

**TESI DEL DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA DELLO  
SVILUPPO SESSUALE  
XIX CICLO**

**“Valutazione funzionalità respiratoria nei soggetti obesi  
durante la pubertà”**

**Coordinatore:  
Prof. GP salvioli**

**Presentata da  
Dott. ssa Ilaria Corsini**

**Relatore Chiar.mo  
Prof. Alessandro Cicognani**

**A.A. 2005-2006**

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

# Sommario

<b>Introduzione.....</b>	<b>2</b>
<b>Definizione di obesità .....</b>	<b>3</b>
<b>Eziopatogenesi dell'obesità .....</b>	<b>7</b>
<b>Complicanze dell'obesità .....</b>	<b>9</b>
<b>Obesità e vie respiratorie .....</b>	<b>25</b>
<b>Obesità e asma .....</b>	<b>31</b>
<b>Studio sperimentale .....</b>	<b>45</b>
<b>Il Prick test.....</b>	<b>47</b>
<b>Le prove di funzionalità respiratorie .....</b>	<b>49</b>
<b>Elaborazione dei dati e risultati .....</b>	<b>55</b>
<b>Conclusioni.....</b>	<b>57</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>61</b>

## **Introduzione**

L'obesità è un problema di salute pubblica di interesse mondiale che riguarda sia l'età adulta sia l'età evolutiva.

L'obesità pediatrica è attualmente considerata il maggiore problema di salute pubblica e i dati di molti studi osservazionali mostrano un aumento di tale patologia, negli ultimi decenni, in tutte le fasce d'età: il 7% della popolazione mondiale è obesa; Negli USA , dal 1980 al 1999, i soggetti obesi sono raddoppiati passando dal 15% al 27% della popolazione e raggiungendo, nel 2000, il 31%; in Europa la prevalenza di obesità infantile va dal 10-20% nelle regioni del nord al 20-40% nelle città del bacino Mediterraneo<sup>2</sup>. In Italia

Il 20% dei bambini è in sovrappeso e l'11% è obeso.

L'impressionante incremento della prevalenze di questa condizione ha determinato che sia cresciuta nell'opinione pubblica in generale ed in quella medica in particolare l'attenzione verso questo tema che in effetti, specie negli ultimi anni, ha guadagnato sempre più spesso le prime pagine dei giornali e gli schermi televisivi.

## Definizione di obesità

L'obesità è semplice da definire dal punto di vista qualitativo, essendo essa il risultato dell'accumolo di grasso corporeo. Una definizione quantitativa, tuttavia, richiede un ampio consenso su come misurare il tessuto adiposo e su quali limiti utilizzare per separare gli obesi dai non obesi. Un ulteriore requisito nell'età evolutiva è costituito dalla necessità di legare questi limiti all'età ed al sesso, dal momento che la corporatura, con la quantità di grasso a essa fisiologicamente correlata, varia con l'età in modo pressochè indipendente dall'obesità<sup>3</sup>.

Tra i vari indici proposti, quello che attualmente ha incontrato maggiore consenso è l'indice di Quetelet o indice di massa corporea (body mass index = BMI) che si ricava dalla formula:

$$\frac{\text{Peso(Kg)}}{\text{Altezza}^2(\text{m})}$$

Il BMI è largamente utilizzato nell'adulto e preferito per la ridotta influenza dell'altezza e l'elevata correlazione sia con le pliche cutanee sia con la percentuale di masse grasse valutata attraverso la densitometria a doppio raggio X (DEXA)<sup>4</sup>. Anche nel bambino si è valorizzato sempre più il BMI come indice di sovrappeso, pur dovendo rapportarne i valori al sesso e all'età; dopo tale correlazione, esso manifesta correlazioni statisticamente significative analoghe a quelle dell'adulto con gli altri indicatori di adiposità. Anche se il BMI rappresenta in maniera approssimativa la quota adiposa dell'individuo, esso tuttavia mostra un profilo di sviluppo, dalla nascita all'età adulta, che riproduce l'andamento di indici più specifici per la valutazione dello stato di adiposità. Il BMI aumenta durante il primo anno di vita, tende a diminuire progressivamente fino a raggiungere il nadir tra i 4 ed i 6 anni, e infine risale (fase di

rebound) con un incremento massimo in corrispondenza del picco puberale di crescita, mantenendosi poi più o meno costante in età adulta<sup>5</sup>. Il BMI può essere una misura poco sensibile dell'adiposità corporea nei soggetti particolarmente piccoli o alti di statura, in chi mostra una distribuzione anomala del grasso corporeo e può erroneamente classificare come obeso chi ha una massa muscolare molto sviluppata. Il difetto più serio di questo indice risiede nell'incapacità di distinguere la massa grassa dalla massa magra. Ciò potrebbe sottostimare la tendenza all'obesità in atto nei Paesi sviluppati se questo dipendesse da una sostituzione della massa magra con massa grassa per aumento delle abitudini sedentarie.

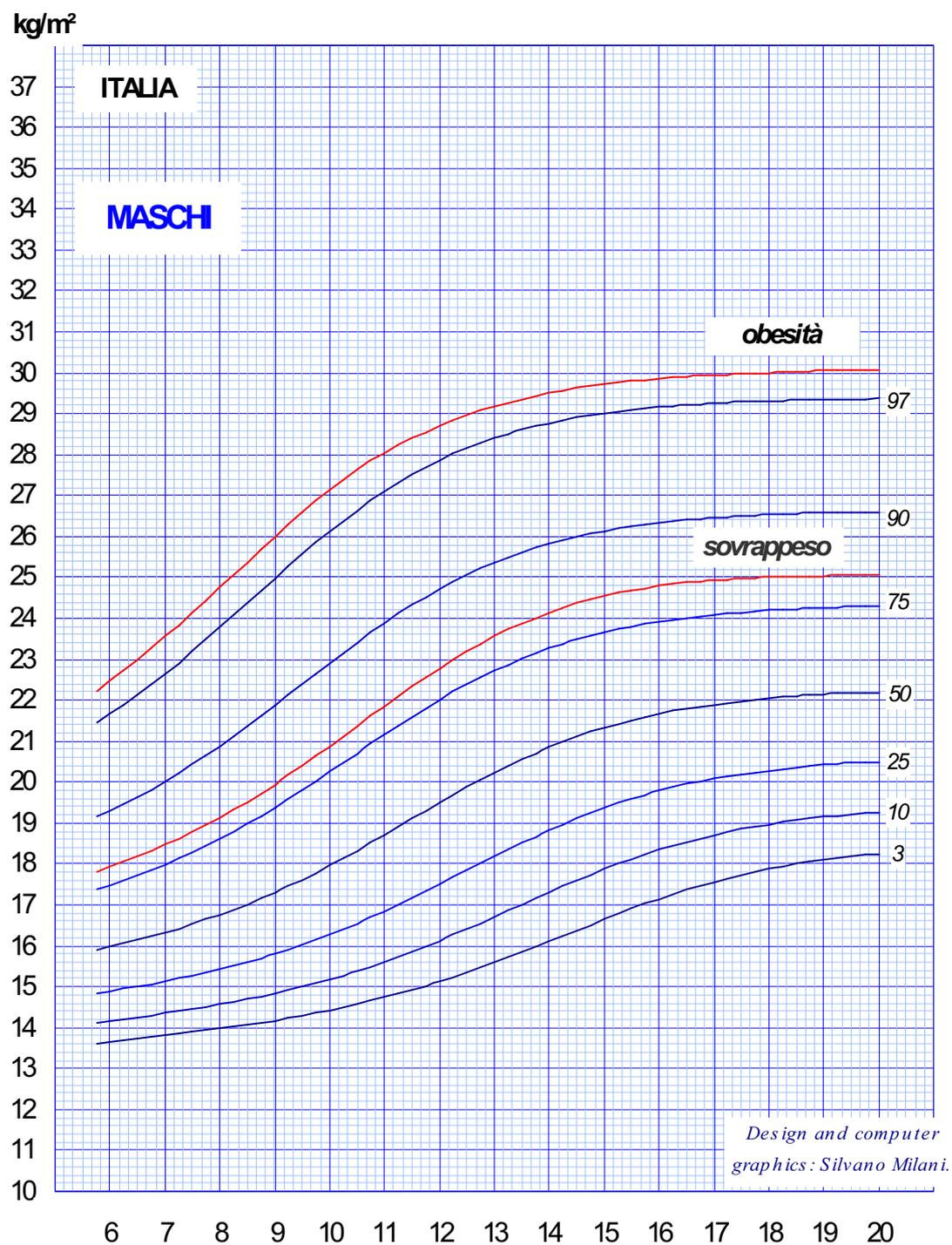
La definizione di sovrappeso e obesità in età infantile è ancora oggetto di un vivace dibattito scientifico. Esso deve avere come scopi principali la previsione del rischio di salute (obiettivo clinico) e la possibilità di far confrontare popolazioni differenti (obiettivo epidemiologico). A fronte di una distribuzione continua, è necessario creare criteri che definiscano dove sia conveniente posizionare le soglie discriminanti (cut-off) per meglio assolvere i loro scopi. Per ragioni pratiche, le definizioni generalmente sono basate sulle misurazioni antropometriche o su indici da esse derivati: tra questi il BMI, pur con le limitazioni precedentemente evidenziate, è stato recentemente accettato in campo internazionale per studi sia clinici sia di popolazione<sup>6</sup>.

L'International Obesity Task Force (IOTF) ha recentemente proposto una nuova definizione di sovrappeso e di obesità nell'età evolutiva che funga da riferimento internazionale. Essa lega i percentili del BMI da considerare come cut-off nel bambino ai cut-off usati nell'adulto e universalmente accettati (cioè 25 per il sovrappeso e 30 per l'obesità). In pratica Cole et al.<sup>7</sup> hanno utilizzato i risultati di sei studi trasversali sulle caratteristiche staturponderali di ampie coorti nazionali (Brasile, Inghilterra, Hong Kong,

olandese, Singapore, Stati Uniti) per ricavare i valori di cut-off del BMI età e sesso specifici corrispondenti alle curve centili di BMI passanti all'età di 18 anni rispettivamente per 25 e 30 kg/m<sup>2</sup>. L'utilizzo di tali soglie di BMI è consigliato in studi epidemiologici per monitorare e valutare cambiamenti della prevalenza di obesità nelle differenti popolazioni mondiali. In ambito clinico locale, pertanto, quando bisogna definire gruppi a rischio più elevato per problemi di salute in relazione all'eccesso di peso, la situazione è più complessa. Nei percentili italiani di BMI i valori soglia per sovrappeso e obesità sono stati calcolati seguendo lo stesso metodo usato da Cole et al. e cioè tracciando i percentili passanti per 25 e 30 all'età di 18 anni (Figura 1).

Il fenomeno del tracking è un concetto ben noto in ambito pediatrico ed indica che un'alterazione presente in età pediatrica tende a perpetuarsi almeno in una certa misura nell'età adulta. Questo fenomeno costituisce la base teorica per iniziare in età pediatrica un trattamento utile in tutte quelle condizioni in cui esso è dimostrabile. In effetti, una delle conseguenze a lungo termine dell'obesità infantile è quella di mantenere lo stato di sovrappeso in età adulta. Ciò comporta inevitabilmente un significativo aumento del fattore di rischio per patologia cardiovascolare, T2DM, iperlipemia, litiasi biliare, malattie epatiche, tumori.

Figura 1: Grafico percentili italiani BMI



## **Eziopatogenesi dell'obesità**

L'incidenza di obesità in età adulta, nei due sessi, varia, se si considera l'età di comparsa della stessa: infatti circa l'82% dei maschi ed il 62% delle femmine tendono a mantenere lo stato di soprappeso se questo si stabilisce al di sotto dei 10 anni di età; al contrario, sono le femmine a restare obese con una percentuale maggiore (78%) rispetto ai maschi (25%) se l'obesità compare, o si fa più grave, nello sviluppo puberale. Quindi, l'adolescenza rappresenta un periodo molto critico in cui le ragazze tendono a diventare più obese mantenendo nel tempo il soprappeso a differenza dei ragazzi che tendono a perdere più facilmente il grasso grazie al potenziamento della massa muscolare tipico di questa età.

Il peso e la taglia corporea sono il risultato dell'interazione tra programma genetico e azione ambientale. L'adattamento degli apporti energetici e nutrizionali ai reali fabbisogni dell'organismo è sottoposto ad un delicato e complesso meccanismo neuroendocrino di regolazione che è solo in parte conosciuto. Alterazioni di questo sistema possono condurre alla comparsa di obesità. Le forme in cui mutazioni genetiche sono da sole responsabili dello sviluppo di obesità sono rare e generalmente conducono a obesità massiva già nelle prime età. Più comunemente i geni coinvolti nella regolazione del peso possono predisporre all'obesità che si manifesta quando il soggetto si trova esposto ad un ambiente favorente l'obesità stessa.

