and adolescents: polgar revisited. *PediatrPulmonol* 1995;19:135 – 142.
130. Salome CM, King GG, Berend N: Physiology of obesity and effects on lung function. *J ApplPhysiol* 2010;108:206–211.
131. Jones RL, Nzekwu MM: The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130:827–833.
132. King GG, BrownNJ, Diba C, et al: The effects of body weight on airway calibre. *EurRespir J* 2005;25:896–901.
133. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R, Taylor DR, Greene JM, McLachlan CR, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, Sears MR. Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort. *Am J RespirCrit Care Med* 2005;171:440 – 445).
134. van Veen IH, TenBrinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and non-obese patients with difficult-to- treat asthma. *Allergy* 2008;63:570 – 574.
135. Sidoroff V, Hyvärinen M, Piippo-Savolainen E, Korppi M. Lung Function and Overweight in School Aged Children After Early Childhood Wheezing. *PediatrPulmonol.* 2011; 46:435–441.
136. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE: Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *JApplPhysiol*2010;108:729–734 .
137. Fung KP, Lau SP, Chow OKW, Lee J, Wong TW. Effect of overweight on lung function. *Arch Dis Child* 1990;65:512 – 515.
138. Peres-Padilla R, Rojas R, Torres V, Borja-Aburto V, Olaiz G. Obesity among Children residing in Mexico City and its impact on lung function: A comparison with Mexican-Americans. *Arch Med Res* 2006; 156 – 171.
139. Lazarus R, Colditz G, Berkey C, Speizer F. Effects of body fat on ventilatory function in children and adolescents: Cross-sectional findings from a random population sample of school children. *PediatrPulmon*1997;24:187 – 194.
140. Bua J, Prescott E, Schack-Nielsen L, Petersen L, GodtfredsenNS, Sørensen TI, Osler M. Weight history from birth through childhood and youth in relation to adult lung function, in Danish juvenile obese

and non-obese men. *Int J Obes (Lond)* 2005;29: 1055 – 1062.

141. Jarvis D, Chinn S, Potts J, Burney P, Euro- pean Community Respiratory Health Sur- vey: Association of body mass index with re- spiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *ClinExp Allergy* 2002;32: 831–837.
142. Quinto KB, Zuraw BL, Poon KY, Chen W, Schatz M, Christian- sen SC. The association of obesity and asthma severity and con- trol in children. *J Allergy ClinImmunol* 2011;128:964–969.
143. Mahut B, Beydon N, Delclaux C. Overweight is not a comorbidity factor during childhood asthma: the GrowthOb study. *EurRespir J* 2012;39:1120–1126.
144. JE. Lang, JT. Holbrook, RA. Wise, AE. Dixon, W. G Teague, C Y. Wei, CGI DS , J J. Lima, for the American Lung Association-Asthma Clinical Research Centers. Obesity in children with poorly controlled asthma: sex differences. *PediatrPulmonol* 2013, 48: 847- 860.
145. Song TW, Kim KW, Kim ES, Kim KE, Sohn MH. Correlation between spirometry and impulse oscillometry in children with asthma. *Acta Pædiatrica* 2008 97, pp. 51–54.