Le situazioni ambientali che aumentano il rischio di obesità sono legate a contatti interpersonali (famiglia, scuola, amici) con cui il bambino si relaziona per la maggior parte della giornata; l'ambiente socioeconomico familiare e del luogo di residenza, il grado di istruzione dei genitori ed il reddito familiare; l'ambiente culturale a cui il bambino è esposto; l'etnia di

appartenenza. Del resto il continuo incremento nella prevalenza dell'obesità nelle ultime decadi sembra indicare come il ruolo ambientale possa essere preminente rispetto a quello genetico sebbene il ruolo effettivo dei fattori ambientali non sia ancora stato quantificato in dettaglio. Tuttavia gli apporti calorici e i nutrienti soprattutto lipidi e carboidrati semplici, la sedentarietà, l'esposizione al video, soprattutto televisione, la distribuzione degli apporti calorici tra i vari pasti sono fattori di rischio certi.

## **Complicanze dell'obesità**

Contrariamente a quanto ritenuto anni or sono, l'obesità del bambino e dell'adolescente non deve ritenersi uno stato di benessere fisico, bensì una condizione che può condurre a una serie di complicanze che possono manifestarsi sia a breve sia a lungo termine<sup>8</sup>.

Infatti esse, sebbene non appaiono in maniera evidente per lungo tempo, già possono stabilirsi nel bambino e rappresentare un precoce fattore di rischio per patologie delle età successive tenendo soprattutto conto del collegamento esistente tra l'obesità infantile e quella delle età successive.

### ***Caratteristiche psicosociali***

L'obesità infantile costituisce una costante sfida per il clinico sia per la sua eziologia multifattoriale sia per il complesso e dinamico intreccio di cause e conseguenze che, a livelli diversi, coinvolgono non solo l'area strettamente medica, ma anche, più in generale, l'area delle relazioni familiari, sociali, e non ultima, l'area delle problematiche psicologiche e psichiatriche, sempre più in primo piano. E' infatti riconosciuto che, accanto a complicanze strettamente mediche l'obesità infantile è correlata anche a disagi psico-sociali di varia natura<sup>9</sup>. Infatti nella maggior parte dei casi, dall'indagine anamnestica e clinica emerge uno squilibrio fra apporto calorico e dispendio energetico, sostenuto sul piano comportamentale da iperfagia e riduzione dell'attività motoria riconducibili essenzialmente a problematiche psicologiche e a modelli familiari socio-culturali inadeguati. La maggior parte degli studi concorda nell'individuare, nel rapporto precoce madre-bambino, il momento più significativo per l'insorgenza del disturbo alimentare, conseguenza di una " indisponibilità affettiva" della madre, di una inadeguatezza a riconoscere i segnali emessi dal bambino,

nei vari stadi di bisogno, e a rispondere alle esigenze affettive di quest'ultimo in maniera adeguata (difficoltà a decentrarsi). Ciò comporterebbe l'instaurarsi nel bambino di difficoltà a discriminare adeguatamente le proprie tensioni interne e la tendenza a rispondere a questo tramite l'assunzione di cibo.

Il cibo, dunque, può assumere significati psicologici diversi:

- alimento sostitutivo che colma un vuoto e l'angoscia prodotta da una situazione di conflitto, a effetto ansiolitico e antidepressivo, come accade nei piluccatori;
- alimento distruttivo determinante vissuti di colpa e scatenante desideri di autopunizione e condotte autolesive come nei bulimici;
- alimento vendicatore utilizzato come strumento ricattatorio e di ribellione nei confronti dell'ambiente familiare e sociale, tipico degli adolescenti anoressici;
- alimento gratificante, tipico degli obesi e dei grandi obesi che protegge, rafforza e tranquillizza anche da pulsioni sessuali e aggressive.

Recenti studi sulle problematiche psicologiche presentate nei bambini obesi hanno messo in evidenza la frequenza maggiore di disagio nell'area ansia-depressione e somatizzazione. Infatti il bambino obeso spesso lamenta disturbi fisici, non direttamente collegabili alla sua patologia medica, sintomi piuttosto di una sofferenza interiorizzata a livello psichico.

### ***Ipertensione***

Una delle principali conseguenze a medio termine dell'obesità infantile, considerata come uno dei più importanti fattori di rischio che predispongono alle patologie cardiovascolari in età adulta, è rappresentata dagli aumenti dei valori della pressione arteriosa.

Diversi criteri sono stati utilizzati per porre diagnosi di ipertensione in età

pediatrica.

A differenza dell'adulto, in cui la diagnosi di ipertensione viene posta quando i valori di pressione arteriosa eccedono un determinato valore soglia, nel bambino, valori soglia di normalità vengono definiti in relazione all'età e alla statura. Uno studio della *Task Force on Hypertension Control in Children and Adolescents* (1996) ha provveduto a fornire i percentili per i valori di pressione arteriosa corretti per età, sesso e altezza: valori che eccedono il 95° percentile sono riferibili a ipertensione. Questi dati sono stati recentemente aggiornati dal *National High Blood Pressure Education Program Working Group on Children and Adolescents* (2004).

L'associazione tra obesità infantile e ipertensione arteriosa è stata riportata in numerosi studi, anche in rapporto alle varietà etniche e ai gruppi razziali, e tutti gli Autori concordano sul riscontro di alti valori pressori o comunque di *un'alta prevalenza di ipertensione nei soggetti obesi* quando raffrontati con soggetti normopeso. Approssimativamente il 20-30% dei bambini obesi tra 5-11 anni ha valori aumentati di pressione diastolica o sistolica<sup>50</sup>. Il meccanismo per il quale l'obesità determina incremento dei valori pressori sembra avvenga attraverso la condizione di iperinsulinemia e insulino-resistenza e attivazione sia del sistema nervoso simpatico sia del sistema renina-angiotensina. Tali alterazioni metaboliche e di sistema risultano in un alterato assorbimento di sodio e una diminuita natriuresi. Comunque la pressione arteriosa in adolescenti obesi appare essere più sensibile all'intake di sodio<sup>51</sup>.

### ***Patologie cardiovascolari***

La correlazione fra obesità e aumentata incidenza di patologie cardiovascolari nell'adulto è da lungo tempo documentata<sup>52,53</sup>. In una casistica tratta da reperti autoptici di soggetti di sesso maschile di età

compresa fra 15 e 34 anni deceduti per cause accidentali l'estensione e il grado di avanzamento delle lesioni aterosclerotiche coronariche erano maggiori in soggetti con BMI elevato e con disposizione addominale del grasso.

Le prime dimostrazioni in vivo della presenza di disfunzione endoteliale in pazienti obesi di età pediatrica sono alquanto recenti.

Il termine disfunzione endoteliale indica un'alterazione della vasodilatazione endotelio-dipendente associata a condizioni in cui sono riscontrabili anomalie dell'interazione fra cellule endoteliali, leucociti, piastrine e sostanze implicate nella modulazione delle funzioni vascolari. Tale condizione viene ritenuta evento chiave per l'inizio del processo aterosclerotico.

L'endotelio ha infatti un ruolo essenziale nell'omeostasi vascolare, regolando il tono vasomotore, la proliferazione delle cellule muscolari lisce, l'interazione dei leucociti e delle piastrine con la parete arteriosa, la trombosi e la fibrinolisi. Esso risponde infatti a stimoli sia fisici sia chimici mediante il rilascio di sostanze vasoattive e tromboregolatrici quali prostaciclina, endoteline, fattore von Willebrand, fattori di crescita, e soprattutto un fattore di rilasciamento identificato come ossido nitrico (NO) (De Michele et al., 2001).

Woo et al. (2004a) hanno studiato bambini obesi (età 9-12 anni) asintomatici mediante la valutazione ultrasonografica della dilatazione dell'arteria brachiale e dello spessore dell'intima-media della carotide. Nei bambini obesi era significativamente alterata la funzione endoteliale e si riscontrava un aumento marcato dello spessore della parete carotidea. La presenza di disfunzione endoteliale appariva correlata con il BMI. Di ancora più elevato interesse è la dimostrazione che la disfunzione endoteliale e l'aumento di spessore della parete arteriosa risultavano

parzialmente reversibili già dopo un breve periodo di trattamento dietetico. Il risultato era ancora più significativo nei pazienti in cui al trattamento dietetico veniva associato un programma di attività fisica individualizzato e protratto per almeno sei mesi. Nei soggetti che avevano volontariamente continuato l'attività fisica fino ad almeno un anno si verificava un miglioramento più marcato dei parametri antropometrici e delle alterazioni del quadro lipoproteico ematico (Woo et al., 2004b).

Questi dati, che sia pur ottenuti su casistiche non eccessivamente numerose, appaiono sufficientemente circostanziati e statisticamente significativi ed indicano che la prevenzione e la terapia dell'obesità sono destinate, fin dall'età pediatrica, a ridurre il rischio di danno cardiovascolare.

In conclusione, esistono prove che l'obesità è di per sé un fattore di rischio cardiovascolare.

Occorre però considerare che nell'ambito dei pazienti con obesità esiste un sottogruppo di soggetti che presenta l'associazione clinico-laboratoristica identificabile come "sindrome metabolica", condizione di specifico rischio nei confronti sia del diabete tipo 2 sia di aterosclerosi. Poiché in questi casi il rischio cardiovascolare è di gran lunga più elevato è necessario che, da un punto di vista diagnostico, essi siano correttamente identificati per essere inseriti in follow-up terapeutici adeguati.

I segni della sindrome metabolica finora considerati appannaggio dell'adulto sono rilevabili, e questa è una vera novità culturale, anche in età pediatrico-adolescenziale, sia pure in forma talvolta incompleta e tendente a evidenziarsi progressivamente. La rilevanza di questi pazienti potrebbe essere intorno al 30% dei pazienti obesi (Cook et al., 2003).

Esiste inoltre la possibilità che l'obesità indotta da modifiche della condotta

alimentare possa slatentizzare una condizione genetica di predisposizione alla sindrome metabolica (Pearce, 2003), il che conferisce al problema una rilevanza enorme se si considera l'attuale "esplosione epidemica" dell'obesità.

Le conoscenze attuali consentono alla branca pediatrica di esercitare, nei confronti della più diffusa causa di morbidità e mortalità dell'età adulta, la missione di carattere preventivo che le è peculiare. Questo obiettivo, allo stesso tempo scientifico, sociale e culturale, va perseguito con determinazione e costanza per l'enorme ricaduta che esso comporta sulla salute della comunità.

#### *Insulino-resistenza e diabete di tipo 2 nei bambini*

Alcune delle complicanze metaboliche e cardiovascolari dell'obesità si manifestano già durante l'infanzia e sono strettamente correlate alla presenza di insulino-resistenza/iperinsulinismo, l'alterazione metabolica più frequente dell'obesità. Numerosi studi in vivo hanno chiaramente dimostrato che l'insulino-resistenza e l'iperinsulinismo si presentano precocemente nella storia naturale dell'obesità in età pediatrica (Reinehr e Andler, 2004). La presenza di insulinoresistenza ha un ruolo decisivo nello sviluppo dell'intolleranza ai carboidrati e del diabete mellito di tipo 2 (T2DM) (Ten, 2004; Caprio, 2002).

Dal 1994 il T2DM rappresenta più del 16% dei nuovi casi di diabete nelle aree urbane e, dal 1999, esso viene stimato dall'8 al 45% di tutti i casi di diabete riportati nei bambini e negli adolescenti in alcuni centri degli Stati Uniti. La grande variabilità nelle percentuali di incidenza della malattia è verosimilmente dovuta all'età di esordio e alle differenze etniche tra le popolazioni studiate.

Il T2DM è quindi un importante problema di salute pubblica nell'età

pediatrica (Kaufman, 2003). Esso rappresenta nei giovani in America, in Europa, in Giappone e Australia la forma di diabete in più rapido aumento e attualmente è responsabile di circa 1/5 delle nuove diagnosi di diabete in età puberale; questo è in accordo con quanto sostenuto dalla WHO secondo cui il diabete sta raggiungendo proporzioni epidemiche, in relazione al cambiamento dello stile di vita ed economico della società (Lissau et al., 2004).

L'aumentata incidenza del T2DM nei bambini e negli adolescenti rispecchia lo stesso incremento di obesità in questi soggetti. Diversi studi dimostrano un aumento epidemico dell'obesità infantile sia nelle città in via di sviluppo sia in quelle già sviluppate.

### ***Patologie ortopediche***

La letteratura che considera i rapporti tra obesità e alterazioni osteoarticolari in età pediatrica non è molto ampia. Le alterazioni scheletriche nel bambino obeso sono dovute all'eccessivo sovraccarico. Il persistere di sovrappeso, può condizionare a medio e lungo termine quadri di osteoartrite (Sturmer et al., 2000).

Il calo ponderale resta il miglior trattamento e la migliore prevenzione per la maggiore delle alterazioni scheletriche menzionate.

### ***Patologie gastrointestinali***

L'epatopatia steatosica è una forma di epatopatia asintomatica, simile alla statosi (infiltrazione di grassi tra gli epatociti) o alla steatoepatite (note di

infiammazione e fibrosi solo nelle zone portali) descritte nell'adulto è stata inizialmente segnalata da Kinugasa et al, (1984) e Moran et al, (1983) negli anni 1983-1 che confermavano l'esistenza del problema anche per l'età evolutiva.

Si tratta quindi del gruppo delle NASH (non alcoholic steatohepatitis), recentemente definite anche con un'altra sigla NAFLD (non alcoholic fatty liver disease). In casi estremi, nel bambino come nell'adulto si possono reperire note di sovvertimento dell'architettura epatica che preludono alla cirrosi (Kinugasa et al; 1984). Ciò indica che questa affezione è in grado di rappresentare un serio fattore di morbilità.

Solo la metà dei pazienti con steatosi presenta anche indici di citolisi con aumento delle transaminasi di 2 o più volte i valori normali, anche se in genere si assiste a un incremento più deciso, della alanina aminotransferasi (ALT) rispetto alla aspartato aminotransferasi (AST). Normali quasi sempre altri indici di funzione epatica.

L'etiopatogenesi della steatosi epatica dell'obeso non è ancora del tutto chiarita. Istologicamente il fegato presenta aspetti di sofferenza epatocellulare, infiammazione degli spazi portali.

### ***Patologie endocrine***

I bambini e gli adolescenti obesi manifestano minori disturbi clinici legati all'obesità rispetto all'adulto, ma, data l'elevata persistenza dell'obesità pediatrica nell'età adulta, è ragionevole ritenere che le modificazioni endocrino-metaboliche iniziate nell'infanzia possano essere correlate a elevata morbilità e anche a mortalità nel medio e lungo termine (Must e Strauss, 1999).

L'alterato stato nutrizionale nell'obesità comporta numerose alterazioni

endocrine secondarie che possono regredire fino a scomparire quando il peso si riduce. Queste includono, oltre alle condizioni già trattate di iperinsulinismo e insulino-resistenza, ridotta tolleranza glucidica e diabete mellito 2, anche le seguenti:

1. ridotta secrezione di ormone somatotropo (GH) basale e dopo stimolazione;
2. ipercortisolismo;
3. menarca precoce, irregolarità mestruali, irsutismo;
4. sindrome dell' ovaio policistico;
5. diminuzione della gonadotropina corionica (BHCG) e aumento degli androgeni totali e/o della loro frazione libera (Bray, 1985).

Nei bambini obesi i livelli basali circolanti di GH, così come la risposta del GH agli stimoli farmacologici, sono ridotti (Ballerini et al., 2004).

Il *pattern* secretorio nelle 24 ore è alterato con una riduzione della frequenza dei picchi secretori, che peraltro mantengono una normale ampiezza e durata.

La produzione giornaliera di GR è ridotta del 75% e si osserva una correlazione inversa tra concentrazioni di GH e grado di obesità. Nonostante ciò, le concentrazioni di IGF-1, cioè del fattore di crescita principalmente controllato dal GR, sono nella norma o elevate, e questo spiega perché, nonostante la mancanza di GR, i bambini obesi siano generalmente più alti dei coetanei normopeso.

Nell' obeso il metabolismo del cortisolo è alterato per aumentata ossidazione, nel tessuto adiposo, del cortisolo a cortisone. L'aumentata clearance del cortisolo ha un effetto stimolatorio sul release ipofisario di ACTH, e l'ACTH stimola a sua volta la produzione di steroidi sessuali surrenalici, come il DHEAS e il testosterone, testimoniata da aumentati livelli di 17 -chetosteroidi urinari.

L'ipercortisolismo nell'obeso risulta sopprimibile con desametasone, caratteristica questa che lo distingue dall'ipercortisolismo del morbo di Cushing.

L'aumentata produzione di steroidi sessuali surrenalici porta alla precoce comparsa di adrenarca, fenomeno tipico dei bambini obesi.

Comunque, il cortisolo plasmatico e il suo ritmo giornaliero sono normali, così come il ritmo circadiano, mentre possono essere elevati i livelli di escrezione di metaboliti del cortisolo e del corticosterone.

Il calo ponderale ottenuto con dieta appropriata, attività fisica e terapia farmacologica porta a un miglioramento della sensibilità insulinica e delle alterazioni metaboliche, emodinamiche ed emocoagulative. Per ottenere tali benefici è stato clinicamente dimostrato che è sufficiente una modesta perdita di peso lenta ma duratura nel tempo.

È molto diffusa fra i medici l'opinione che l'obesità si associ a ipogonadismo: in realtà il fenomeno è legato principalmente al fatto che nel bambino obeso il pene è nascosto, in misura più o meno accentuata, dall'abbondante cuscinetto di tessuto adiposo sovrappubico, per cui le dimensioni peniene possono apparire ridotte, tenuto conto anche dell'aumento della massa corporea totale. Nella maggior parte dei casi, invece, i bambini obesi presentano dimensioni peniene e testicolari in accordo con l'età anagrafica e ossea.

Tuttavia le forme molto gravi di obesità possono associarsi nel maschio a ritardo puberale e a una ridotta responsività gonadotropinica al GnRH, usato come test di stimolo. Questa forma di ritardo puberale semplice, associata all'obesità, consiste in una inibizione funzionale dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo, reversibile spesso spontaneamente, senza necessità di terapie. Talvolta l'inibizione funzionale dello sviluppo puberale ha origine psichica: in questi casi si rivela, talvolta, con l'aiuto di

uno psico-terapeuta.

Esiste una correlazione negativa altamente significativa fra BMI e il testosterone totale, il testosterone libero e quello legato all'albumina (considerato una quota di testosterone biodisponibile). Il meccanismo con cui si determina la ridotta secrezione testicolare di testosterone non è legato a un danno primitivo del testicolo, in quanto la risposta delle cellule del Leydig allo stimolo con gonadotropina corionica nei soggetti obesi è normale. È stata invece dimostrata una riduzione dei livelli di LH legati a una riduzione dell'ampiezza dei picchi che caratterizzano la secrezione pulsatile del testosterone. I soggetti obesi, quindi, presentano una situazione di modesto ipogonadismo ipogonadotropo funzionale, situazione reversibile con la riduzione del peso corporeo (Kaplovitz, 1988). Questo fenomeno sembra riconducibile al significativo aumento degli estrogeni circolanti, estradiolo ed estrone, presente negli individui obesi in relazione alla maggiore quantità di tessuto adiposo, che possiede una notevole capacità aromatasica capace di determinare la trasformazione degli androgeni circolanti in estrogeni.

Analogamente a quanto osservato per il maschio, nelle femmine l'età infantile è caratterizzata da una sostanziale quiescenza funzionale delle ovaie e la presenza di una obesità più o meno accentuata non modifica tale situazione (Kanbur et al., 2002).

Nel periodo peripuberale, a differenza di quanto avviene nel maschio, la comparsa del menarca è anticipata nelle bambine in sovrappeso rispetto alle coetanee di peso normale. Una possibile spiegazione viene data dall'ipotesi di Frisch, che si basa sull'osservazione che il menarca compare quando l'organismo raggiunge una "massa critica" di tessuto adiposo.

Alla luce di questa ipotesi trova conferma il dato epidemiologico di una maggiore precocità dello sviluppo puberale e del menarca nelle adolescenti

obese, proprio perché esse raggiungono prima i valori di peso e di massa grassa critici per l'innescare dei fenomeni puberali.

Nell'adolescente e nella donna adulta l'obesità influenza la funzione ovarica e, molto spesso, si accompagna a irregolarità mestruali (che sovente possono condizionare una riduzione della fertilità), cicli anovulatori e irsutismo. È stato riportato che le donne con irsutismo e cicli anovulatori hanno un peso corporeo in media 14 kg superiore a quello delle donne senza alterazioni mestruali.

L'entità dell'obesità è correlata con il numero di cicli anovulatori: solo il 2,5% delle donne con un sovrappeso non superiore al 20% del peso ideale hanno cicli anovulatori, mentre tale percentuale sale all'8,5% nelle donne con un grado di sovrappeso superiore al 75% del peso ideale.

Nelle donne in cui l'obesità è presente da lungo tempo, l'irsutismo del volto è più accentuato che nelle donne con irsutismo di recente insorgenza. L'irsutismo è la conseguenza di alcune alterazioni del metabolismo degli ormoni sessuali, quali:

- \_ aumentata produzione giornaliera di androgeni;
- \_ aumentata conversione periferica degli androgeni a estrogeni;
- \_ aumentata produzione giornaliera di estrogeni;
- \_ riduzione della SHBG con conseguente aumento delle concentrazioni di steroidi sessuali liberi e della *clearance* metabolica di alcuni steroidi.

Queste alterazioni sono più accentuate nelle donne con obesità di tipo "androide", cioè tronculare, rispetto alle donne con obesità "ginoide", cioè localizzata prevalentemente al segmento inferiore. Anche l'età di insorgenza dell'obesità sembra essere importante: solo il 69% delle donne con obesità insorta prima del menarca ha cicli regolari, contro il 96% di quelle diventate obese dopo tale epoca. Non è ancora stata

proposta una spiegazione accettabile per la maggior frequenza dell'amenorrea nelle donne obese. Se da un lato le ovaie mostrano talvolta maggiori segni di ialinizzazione e un maggior numero di follicoli atresici, dall'altro i livelli di LH e FSH non sono aumentati e ciò ha fatto pensare che la causa risieda in un alterato funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi, probabilmente provocato da un eccesso di androgeni liberi. Nelle donne obese amenorroiche si osservano più spesso elevati livelli di androgeni liberi, mentre la loro concentrazione è normale nelle donne obese eumenorroiche. Inoltre è ben documentato che la riduzione del peso può determinare il ripristino dei cicli mestruali.

L'obesità si trova frequentemente associata alla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), uno dei più comuni disturbi della funzione riproduttiva della donna, di grande eterogeneità clinica e biochimica (Jacobs, 1996). L'uso delle tecniche ecografiche ad alta risoluzione ha infatti dimostrato che le donne con il quadro ecografico tipico della sindrome (aumentato spessore della porzione corticale delle ovaie, con numerose cisti follicolari, > 10 con diametro superiore a 4 cm), possono presentare un quadro clinico che va dalla anovulazione cronica senza irsutismo, fino a quello dell'irsutismo con mestruazioni regolari (Lakhani et al., 2002; Silfen et al., 2003).

La PCOS è caratterizzata da alterazioni ormonali simili a quelle osservate nell'obesità:

- \_ aumento della secrezione ovarica di androstenedione e testosterone;
- \_ rapporto estradiolo/estrone spostato a favore dell'estrone;
- riduzione dei livelli di SHBG;
- \_ alterata secrezione di gonadotropine con livelli di LH tonicamente elevati e sproporzionati ai livelli di FSH.

L'associazione tra obesità e insulino-resistenza è molto frequente e

accentuata soprattutto nelle forme di obesità di tipo androide. Il meccanismo con cui l'insulino-resistenza si associa all'iperandrogenismo è complesso (Salehi et al., 2004).

Nella forma classica della sindrome si realizza quindi un circolo vizioso in cui l'iperproduzione di androgeni da parte delle cellule della teca follicolare, stimulate dall'LH, si accompagna ad una insufficiente aromatizzazione degli stessi da parte delle cellule della granulosa presenti in scarso numero nei folli coli cistici per il deficit relativo di FSH.

Gli aumentati livelli di testosterone e di androstenedione immessi in circolo fanno sì che aumentino le concentrazioni di substrati disponibili per l'aromatasi presente nel tessuto adiposo e quindi si determini un aumento tonico dei livelli di estrone e di estradiolo, con un rapporto estradiolo/estrone a favore dell'estrone, per la maggior quantità di androstenedione circolante rispetto al testosterone.

L'aumento persistente degli estrogeni circolanti determina una stimolazione continua della secrezione di LH per una maggiore sensibilità al GnRH ipotalamico e quindi l'anovulazione cronica. Questa situazione di iperestrogenismo determina il perpetuarsi del circolo vizioso in quanto:

- non si può attivare il feedback negativo, cioè l'incremento di FSH da calo di estrogeni che si realizza all'inizio di ogni ciclo e che determina il reclutamento follicolare e la successiva selezione del folli colo dominante;
- gli aumentati livelli di LH stimolano in modo continuo la secrezione di androgeni da parte delle cellule della teca e inducono una iperplasia dello stroma ovarico. Tale azione dell'LH è potenziata dagli elevati livelli di insulina in parte determinati dall'obesità, in parte dall'azione degli androgeni sul muscolo e sui livelli degli acidi grassi liberi.

L'obesità può quindi rappresentare un fattore aggravante della sindrome, o

di per sé può innescare la sindrome stessa. Per quanto riguarda le terapie, questa può variare in rapporto al problema posto dalla paziente ovvero fertilità, miglioramento dell'irsutismo o ripristino di una regolarità mestruale. In ogni caso, nella PCOS associata a obesità, la riduzione del peso corporeo rappresenta la prima misura terapeutica capace, anche da sola, di migliorare notevolmente tutto il quadro clinico.

### ***Alterazioni dell'accrescimento***

L'obesità semplice in età pediatrica comporta quasi sempre un aumento staturale per l'età cronologica e una avanzata maturazione ossea. Tant'è che, in presenza di un bambino con obesità di grado elevato e ritardo staturale, una volta esclusa una bassa statura familiare, devono essere sempre ricercate altre caratteristiche tali da porre correttamente una diagnosi differenziale tra obesità primaria e secondaria a patologia endocrina o sindromica.

Le carte di crescita del bambino obeso, ricavate da una popolazione di 1250 soggetti, seguiti longitudinalmente per un periodo di 14 anni, mostrano che durante la prepubertà i soggetti obesi, sia maschi sia femmine, presentano una statura superiore a quella della popolazione normopeso (De Simone et al., 1995). A partire dall'età di 13 e 12,5 anni, rispettivamente per i maschi e per le femmine, il vantaggio staturale viene gradatamente perduto fino all'età adulta in cui i soggetti obesi vedono pareggiare la loro statura definitiva con quella della popolazione normale. Presumibilmente, quindi, l'anticipo staturale inizia durante i primi anni di vita, allo stabilirsi dell'eccedenza ponderale e viene mantenuto per tutto il periodo della prepubertà. In seguito, l'anticipata maturazione puberale, soprattutto nelle femmine, e l'avanzamento della età ossea sulla età cronologica, a cui consegue una più precoce saldatura delle cartilagini di coniugazione,

porterebbero a una graduale riduzione del canale di crescita e perdita del vantaggio staturale così acquisito.

Nonostante l'evidente accelerata crescita, è dimostrato che sia il bambino sia l'adulto obeso presentano una ridotta secrezione dell'ormone somatotropo in risposta a molteplici stimoli sia fisiologici sia farmacologici (Bell et al, 1970; Loche, 1987) e una sua ridotta concentrazione integrata.

## Obesità e vie respiratorie

*“Obese children have more respiratory symptoms than their normal weight peers and respiratory related pathology increases with increasing weight”<sup>1</sup>*

È questa l'affermazione d'esordio di una interessante review pubblicata su *Archives of Disease in Childhood* e che apre la scena a una serie di problematiche respiratorie che possono coinvolgere il bambino obeso: l'accumulo di grasso corporeo altera in modo più o meno marcato l'anatomia dell'apparato respiratorio a più livelli, conducendo a una alterazione della meccanica respiratoria. Si assiste pertanto a variazioni patologiche dei volumi e dei flussi polmonari e probabilmente anche ad alterazioni della reattività delle vie aeree e della risposta chemorecettoriale agli stimoli respiratori di ipossia e ipercapnia<sup>10</sup>.

Gli individui obesi, soprattutto se affetti da obesità grave, spesso lamentano difficoltà respiratorie anche a sforzi contenuti e sono più suscettibili alle infezioni respiratorie, in quanto la parete toracica, più pesante e meno estensibile, rende difficoltosi i movimenti respiratori normali. La riduzione ponderale porta a una maggiore tolleranza allo sforzo e ad un miglioramento della respirazione.

Le vie aeree del bambino differiscono da quelle dell'adulto sotto alcuni importanti aspetti. La laringe è più cefalata e l'attacco anteriore delle corde vocali è più basso all'interno della cornice laringea. Rispetto all'adulto, il bambino ha il collo più corto e la lingua più larga con una certa flessione del collo a causa dell'occipite protuberante. Nei bambini obesi la glottide è difficile da visualizzare con le tecniche correnti: il tratto aerodigestivo inferiore è spesso ristretto per infiltrazione di grasso a livello muscolare e per depositi di grasso sottocutaneo che esercitano una forza anteroposteriore e laterale sulle strutture regionali.

Questi fattori possono associarsi con altre condizioni quali l'ipertrofia del tessuto linfoideo delle vie aeree superiori, lo spostamento posteriore della lingua con retrognatismo e palato molle allungato, nel dare origine a una significativa ostruzione delle vie aeree.

Queste alterazioni assumono un peso maggiore sulla dinamica respiratoria del bambino che, già di per sé ha delle vie aeree fisiologicamente più strette e spiegano il motivo per cui questi bambini sono più predisposti ad avere *disturbi respiratori ostruttivi nel sonno* (DROS), giungendo talvolta a quadri gravi quali la *Sindrome delle Apnee Notturne*. Un sonno disturbato dalla presenza di risvegli arousal ha un impatto negativo sulla vita sociale del bambino che, non riposando adeguatamente di notte, tenderà ad addormentarsi di giorno, a essere nervoso, iperattivo, meno attento, potrà soffrire di cefalea e ridurre il rendimento scolastico. L'obesità è il fattore di rischio meglio conosciuto di OSA non solo nel bambino, ma anche nell'adulto: il deposito di grasso su ugola e palato molle e a livello di muscoli del collo e del faringe, contribuiscono a restringere il lume delle alte vie aeree. Uno studio americano su 273 bambini (età media 2-18aa, con familiarità per OSA) ha evidenziato una prevalenza di obesità tra bambini con OSAS del 28% (veniva definito "obeso" ogni soggetto con BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> a qualsiasi età, senza tener conto della curva dei centili del BMI); il medesimo studio ha però messo in evidenza anche un aumento del rischio di OSA del 12% per ogni aumento di 1 kg/m<sup>2</sup> in BMI<sup>11,12</sup>.

Esiste un'altra patologia respiratoria correlata all'obesità, ovvero la "*Obesity Hypoventilation Syndrome*", conosciuta anche come "*Pickwickian Syndrome*" e definita come l'associazione tra obesità e ipercapnia arteriosa (PaCO<sub>2</sub> >45 mmHg) durante il giorno in assenza di altre cause di ipoventilazione. La clinica è caratterizzata da ipersonnolenza, stanchezza e cefalea diurna come nelle OSA, ma questi soggetti hanno una ipercapnia e

ipossia cronica durante tutto il giorno, associata a policitemia. L'evoluzione è verso l'ipertensione polmonare e il cuore polmonare. Durante la notte ipoventilano anche senza avere OSA. Gli studi in letteratura si riferiscono soprattutto agli adulti, forse perchè si tratta di un disturbo associato solo a quadri di obesità molto gravi (BMI > 50 kg/m<sup>2</sup>); è comunque da ricordare visto che il problema dell'obesità infantile sta diventando sempre più importante: non possiamo escludere di poterci trovare di fronte a questo quadro anche nel bambino obeso. Le cause sono ancora poco conosciute, probabilmente la compressione meccanica causata dall'estrema obesità causa inizialmente disturbi respiratori durante il sonno, uno stato di ipossia e ipercapnia cronici che, per compenso, portano a una riduzione della sensibilità dei chemocettori. La leptina sembra avere un ruolo esercitando un controllo negativo della ventilazione direttamente a livello centrale<sup>10,16,17</sup>. Il fatto che la ventilazione non invasiva notturna ripristini una adeguata sensibilità chemorecettoriale e che la riduzione del peso migliori il quadro supporta l'ipotesi che sia una disfunzione secondaria, non una disfunzione neurologica primitiva. A questo punto sembra banale dire che è di fondamentale importanza la prevenzione dell'obesità, e quindi la capacità del pediatra di identificare i bambini in sovrappeso e di intervenire prima che diventino obesi. Ciò che preoccupa è che questa condotta non è la regola. Un recente studio retrospettivo ha messo in evidenza che la maggior parte dei bambini in sovrappeso non viene diagnosticata, pertanto non riceve consigli nutrizionali e raccomandazioni adeguate: i bambini che vengono "trascurati" di più sembrano essere, secondo questo studio, quelli più piccoli (di età inferiore a 5 anni) e quelli con un BMI tra l'85% e il 94%, quindi in sovrappeso e a rischio di diventare obesi. Gli Autori dello studio propongono la stesura di chiare linee guida che siano d'aiuto al pediatra nella diagnosi e nella gestione dei bambini a rischio di obesità<sup>13</sup>.

I problemi a livello delle basse vie aeree sono sostanzialmente gli stessi a cui può andare incontro l'obeso adulto e sono legati per lo più ai depositi di grasso su torace e addome che tendono a limitare l'espansione della parete toracica e l'escursione del diaframma, riducendo la compliance toracica e aumentando il carico di lavoro necessario per la respirazione (soprattutto in posizione supina!). Ne risulta, in primo luogo, una riduzione del Volume di Riserva Espiratorio (ERV, massima quantità d'aria che può essere ancora espirata dopo un espirio normale) e della Capacità Funzionale Residua ( $FRC=ERV+RV$ ), ma in alcuni casi anche della Capacità Polmonare Totale e della Capacità Vitale (il RV viene solitamente mantenuto). La riduzione di ERV è dovuta all'innalzamento del diaframma conseguente all'accumolo intraddominale di tessuto adiposo ed è direttamente correlata con l'ipossiemia, per ostruzione dei bronchioli fino all'ipoventilazione delle zone basali. Si altera quindi il rapporto ventilazione/per fusione con presenza nelle regioni basali di zone per fuse ma non ventilate con effetto shunt. Nell'obesità più grave già durante la ventilazione a riposo vi sono bronchioli collassati: la posizione supina aggrava ancor più l'ipoventilazione per pressione del tessuto adiposo sul diaframma. La correzione del soprappeso determina normalizzazione dei volumi aerei ed emogasanalitici.

I volumi dinamici quali il FEV1 (volume espiratorio forzato nel primo secondo) e l'indice di Tiffenau (rapporto tra FEV1 e capacità polmonare) sono normali e ciò dimostra che di per sé, anche di grado elevato, non comporta normalmente ostruzione delle vie aeree. Nell'obesità grave possono diminuire anche i volumi polmonari dinamici, FEV1 e CVF, ma il loro rapporto rimane invariato inquadrando la patologia respiratoria di questi pazienti nell'ambito delle forme prevalentemente restrittive<sup>10,4</sup> E' stato dimostrato che quanto più i bambini sono obesi tanto maggiore è la

diminuzione dei valori dei test respiratori rapportati ai valori normali per altezza, sesso e superficie corporea.

Vi è una diminuita diffusione mentre sono aumentati volume residuo, capacità polmonare totale, ventilazione al minuto e dispendio energetico a riposo. Questi risultati sembrano indicare un restringimento delle piccole vie aeree e un maggiore inerzia respiratoria verosimilmente dovuta ad un eccessivo accumulo di grasso a livello delle parete toracica e dell'addome con conseguente limitazione funzionale<sup>26,27</sup>.

I dati disponibili in ambito pediatrico sono scarsi: uno studio condotto recentemente da Li, et al. su 64 bambini affetti da obesità primitiva (BMI medio=30,1 kg/m<sup>2</sup>) ha identificato come alterazioni più comuni la riduzione della Capacità Funzionale Residua (46% dei soggetti studiati) e la riduzione della diffusione dei gas al test di DLco (33% dei soggetti in esame), quest'ultima legata verosimilmente al deposito di lipidi nell'interstizio polmonare e alla riduzione della superficie alveolare<sup>4</sup>. Era presente una correlazione negativa tra l'alterazione dei volumi statici e la massa grassa quantificata con la DEXA, ma non tra questa e la riduzione della DLco; questo potrebbe far ipotizzare che la riduzione dei volumi polmonari statici sia correlato solo all'effetto della massa, mentre che il deficit di diffusione dei gas sottenga altri fattori e meccanismi fisiopatogenetici più complessi<sup>10</sup>.

La perdita di peso conduce a un miglioramento globale della funzionalità polmonare, suggerendo che tutte queste alterazioni siano reversibili<sup>1</sup>.

Il lavoro ventilatorio aumenta nell'obesità per modificazione delle proprietà meccaniche sia della gabbia toracica sia del diaframma. La compliance, cioè la disponibilità del torace a farsi distendere, è diminuita fino al 60%, con conseguente aumento del lavoro respiratorio. Le condizioni meccaniche svantaggiose e la richiesta di una maggiore

ventilazione per l'eccesso ponderale portano alla fatica muscolare, aggravata dall'ipossia costante o episodica che compromette la contrattilità muscolare. L'espressione clinico-funzionale della ipoventilazione polmonare da fatica muscolare è rappresentata dalla comparsa dell'ipercapnia<sup>26-27</sup>

I test respiratori eseguiti durante sforzo sul tappeto hanno dimostrato una caduta di almeno il 15% in uno o più parametri respiratori considerati nella maggioranza dei bambini obesi in rapporto ai soggetti normali.

## **Obesità e asma**

Un'associazione ancora molto dibattuta è quella tra obesità e asma: la prevalenza di entrambe le patologie è aumentata sia negli adulti che nei bambini suggerendo la presenza di un legame tra le due. Molti studi indicano una associazione tra BMI e asma, o meglio tra BMI e sintomi dell'asma, in particolare wheezing. Ci si chiede se i bambini obesi siano più predisposti ad avere l'asma o se siano semplicemente più predisposti ad avere una malattia respiratoria caratterizzata da una aumentata sensibilità delle vie aeree periferiche (forse perchè di calibro ridotto), con sintomi simili a quelli dell'asma (respiro sibilante, tosse, dispnea, senso di costrizione toracica.) scatenati magari anche da altri fattori (l'obeso ha più reflussi gastro-esofagei e anche questi possono scatenare o aggravare la sintomatologia respiratoria), ma non etichettabile come asma vero e proprio e forse reversibile con la perdita di peso<sup>1</sup>.

L'attuale definizione di asma, che emerge dal Progetto Mondiale Asma o Global Initiative for Asthma (GINA) si basa sia sulle lesioni anatomicopatologiche sia sulle conseguenze clinico-funzionali correlate alla flogosi e all'iperreattività delle vie aeree. Pertanto "l'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree nella quale diverse cellule giocano un ruolo fondamentale, in particolare mastcellule ed eosinofili, linfociti T, neutrofili e cellule epiteliali; tale infiammazione è responsabile della comparsa di sintomi associati a broncostruzione reversibile, sia spontaneamente che dopo terapia, ed è un fattore determinante della concomitante iperreattività bronchiale".

Tale definizione è pertinente nella maggior parte dei casi in età pediatrica, ed in particolare per l'asma del bambino atopico di età superiore ai 5-6 anni. Nei soggetti di età inferiore, in assenza di sensibilizzazione ad

allergeni, non possiamo essere sicuri che il respiro sibilante, sintomo caratteristico della broncoostruzione, equivalga ad asma, né che vi sia un meccanismo patogenetico comune a tutti i soggetti.

Gli aspetti anatomopatologici caratteristici sono le alterazioni infiammatorie e distruttive dell'epitelio delle vie aeree, l'ipertrofia dei muscoli lisci bronchiali e la presenza di tappi di muco. Questi ultimi sono costituiti principalmente da proteine plasmatiche, da cellule epiteliali distaccatesi dalla parete delle vie aeree e da cellule infiammatorie, in particolare eosinofili, migrati nel lume bronchiale. L'epitelio bronchiale appare edematoso ed infiltrato da cellule infiammatorie ed immunocompetenti con iperplasia delle "globet cells". E' tipico dell'asma anche un marcato ispessimento della membrana basale su cui poggia l'epitelio bronchiale, costituita in gran parte da collagene tipo IV, e della cosiddetta "lamina propria", che appare infiltrata da cellule infiammatorie e da fibroblasti e che è attraversata da un gran numero di strutture microvascolari. I muscoli lisci delle vie aeree sono interessati, a loro volta da fenomeni di iperplasia ed ipertrofia, causa ed effetto dell'iperreattività bronchiale. Queste alterazioni morfologiche che caratterizzano il *remodelling* delle vie aeree, determinano un aumento di spessore globale della parete che riduce il lume bronchiale ed influisce negativamente sui flussi espiratori, specie durante la broncoostruzione.

Le citochine coinvolte nella patogenesi dell'asma soprattutto allergico (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, GM-CSF) sono in buona parte prodotte dai linfociti T helper (TH), la cui funzione è quella di favorire le risposte immunitarie cellulo-mediate e di indurre la differenziazione delle cellule B in plasmacellule. In realtà esistono 2 sottopopolazioni denominate TH1 e TH2 che hanno funzioni differenti. I linfociti TH1 producono IL-2, IFN- $\gamma$  e TNF- $\beta$  che attivano soprattutto i monociti-macrofagi, promuovendo lo

switch isotipico dei linfociti B attivate verso la produzione di IgG<sub>1</sub>. Mentre i linfociti TH2 secernono IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 che nel loro insieme agiscono come fattori chemiotattici per eosinofili, basofili e cellule B.

Le prime segnalazione dell'associazione tra asma e obesità/soprappeso comparvero all'inizio degli anni '80, ma non suscitavano molto interesse nella comunità scientifica. Il tema è poi stato ripreso negli ultimi anni da studi principalmente condotti negli USA e nell'Europa che hanno evidenziato un'aumentata prevalenza di soprappeso/obesità associati ad asma/età evolutiva suggerendo così un'associazione e una possibile relazione causale tra queste due condizioni.

Lo studio European Community Respiratory Health Survey ha dimostrato una relazione tra asma e obesità, mentre non ha confermato la relazione tra obesità e le infezioni respiratorie<sup>28</sup>. Von Mutius et al<sup>29</sup> considerano l'obesità una delle cause dell'aumento dell'asma, insieme ad altre variabili, come lo stile di vita occidentale e le infezioni respiratorie.

Nello studio italiano SIDRIA (studi italiani sui disturbi respiratori dell'infanzia e l'ambiente) del 2002 nell'ambito dello studio ISSAC (international study on asthma and allergy in children) tra le varie cause dell'aumento dell'asma si riporta l'obesità infantile, insieme ad una dieta povera di frutta e verdura, ricca di sale e di bevande gassate a fronte di una vita sedentaria.

L'ipotesi di una relazione causale tra obesità e asma è supportata da alcuni studi che indicano come il BMI possa essere un fattore predittivo affidabile di sintomi allergici respiratori e di iperreattività bronchiale, particolarmente nel sesso femminile<sup>30</sup>.

L'associazione tra obesità e asma era stata considerata in un primo tempo come l'evidenza che l'asma causa obesità per mancanza di attività fisica tra

i bambini asmatici, tuttavia questa interpretazione è stata smentita dai risultati di studi longitudinali. Nelle ragazze che diventano sovrappeso tra i 6 e gli 11 anni è stato riscontrato un rischio aumentato di sviluppare asma nell'adolescenza<sup>31</sup>. Nello studio di Tucson è stato visto come la presenza di obesità durante il periodo prepuberale e una precoce comparsa della pubertà siano importanti fattori di rischio per asma persistente dopo la pubertà<sup>32</sup>. Una recente meta-analisi (*Arch Dis Child*;Apr) ha fornito una stima del rischio di sviluppare asma nei bambini in sovrappeso (BMI=85°) e nei bambini con elevato peso alla nascita (=3,8 kg oppure Ponderal Index =2,5 g/cm<sup>3</sup> o =27 kg/m<sup>2</sup>); il lavoro, che ha combinato i risultati di 12 studi (9 riguardanti l'effetto del peso elevato alla nascita sul rischio di sviluppare asma e 4 la correlazione tra il medesimo outcome e sovrappeso in età scolare), ha concluso che l'eccesso ponderale nei bambini in età scolare aumenta il rischio di sviluppare asma di circa il 50% (RR=1,5; IC al 95% 1,2-1,8).

L'effetto di un peso elevato alla nascita sembra essere meno pronunciato, ma ancora molto significativo, con un RR di 1,2 (IC al 95% 1,1-1,3), se paragonato al rischio di sviluppare la malattia nei bambini con normale peso alla nascita<sup>10</sup>. Secondo gli Autori, per valutare il reale peso dell'obesità sulla patogenesi dell'asma, distinguendolo da quello degli altri fattori di rischio (atopia, familiarità, inquinamento, fumo di sigaretta...) potrebbe essere utile uno studio prospettico che segua una numerosa coorte di bambini dalla nascita fino all'adolescenza, valutando a intervalli di tempo regolari peso, altezza, comparsa di sintomi correlabili all'asma e FEV1. Sarebbero utili anche le informazioni riguardanti il tipo di alimentazione, l'esposizione al fumo ed eventuali sintomi e segni di atopia e gastrointestinali.

Altri lavori tuttavia non hanno confermato questi dati.

Al momento, quindi, nonostante la numerosa letteratura, non si può arrivare a conclusioni se vi sia o meno una relazione causale tra le due patologie o se l'associazione rifletta semplicemente il notevole incremento delle due condizioni morbose determinatosi negli ultimi anni nel mondo occidentale<sup>33,34,35,36</sup>.

Un importante aspetto di questi dati epidemiologici è quello che mette in evidenza come l'impatto dell'obesità sull'asma sia più forte nel sesso femminile. L'incidenza di asma dopo l'età di 11 anni è, infatti, da sei a sette volte maggiore nelle bimbe che diventano obese rispetto a quelle che rimangono magre, mentre questa relazione non esiste nel sesso maschile<sup>37</sup>. È stato anche ipotizzato che l'asma potesse predisporre all'obesità riducendo la capacità di svolgere attività fisica. D'altra parte ricerche recenti hanno suggerito che sarebbe l'obesità a precedere lo sviluppo della sintomatologia dell'asma: uno studio di coorte retrospettivo condotto su 907 bambini dall'età di 8 a 10 anni ha trovato un aumento statisticamente significativo tra prevalenza di asma e wheezing nei bambini obesi (BMI>95°centile) con una relazione lineare tra variazione di BMI e asma/wheezing (studio gravato, a giudizio degli autori, da bias diagnostici)<sup>7</sup>. Un altro gruppo di lavoro ha invece recentemente portato a termine una valutazione più completa: in un campione di 5984 bambini è stato valutato il BMI, la presenza di sintomi correlabili all'asma e il FEV1 alla spirometria. I risultati sono stati interessanti: sono di più gli obesi (BMI>95°centile) che riferiscono wheezing rispetto ai non obesi (14,5% vs 10,5%); la diagnosi di asma viene fatta più spesso tra gli obesi (7,2% vs 3,9%); i farmaci inalatori sono utilizzati di più dai bambini obesi (15,9% vs 8,8%), ma l'ipereattività bronchiale era significativamente più frequente tra gli asmatici non obesi rispetto agli asmatici obesi (51,4% vs 27,8%).

Forse, come già accennato, la malattia respiratoria del bambino obeso, pur avendo una clinica sovrapponibile a quella dell'asma, non è “vera asma”. I meccanismi che legherebbero le due malattie non sono ancora chiari. Sembrano essere coinvolti fattori meccanici (legati ancora una volta all'accumulo di grasso), infiammatori (l'aumento dei livelli di leptina e di citochine proinfiammatorie come IL-6 e IL-1 nei soggetti obesi potrebbe aumentare la flogosi delle vie aeree) e genetici (legati all'espressione dei recettori degli estrogeni e dei  $\beta$ -recettori). La maggior frequenza di sintomi asmatici nel bambino obeso potrebbe essere spiegata anche da fattori correlati allo stile di vita, ovvero alla ridotta attività fisica (l'esercizio aerobico attenua l'entità della flogosi bronchiale nell'animale da esperimento sensibilizzato all'ovoalbumina ed esposto ad aerosol con questa sostanza; inoltre, diminuisce il livello di IgE specifiche e riduce la traslocazione nucleare di NF $\kappa$ b), e a una dieta scorretta, carente in acidi grassi buoni come gli omega3 (si è visto che l'assunzione di olio di pesce riduce la comparsa di segni respiratori nei bambini asmatici). Le ipotesi sono molte, ma l'importanza relativa ad ognuna di esse rimane in ogni caso ancora poco conosciuta<sup>7,9</sup>.

Quindi gli studi epidemiologici e la correlazione temporale suggeriscono una reazione causale tra l'obesità e la comparsa di asma. Tuttavia, per poter stabilire il nesso causale tra le due patologie bisogna determinare uno o più meccanismi biologici plausibili.

Il ruolo della leptina nella relazione tra obesità e l'asma non è chiaro, ma entrambe le situazioni patologiche sono caratterizzate da un aspetto di tipo infiammatorio. I recettori della leptina sono espressi anche al di fuori dell'ipotalamo e sono stati dimostrati effetti della leptina a livello di vari organi e tessuti compresi il polmone e le cellule emopoietiche<sup>38</sup>. Per

esempio, la leptina stimola la sintesi del surfactante nel polmone fetale come pure la proliferazione delle cellule epiteliali tracheali e sembra influire sulle dimensioni del polmone in studi sperimentali. Poiché polmoni più grandi e vie aeree più piccole sono potenzialmente importanti nella genesi dell'asma, la comprensione del ruolo della leptina nello sviluppo del polmone fetale può risultare molto importante<sup>39</sup>

La leptina è un membro della famiglia delle citochine Il-6 e le cellule emopoietiche rispondono alla leptina con risposte proliferative come pure con alterata produzione di citochine. Oltre ai suoi effetti sulla funzione delle cellule immuni, la leptina possiede anche effetti sull'infiammazione quali la promozione del rilascio di TNF- $\alpha$  e di IL-6 da macrofagi e linfociti trattati con endotossina. In accordo con questi effetti, la leptina aumenta l'iperresponsività delle vie aeree indotta dall'ozono e aumenta l'influsso di neutrofili indotti dall'ozono. In contrasto il digiuno, che riduce la leptina sierica, attenua l'infiammazione indotta dall'ozono. Per quanto tutti questi dati siano ottenuti in modelli non umani si può intavvedere una possibilità di interrelazione tra 2 patologie che di base presentano un 'infiammazione. Infatti, l'obesità per sé è associata con infiammazione sistemica inclusi elevati livelli di leucociti ematici con aumento della proteina-C-reattiva a livello sierico, come pure citochina proinfiammatorie come TNF- $\alpha$  e IL-6, marker di adesione cellulare e per ossidazione dei lipidi<sup>40</sup>.

Di conseguenza una migliorata conoscenza delle somiglianze e delle differenze tra le caratteristiche infiammatorie e dell'obesità e dell'asma potrebbe aiutarci a comprendere l'impatto dell'obesità nell'asma.

Per quanto riguarda anche le differenze dell'asma e dell'obesità, si ricorda che i livelli di leptina sono più elevati nel sesso femminile che nel sesso maschile e potrebbero indicare un aumentato stato infiammatorio.

Un ulteriore effetto della leptina, che potrebbe avere importanti implicazioni nell'asma, è rappresentato dalla sua capacità di attivare il sistema nervoso sensoriale, un effetto che sembra avvenire a livello dell'ipotalamo. La leptina aumenta l'attività dei nervi simpatici a livello del rene, a livello del tessuto adiposo bruno e della midollare del surrene. Non è conosciuto l'impatto della leptina sull'attività dei nervi simpatici polmonari, ma l'aumentata attività simpatica della midollare surrenale determina il rilascio di catecolamine che dovrebbero comunque avere un impatto anche sulla funzione polmonare.

Per quanto la leptina sierica sia aumentata nell'obesità, si ha una resistenza agli effetti della leptina somministrata perifericamente sul comportamento alimentare o sull'attività simpatica a livello del grasso bruno nei roditori obesi.

Se vi sia anche una resistenza agli effetti della leptina a livello polmonare o sulla funzione immune non si sa, ma questa resistenza potrebbe spiegare una polarizzazione verso una risposta di tipo Th-2 o verso una riduzione dello sviluppo delle dimensioni polmonari nel bambino, condizione che potrebbero essere in grado di interferire sullo sviluppo di asma<sup>41</sup>. Probabilmente negli individui obesi il muscolo liscio delle vie aeree ha una tensione minore, in parte perché gli obesi hanno una capacità funzionale residua minore sia perché assumono un'atteggiamento respiratorio con alta frequenza e basso volume rispetto ai controllati magri.

Una capacità funzionale residua (CFR) diminuita riduce la lunghezza del muscolo e quindi diminuisce la tensione. La tensione elastica della muscolatura liscia delle vie aeree è un broncodilatatore estremamente potente. Nell'individuo obeso con bassa CFR e con diminuito volume corrente si può facilmente creare un circolo vizioso in cui la diminuita elasticità porta a una maggiore rigidità rendendo così il polmone ancora più difficile da

estendere con conseguente accorciamento ed iperreattività delle vie aeree. Questi effetti meccanici sono stati osservati nei pazienti con obesità di grado elevato; quanto possano influire queste alterazioni in un vasto range di alterazioni ponderali e di età è ancora campo di ricerca.

Il reflusso gastroesofageo (GER) è associato comunemente all'asma. Si pensa che la prevalenza di GER negli asmatici si aggiri intorno al 60-80% negli adulti e al 50-60%: possibili meccanismi che possono scatenare l'asma nel GER includono la broncocostrizione indotta dall'acidità, sia per microaspirazione diretta, sia per riflesso vagale.

Il trattamento medico o chirurgico del GER determina un miglioramento dell'asma in circa il 70% dei pazienti. L'obesità è stata spesso indicata come fattore di rischio indipendente per GER: meccanicamente questo effetto può essere mediato dall'aumentata pressione addominale che aumenta il gradiente presso il gastro-esofageo.

La perdita di peso si associa ad un miglioramento del GER, il che fa ipotizzare che il GER possa mediare la relazione tra asma e obesità<sup>30,37</sup>.

Le differenze evidenti legate al sesso nell'epidemiologia dell'obesità e del suo impatto sull'asma suggeriscono che gli ormoni sessuali femminili possano contribuire all'aumentato rischio di asma nell'obesità<sup>42,43</sup>.

L'aromatasi, l'enzima responsabile della conversione degli androgeni in estrogeni, è localizzata nel tessuto adiposo per cui è ragionevole supporre che l'obesità aumenti la produzione di estrogeni e sia quindi associata ad un menarca precoce ed a una ritardata pubertà nel maschio.

Quindi, nell'obesità che pure è caratterizzata da aumentati livelli di androgeni è pensabile che l'aromatizzazione dell'androstenedione a estro e del testosterone in estrogeni nei tessuti adiposi periferici determini un aumento degli ormoni femminili.

Assieme alla diminuzione della SHBG presente nell'obesità questo può dare origine a un effetto di amplificazione dell'effetto estrogenico dei tessuti sensibili.

Da studi epidemiologici risulta che il rischio di sviluppare asma nelle ragazze con aumento ponderale è particolarmente alto in quelle che presentano un menarca precoce<sup>42</sup>.

E' stato anche visto che la somministrazione di terapia ormonale sostitutiva post-menopausale aumenta significativamente il rischio di asma nelle donne trattate rispetto ai controlli.

Per quanto vi siano alcuni lavori sperimentali sugli effetti degli estrogeni sulla responsività delle vie aeree, non è chiaro come gli estrogeni possano interferire sullo sviluppo di asma; tuttavia è stato dimostrato come gli estrogeni e il progesterone siano in grado di aumentare la produzione di IL-4, IL-13 sulle cellule mononucleate del sangue periferico e di incrementare il reclutamento e la degranolazione degli eosinofili senza poter escludere altri effetti di questi ormoni sul sistema immunitario o su altre cellule infiammatorie<sup>44</sup>.

E' anche possibile che vi siano recettori per gli estrogeni a livello della muscolatura liscia delle vie aeree o a livello di altre cellule su cui gli estrogeni possano agire direttamente. D'altronde esistono studi sui rapporti tra ormoni sessuali e flogosi allergica<sup>45</sup>.

Per quanto le cellule muscolari lisce delle vie aeree non siano innervate dai nervi simpatici, altre cellule presenti nelle vie aeree che possono interferire con la funzione delle vie aeree sono le *goblet cells* e le ghiandole mucose. Inoltre le cellule muscolari lisce bronchiali esprimono recettori  $\beta_2$ -adrenergici, rispondono ai  $\beta$ -agonisti con aumento della produzione di cAMP e conseguente rilassamento e sono probabilmente influenzate dalle catecolamine surrenaliche. D'altro canto vi sono alterazioni dell'attività

simpatica nell' obesità che sembrano essere organo-specifiche. Le osservazioni che la funzione della midollare surrenalica è diminuita nell'obesità e che l'attività nervosa sensoriale periferica è diminuita nell' asma suggeriscono che le modificazioni dell'attività simpatica possano essere il legame tra queste due patologie.

Vi sono svariati modi in cui i geni dell'obesità potrebbero influenzare il fenotipo asmatico<sup>30,37</sup>. Per prima cosa gli studi genetici di ciascuna di queste entità patologiche hanno evidenziato vari geni candidati che sono legati o associati sia con l'obesità sia con l'asma. Secondariamente, altri geni candidati dell'obesità sono raggruppati in regioni cromosomiche legate all'asma. La loro stretta vicinanza può indicare un aumentato potenziale di ereditare i due tratti contemporaneamente. Infine i geni candidati per l'obesità possono codificare per prodotti di derivazione proteica che possono influenzare direttamente lo stato asmatico, come le citochine citate in precedenza. L'analisi genetica ha identificato vari picchi di associazione con regioni cromosomiche che sono condivise dai fenotipi dell'obesità e dell' asma: i cromosomi 2p, 5q, 6p, 7p e 12q contengono loci comuni ai due complessi fenotipici<sup>30,37</sup>. Vi sono due geni in cui è stato trovato il legame o la stretta associazione per entrambi i fenotipi asmatico e obeso. Questi singoli geni candidati includono i geni che codificano per il recettore 2 adrenergico e per il TNF-a. Il gene che codifica per il recettore 2 adrenergico è situato sul cromosoma 5q31-q32. Si pensa che polimorfismi del recettore 2 adrenergico siano associati con specifici fenotipi asmatici e con le risposte ai trattamenti. Il gene complex per il TNF-a è situato sul cromosoma 6p21,3 e anche in questo caso alcuni polimorfismi sono stati associati con l'asma.

Altri due geni candidati per l'obesità potrebbero essere rilevanti nella comparsa di asma. Si tratta del gene per il recettore dei glucocorticoidi

situato sul cromosoma 5q31-32 e del gene che codifica per IGF-1, situato sul cromosoma 12q23. Polimorfismi per il gene del recettore di glucocorticoidi sono stati associati all'obesità; nell'asma l'aumento del recettore per i glucocorticoidi è stato associato a un aumento della gravità della malattia e delle evenienze fatali. In studi su gemelli è stato notato un significativo legame della regione IGF-I con cambiamenti nella massa magra. Nelle vie aeree è stato visto che le cellule epiteliali bronchiali producono IGF-1 in seguito a un evento nocivo che stimola la proliferazione di miofibroblasti. Poiché IGF-1 agisce come mitogeno per le cellule muscolari lisce bronchiali in co-coltura con leucotriene D4, si è ipotizzato che IGF-1 potrebbe essere importante nel *remodeling* delle vie aeree caratteristico dell'asma cronica.

A dispetto delle numerose associazioni genetiche e ambientali che correlano l'asma all'obesità, è improbabile che questa correlazione sia da attribuire a uno di questi singoli fattori. Piuttosto sono le interazioni tra geni e ambiente che possono meglio spiegare la variabilità dell'espressione del fenotipo obeso-asmatico. Tra i potenziali ruoli eziologici sono particolarmente da prendere in considerazione l'attività fisica, la dieta e i fattori ambientali intrauterini<sup>46,47,48,49</sup>.

Va da sé che la relazione tra obesità e asma potrebbe semplicemente riflettere un tipo di vita sedentario adottato dall'asmatico, per cui diventa obeso. Oppure, come è stato dimostrato, la mancanza di una completa espansione polmonare con l'esercizio fisico può indurre un'aumentata responsività bronchiale. Tuttavia, non sono da escludere possibili meccanismi di interazioni tra influenza genetica e ambiente: per esempio, la mancanza di attività fisica può interagire con una predisposizione genetica all'obesità che porta allo sviluppo di asma attraverso uno dei meccanismi citati. Oppure, le stesse influenze ambientali e genetiche possono dare

origine allo sviluppo indipendente di obesità e asma. Per quanto riguarda la dieta, sembra che una dieta ricca di grassi e priva di vitamine e minerali sia la causa principale dell'obesità come pure uno dei fattori che può indurre lo sviluppo di asma. Lo stesso, tuttavia, con degli importanti distinguo, si può ipotizzare per una dieta ricca di sodio. Secondo la cosiddetta ipotesi di Barker, cioè l'ipotesi che la programmazione fetale possa influire sul successivo sviluppo di malattie croniche, si pensa che obesità e asma possano essere originate da un meccanismo adattativo del feto iponutrito. Queste malattie potrebbero essere la conseguenza di una "programmazione" in seguito a uno stimolo o a un insulto in un periodo critico fetale che sfociano in alterazioni a lungo termine nella fisiologia o nel metabolismo. La nutrizione materna potrebbe quindi giocare un ruolo importante, per quanto l'argomento sia controverso.

La disamina dei numerosi studi e revisioni della letteratura sul rapporto asma e obesità non permette conclusioni definitive. Risulta molto interessante e stimolante sul piano interpretativo dell'eventuale nesso causale tra le due patologie il fatto che sul profilo patogenetico entrambe le malattie riconoscano una base infiammatoria con alterazioni immunologiche comuni mediate dalla leptina o da altri fattori non ancora noti o come presentino una comune matrice genetica. Tuttavia, come dimostrano i vari lavori sui bambini di Tucson seguiti fin dall'anno 1980, ci sono vari tipi di fenotipi asmatici, come pure polifattoriale è l'obesità. Non si può escludere che le relazioni più strette siano tra determinati fenotipi e non tra altri. Bisogna inoltre sottolineare che spesso nei vari lavori della letteratura non si è concordi nelle definizioni e soprattutto nelle misurazioni sia dell'asma sia dell'obesità e che non è chiarito quali siano i parametri dell'obesità presi in considerazione in rapporto con l'asma. Talvolta, inoltre, la diagnosi di asma è fatta solo su base anamnestica e riferita dai

genitori, senza studi di funzionalità respiratoria e soprattutto senza test di stimolazione bronchiale aspecifica per saggiare l'iperreattività bronchiale. Anche se al momento rimane, quindi, aperta la questione se tra asma e obesità vi sia una reale connessione oppure si tratti solo di un'associazione casuale, tuttavia, la prevenzione e la tempestiva diagnosi rimangono i cardini dell'intervento per entrambe le patologie che, insieme o associate, rappresentano attualmente e in particolare per la popolazione pediatrica due evenienze invalidanti e disturbanti sulla qualità di vita.

## **Studio sperimentale**

Il progetto dello studio prevede la valutazione dei vari parametri della funzionalità respiratoria spirometrica, pletismografica prima e dopo broncodilatazione, della diffusione dei gas e dell'NO esalato di base in soggetti in soprappeso o obesi durante le modificazioni ormonali della pubertà. Lo scopo è quello di verificare se la pubertà influenza o meno i parametri respiratori dei soggetti in eccesso ponderale, se l'obesità in associazione o meno alla pubertà è un fattore di rischio per asma e se i valori della funzionalità respiratoria rilevati dipendono da altre variabili come BMI, sesso, atopia, esami ematici (assetto lipidico, glicemico, insulinemico).

### Metodo:

Dal settembre 2004 al dicembre 2006 sono stati arruolati nello studio 84 pazienti di cui 45 di sesso maschile (53.6%) e 39 di sesso femminile (46.4%) con un età media di anni 10.69 da un minimo di 5 anni ad un massimo di 18 anni. I pazienti inclusi sono tutti in eccesso ponderale: soprappeso (= 25 BMI) o obesi considerati secondo la definizione di obesità della SIEDP con BMI > 97 percentile. La media del BMI è di  $30.98 \pm 5.25$ . Da sottolineare che una parte di popolazione di obesi sono obesi in terapia dietetica studiati con un peso in calo.

Ogni paziente è stato valutato per il suo stadio puberale secondo la classificazione di Tanner. Quindi è stato nuovamente suddiviso in due categorie:

- prepuberi con stadio Tanner 1 e 2
- puberi con stadio Tanner 3, 4 e 5.

I prepuberi sono 25 soggetti (31.3%), mentre i puberi sono 55 (68.8%).

E' stata indagata per ogni paziente la presenza o meno di familiarità per obesità, cardiopatie, malattie metaboliche, diabete ed atopia/asma.

Inoltre è stata studiata l'anamnesi patologica remota e recente per asma, tosse insistente, dermatite atopica, rinocongiuntivite allergica.

Quindi è stato chiesto al paziente se pratica o meno abitualmente sport e se è già stata iniziata o meno una dieta.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievo ematico con emocromo, funzionalità tiroidea (FT3, FT4, TSH, Ac anti TPO, Ac anti TG), cortisolo e ACTH ore 8-20, assetto lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, apolipoproteina A e B), RAST, IgE. Inoltre hanno eseguito un carico orale per glucosio e insulina e la cortisoluria.

Hanno eseguito un prick test di base in cui viene studiata una possibile allergia a graminacee, composite, parietaria, alternaria, acari maggiore della polvere, pelo cane, pelo gatto, albume, tuorlo, caseina, lattalbumina, merluzzo. Quindi è stata valutata la loro funzionalità respiratoria. Hanno effettuato una spirometria con curva flusso/volume (FEV1, PEF, FEF<sub>25-75</sub>, FVC, FEV1/FVC), una pletismografia (ERV, RAW, TLC, GAW), una diffusione alveolare corretta con il valore dell'Hb più recente e la misurazione dell'NO espirato. Dopo 10 minuti dalla broncodilatazione con beta 2 agonista a breve durata d'azione per via inalatoria eseguito con distanziatore è stata ripetuta la spirometria con curva flusso/volume (FEV1, PEF, FEF<sub>25-75</sub>, FVC, FEV1/FVC), la pletismografia (ERV, RAW, TLC, GAW) e la misurazione dell'NO espirato.

## **Il Prick test**

Il Prick Test è l'esame di base nella diagnostica allergologica pediatrica per la sua elevata efficienza e accuratezza, la semplicità di esecuzione ed interpretazione, il rischio quasi nullo di effetti collaterali e la sua minima invasività.

Il Prick Test induce una reazione immediata cutanea di tipo IgE mediata, determinando la comparsa di un pomfo e di un eritema legati all'attivazione di mast-cells. Le IgE di membrana, adese a tali cellule, venute a contatto con l'allergene testato, liberano sostanze vaso-attive (istamina) favorenti la vasodilatazione e stravasamento di plasma.

Il Prick Test si esegue mettendo una goccia dell'estratto allergenico sulla faccia volare dell'avambraccio ad una distanza minima tra ciascuna goccia di almeno 3 cm, quindi si oltrepassa con apposita lancetta sterile monouso la goccia con un'inclinazione pari a 45 gradi per poi pungere la cute stessa. Successivamente si asporta la goccia, entro 60 secondi dalla esecuzione del test.

La lettura deve essere eseguita dopo 10 minuti dall'esecuzione del prick per l'istamina utilizzato come controllo positivo.

Come controllo negativo al fine di verificare che il paziente non soffra di dermografismo (reazione positiva al controllo negativo) viene utilizzato il diluente di conservazione degli estratti allergenici.

Un Prick Test è considerato positivo quando il diametro o l'area del pomfo sono rispettivamente di 3 mm e di 7 mm.

Nell'interpretazione dei risultati di Prick test è possibile usare anche una scala semiquantitativa (da 1+ a 4+) (vedi tabella 1).

Le controindicazioni all'esecuzione di tale test sono: la presenza di dermatografismo e di lesioni cutanee (eczema) nella zona di esecuzione del Prick Test, l'utilizzo di antistaminici e di cortisonici topici.

Il Prick Test si può eseguire a qualsiasi età, ma data la scarsa reattività cutanea all'istamina fino a due anni di età e la minore evidenza di reazioni cutanee nel bambino piccolo è preferibile di fronte ad un neonato-lattante con prick negativi ripetere tali test in epoca successiva.

Gli allergeni studiati nei soggetti reclutati sono graminacee, acari maggiori della polvere, paritaria, composite, olea europea, pelo del gatto e del cane, tuorlo, albume, caseina, merluzzo, lattalbumina.

Tabella 1- Lettura e interpretazione del Prick Test

Risposta	Lettura	Esiti
-	Reazione uguale al controllo negativo	Negativo
+	Reazione da meno di $\frac{1}{2}$ fino a $\frac{1}{4}$ rispetto a quella indotta dall'istamina cloridrato	Negativo
++	Reazione minore rispetto a quella indotta dall'istamina cloridrato	Positivo
+++	Reazione da meno del doppio fino a una uguale a quella indotta dall'istamina cloridrato	Positivo
++++	Reazione doppia o superiore al doppio di quella indotta dall'istamina cloridrato	Positivo

## **Le prove di funzionalità respiratorie**

La *spirometria* costituisce la modalità più semplice e più utilizzata nella pratica clinica per lo studio della funzionalità respiratoria. Tale indagine richiede una collaborazione attiva ed è eseguibile correttamente solo da bambini al di sopra dei 5 anni di età. La spirometria non conduce ad una diagnosi specifica, ma permette di collocare la condizione respiratoria del paziente entro una delle grandi categorie fisiopatologiche: ostruzione al flusso lungo le vie aeree e restrizione dei volumi polmonari. Un esempio tipico di malattia ostruttiva nel bambino è rappresentato appunto dall'asma bronchiale. Gli indici spirometrici più significativi per la valutazione di soggetti asmatici sono quelli ottenuti durante una manovra di espirazione forzata della durata di almeno 3 secondi, tuttavia le caratteristiche della componente inspiratoria della curva flusso-volume possono a volte fornire informazioni determinanti per la diagnosi differenziale. Vanno ottenuti almeno tre test in cui il valore di capacità vitale forzata mostrato sia contenuto entro un range di variabilità inferiore al 10%. La capacità vitale forzata (CVF) esprime la massima quantità di aria mobilizzabile con un'espirazione forzata. Solitamente questo parametro risulta normale nei soggetti asmatici, a meno di un'ostruzione bronchiale molto grave. Il volume espiratorio massimo a 1 secondo (FEV1 o VEMS) è un indice sensibile e riproducibile dello stato di pervietà globale delle vie aeree e risulta di grande utilità nella valutazione del paziente asmatico. Il flusso massimo medio espiratorio (FEF<sub>25-75</sub> o MMEF) è un parametro molto sensibile di ostruzione delle vie aeree periferiche e può risultare alterato anche in presenza di un FEV1 normale. Altro parametro fondamentale per differenziare una patologia ostruttiva o restrittiva è l'indice di Tiffenau dato dal rapporto tra FEV1 e FVC, i cui valori normali nel bambino sono

superiori a 85. Una riduzione di questo indice è significativo per patologia ostruttiva. Il picco di flusso espiratorio (PEF) è un indice dipendente dallo sforzo impiegato nell'eseguire la manovra, è discretamente riproducibile ed esprime lo stato di pervietà delle vie aeree più grandi.

La dimostrazione della reversibilità dell'ostruzione bronchiale riscontrata dopo una spirometria di base è un metodo di notevole significato clinico e diagnostico. L'esame di reversibilità viene eseguito tramite l'uso di broncodilatatore a breve durata d'azione (salbutamolo) per via inalatoria con distanziatore (2 puff = 200 µg). Un aumento del FEV1 uguale o superiore al 12% del valore basale, a distanza di 5-10 minuti dall'inalazione di un agente beta-2-agonista, è infatti classicamente considerato significativo per asma. Questo tipo di risposta è semplice da ottenere in pazienti asmatici con broncoostruzione in atto, ma è difficilmente evidenziabile in bambini con asma episodico i quali generalmente presentano test di funzionalità respiratoria normali nei periodi asintomatici. Una reversibilità non completa è riscontrabile in alcuni asmatici con ostruzione bronchiale cronica, verosimilmente a causa delle alterazioni strutturali indotte nelle vie aeree dal processo infiammatorio sottostante. In questi pazienti un breve ciclo di terapia steroidea sistemica, di solito, permette il miglioramento del quadro respiratorio funzionale e ripristina la capacità di risposta al broncodilatatore, tramite misurazione del FEV1 e FVC in condizioni di base, dopo broncodilatazione e dopo broncprovocazione (es. test alla metacolina e test da sforzo).

La *pletismografia* rappresenta un metodo rapido, accurato e non invasivo per misurare i volumi di gas non scambiati con l'ambiente esterno durante un normale atto respiratorio (**VR**) e le resistenze delle vie aeree (**Raw**).

La pletismografia sfrutta la **legge di Boyle** che afferma che, in un sistema chiuso, in condizioni isoterme, pressione e volume di un gas variano in maniera inversamente proporzionale, cosicché, conoscendo all'inizio della registrazione i valori di P e V del gas all'interno della cabina, e la P del gas a livello della bocca (questa riflette la P a livello delle vie aeree), è possibile ottenere il valore del volume di gas all'interno delle vie aeree.

A inizio prova si esegue la **calibrazione** della cabina che viene chiusa ermeticamente, mentre il paziente resta all'esterno. Lo strumento provvede automaticamente a pompare volumi d'aria fissi (50 ml) all'interno e all'esterno della cabina. Si ottengono in questo modo i valori di P a livello del boccaglio (quindi della bocca), di P e V di gas all'interno della cabina, il V di gas spostato, monitorizzando sempre la temperatura.

Le procedure di registrazione dei valori di  $V_{tg}$  e  $R_{aw}$  sono due:

- **Panting**: consiste nel far eseguire atti respiratori ad una frequenza compresa tra i 60 e i 180 prima con valvola aperta (si determinano le  $R_{aw}$ ), poi contro una valvola chiusa (si determina il  $V_{tg}$ ). Ha il vantaggio di essere precisa, ma richiede una buona collaborazione da parte del paziente.
- **Resting**: la frequenza respiratoria è tra 18-24, non richiede quindi importante collaborazione, ma il valore registrato, risultando dalla media degli atti respiratori, è meno preciso rispetto al metodo panting.

Una volta calibrato lo strumento e scelta la procedura, si invita il paziente, all'interno della cabina chiusa ermeticamente, ad eseguire atti respiratori tranquilli attraverso un boccaglio con filtro, quindi, seguendo un segnale del computer, inizierà la registrazione delle  $R_{aw}$ , poi, con la chiusura dello shutter, della Capacità Funzionale Residua o **FRC** (Volume di gas che rimane nei polmoni alla fine di una respirazione a volume corrente). A

questo punto si richiede al bambino un'inspirazione massimale seguita da un'espiazione massimale fino al VR.

Il VR è calcolabile solo indirettamente(FRC- ERV oppure TLC-VC).

Il controllo della funzionalità respiratoria mediante le varianti spirometriche, come FEV1, FEF 25-75, Capacità vitale e PEF, è molto importante nella valutazione del paziente asmatico sia per il follow-up che per il trattamento della malattia. Inoltre una diminuzione del rapporto tra FEV1 e VC è indicativa, in genere, di una limitazione al flusso aereo, e permette di distinguere patterns di tipo ostruttivo da patterns di tipo restrittivo, ma non è indicativa della precisa sede dell'ostruzione, in particolare se sono interessate le piccole vie.L'interessamento ostruttivo di queste, anche in presenza di FEV1 e VC normali, si traduce come un aumento del valore del VR. Le *Resistenze delle vie aeree (Raw)* sono rappresentate dalle resistenze opposte al flusso aereo dalle vie aeree,dalla forza di retrazione elastica dei polmoni e della parete toracica. La maggior parte è localizzata a livello delle prime vie aeree sino ai bronchi di media grandezza . I fattori determinanti sono il moto del flusso aereo (Raw aumentano in caso di flusso turbolento), il volume polmonare (Raw in espirazione maggiori delle Raw in inspirazione, e dal diametro delle vie aeree (le Raw sono inversamente proporzionali alla 4 potenza del raggio).

La Compliance (Gaw) polmonare, infine, esprime l'elasticità del polmone, ossia la sua capacità di lasciarsi distendere, e viene definita come la variazione di volume ottenuta con l'applicazione di un gradiente di pressione( $C= DV/DPaw$ ). Le Gaw identificano lo stato di distensione del polmone: sarà normale in uno stato di normodistensione (FRC normale), ridotta in caso sia di condizione ostruttiva(FRC aumentata) sia di

condizione restrittiva (FRC diminuita): in entrambi i casi sono necessarie P elevate per determinare un piccolo aumento di volume.

*La diffusione dei gas non è altro che la capacità di diffusione per il monossido di carbonio ( $DL_{CO}$ ) e può essere misurata durante un singolo respiro ( $DL_{COSB}$ ). Il paziente inspira una piccola concentrazione nota di monossido di carbonio (CO), trattiene il respiro per 10 s e poi espira. Un campione di gas alveolare (cioè di fine espirazione) viene analizzato per il CO e se ne calcola la quantità assorbita durante il respiro, esprimendola come ml/min/mm Hg. Una  $DL_{CO}$  bassa riflette, forse, gli alterati rapporti ventilazione/perfusione (/) dei polmoni malati, piuttosto che un ispessimento fisico della membrana alveolocapillare. Comunque, questo test si basa sull'avidità dell'Hb per il CO e pertanto è influenzato dal volume di sangue e dalla quantità di Hb desaturata che i polmoni contengono al momento del test. La  $DL_{CO}$  è bassa nei processi che distruggono le membrane alveolocapillari (p. es., l'enfisema e i processi infiammatori interstiziali o fibrotici) e nell'anemia grave, in cui vi è meno Hb disponibile a legare il CO inalato. La  $DL_{CO}$  risulta bassa per artefatto se l'Hb del paziente è già occupata dal CO, p. es., se questi ha fumato durante le ore precedenti il test. La  $DL_{CO}$  aumenta con la policitemia e con l'aumento del flusso sanguigno polmonare, come può verificarsi nelle fasi precoci dello scompenso cardiaco.*

Al momento sta assumendo sempre più importanza una nuova indagine strumentale per il follow-up dell'asma caratterizzata dalla misurazione indiretta di *ossido nitrico (NO)*. Infatti la misurazione della concentrazione di NO esalato viene utilizzata come marker indiretto per il monitoraggio

dell'infiammazione bronchiale e come indicatore di attività della malattia. Tra i vantaggi di questa metodica ci sono la semplicità di esecuzione e la non invasività. Al paziente viene chiesto di eseguire attraverso un tubo una inspirazione profonda e veloce e successivamente di espirare a flusso costante per almeno 6-10 secondi e di ripetere lo stesso atto almeno 3 volte. Quindi è un'indagine che può essere eseguita anche da bambini di età inferiore ai 6 anni. Nei soggetti con asma, con bronpneumopatia cronico ostruttiva, con bronchiectasie il valore di NO esalato è decisamente superiore ai valori range del soggetto normale (12-18 pbm). Mentre i valori di NO sono più bassi rispetto a quelli normali nei soggetti con mucoviscidosi e discinesia ciliare in cui l'epitelio bronchiale viene danneggiato. Nei pazienti pediatrici al momento viene utilizzato come marker di attività della malattia asmatica, come follow up dell'asma e dell'efficacia al trattamento antiinfiammatorio corticosteroidico dell'asma.

## **Elaborazione dei dati e risultati**

E' stato impostato un programma di raccolta dei dati informatizzata in cui sono stati inseriti tutti i dati relativi a ciascun paziente studiato. Quindi i dati informatizzati sono stati analizzati tramite il programma statistico SPSS.

Il 20% dei pazienti studiati presenta un prick test positivo per almeno un allergene. Il prick test positivo è solo correlato alla familiarità atopica positiva ( $p = 0.008$ ), non è invece correlato al BMI, alla pubertà, all'età al sesso e ai valori spirometrici e pletismografici.

Il BMI è correlato allo stadio puberale: è più alto nei soggetti puberi rispetto ai prepuberi, ma non è correlato all'età ( $p = 0.001$ ). Questo può essere spiegato facilmente con lo sbalzo ormonale presente in questo periodo della vita.

Non c'è correlazione del BMI con la sintomatologia atopica di tosse secca insistente, asma e rinocongiuntivite allergica.

Per quanto riguarda il BMI ed i valori spirometrici nei loro valori assoluti dalle analisi si evince che il FEV1 ha un rapporto inversamente proporzionale al BMI ( $p = 0.001$ ) a parità di peso, altezza, sesso, età e prick test, come per l'FVC ( $p = 0.006$ ), mentre non vi è correlazione significativa tra BMI e FEF50, FEF25-75. Si può però, notare che valutando i valori in percentuale del FEF 50% e del FEF 25-75%, questi sono più bassi rispetto ai soggetti normali (= 80%) nel 30% dei soggetti studiati.

Nella pletismografia, invece il BMI ha una correlazione inversamente proporzionale all'ERV ( $p = 0.005$ ), e alla FRC ( $p = 0.015$ ), mentre non si osserva rapporto significativo tra BMI e TLC, RV, RV/TLC.

Nella diffusione dei gas non si evidenzia correlazione statisticamente significativa tra BMI e DLCO, DLCO/VA, DVA, ma i loro valori in

percentuale mostrano una riduzione rispetto ai valori di normalità (= 80%) nel 50% dei soggetti reclutati per il DLCO e nel 64% per il DVA.

L'NO esalato non presenta correlazione con il BMI.

Dopo il test di broncodilatazione 10 soggetti obesi (12.5%) presentano una risposta positiva del FEV1 con miglioramento almeno del 10%.

L'ostruzione bronchiale rilevata non è correlata con il prick test, con la familiarità per atopia, con l'anamnesi patologica remota per asma, per rinocongiuntivite allergica e per tosse, né vi è un'associazione con la pratica o meno di uno sport. Il test con il broncodilatatore non determina altri cambiamenti rilevanti negli altri parametri respiratori studiati.

I valori assoluti e in percentuale delle prove di funzionalità respiratoria sia prima sia dopo broncodilatazione non presentano modificazioni significative in fase prepubere ed in fase pubere. Inoltre analizzando gli esami ematici di questi soggetti (colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, insulina, glicemia, fibrinogeno, HbA1c) non è stata identificata alcuna correlazione con il BMI, l'età, lo stadio puberale e con tutti i parametri respiratori misurati.

## Conclusioni

Venendo a mancare il gruppo di controllo i dati ottenuti sono meno specifici, meno precisi di altri lavori scientifici pubblicati, comunque la numerosa casistica ottenuta può in parte sopperire a questo deficit rilevato. Il 12.5 % dei soggetti studiati presenta una reversibilità al test di broncodilatazione cioè presenta una iperreattività bronchiale evidente oggettivamente con prove spirometriche prima e dopo broncodilatazione senza avere una sintomatologia asmatica o simile (tosse secca insistente, dispnea da sforzo, wheezing ripetuto, dolore toracico) di accompagnamento riferibile. Non c'è differenza per età, per sesso, né per lo stadio puberale. Inoltre non c'è correlazione significativa nemmeno con il prick test positivo né con la familiarità per atopia, ma soprattutto non si mostra alcun rapporto con il BMI. Tutti i parametri respiratori misurati non presentano differenze significative in fase prepubere ed in fase pubere. Durante lo sviluppo puberale infatti non ci sono alterazioni particolari dei valori spirometrici, pletismografici e della diffusione dei gas rispetto a quelli eseguiti nello stadio prepubere indipendentemente dal sesso e dall'età. Quindi non viene avvalorato lo studio di Varraso<sup>54</sup> in cui la severità dell'asma aumenta con il BMI solo nelle femmine e questa correlazione è più evidente nelle femmine con menarca precoce. Perciò i fattori che condizionano la gravità dell'asma non sono sesso-dipendenti, né ormoni-dipendenti. Inoltre non vi sono correlazioni di rilievo statistico durante la fase prepubere e lo sviluppo puberale tra i valori degli esami ematici riguardanti l'assetto lipidico dei soggetti obesi e i valori della funzionalità respiratoria eseguita. Di conseguenza l'obesità, utilizzando come parametro fondamentale il BMI correlata allo sviluppo puberale non è associata ad un aumentato rischio di asma<sup>55</sup>. Quindi questo studio sembra avvalorare il

lavoro di Blandom in cui asma e obesità sono un rapporto puramente casuale considerando che sono patologie comuni in continuo aumento nella nostra realtà. Dispnea e wheezing negli obesi è causato da mancanza di allenamento fisico, aumento dello sforzo respiratorio per ostruzione toracica supplementare da aumento del tessuto adiposo e diminuzione delle dimensioni delle vie aeree a causa della costrizione della gabbia toracica. Inoltre l'obesità comporta un aumentato rischio di reflusso gastroesofageo e conseguente asma.

Si può proporre la teoria di Platts per spiegare che l'obesità è un fattore comune di rischio per asma in quanto una qualità di vita sedentaria può essere responsabile di un aumento dell'obesità che comporta un tempo maggiore speso in luoghi chiusi con una maggiore esposizione agli allergeni domestici.

Un altro dato importante che il BMI è correlato in modo inverso al FEV1 e al FVC: più è alto il BMI ( $> 30$ ) più è basso il FEV1 e l'FVC, ma il loro rapporto rimane invariato inquadrando la patologia respiratoria di questi pazienti nell'ambito delle forme prevalentemente restrittive e non ostruttive (asma).

Come negli studi sugli obesi adulti si osserva una riduzione del Volume di Riserva Espiratorio (ERV) e della Capacità Funzionale Residua (FRC) in modo inversamente proporzionale al BMI, ma a differenza della popolazione adulta non è presente una riduzione della Capacità Polmonare Totale (TLC) e della Capacità Vitale (CV). La riduzione di ERV è dovuta all'innalzamento del diaframma conseguente all'accumolo intraddominale di tessuto adiposo ed è direttamente correlata con l'ipossiemia, per ostruzione dei bronchioli fino all'ipoventilazione delle zone basali. Si altera quindi il rapporto ventilazione/per fusione con presenza nelle regioni basali di zone per fuse ma non ventilate con effetto shunt. Nell'obesità più grave

già durante la ventilazione a riposo vi sono bronchioli collassati: la posizione supina aggrava ancor più l'ipoventilazione per pressione del tessuto adiposo sul diaframma.

E' importante segnalare il dato che la metà dei soggetti studiati presenta una riduzione della DLCO e ben il 64% un calo al di sotto dei limiti di norma della DVA: la riduzione della diffusione dei gas può suggerire una modificazione strutturale nell'interstizio polmonare dovuto al deposito di tessuto adiposo e/o riduzione dell'area di superficie alveolare.

L'obesità, infatti, può determinare varie alterazioni funzionali che complicano l'ostruzione anatomica e portano ad un diminuito scambio gassoso. Vi può essere una diminuzione delle escursioni diaframmatiche e della gabbia toracica secondarie ai depositi di adipe su torace e addome che determinano una diminuita compliance del torace e un aumentato lavoro respiratorio con conseguente maggiore richiesta di ossigeno. Ciò comporta la comparsa di tachipnea che a sua volta determina volume corrente con ipoventilazione alveolare. Questi dati non sono comunque dipendenti da altri parametri come età, sesso, fase puberale o meno, assetto lipidico, insulinemico e glicemico ematico. Sembra appunto che la causa di questa riduzione della diffusione dei gas sia di tipo meccanico e anatomico per depositi aumentati di adipe a livello della gabbia toracica e del polmone con modificazioni dell'interstizio bronchiale.

Sarebbe interessante verificare la reversibilità di questi parametri dopo la riduzione del peso in questi pazienti, dal momento che nei pochi lavori effettuati sugli adulti obesi riguardanti i valori respiratorie ed il calo di peso si mostra che la dieta è in grado di migliorare i volumi polmonari, la diffusione dei gas e la perfusione ventilatoria<sup>56-57</sup>.

Bisogna segnalare ancora che non ci sono altri lavori in cui vengano posti in associazione i parametri della funzionalità respiratoria e gli esami

ematici biochimici dei soggetti obesi in età evolutiva per cui al momento i dati ottenuti sono solo parziali e necessitano di altre verifiche per diventare delle certezze definitive. Probabilmente dovranno essere ricercati valori ematici ancora più specifici per il soggetto con eccesso ponderale per poter poi ottenere delle correlazioni più significative con la valutazione respiratoria del paziente stesso.

In conclusione il paziente obeso o in soprappeso presenta delle modificazioni importanti dei parametri misurati spirometrici (FEV1, FVC), pletismografici (ERV) e della diffusione dei gas (DLCO, DVA) non correlati allo stadio puberale del soggetto studiato, ma la mancanza di un gruppo di controllo sano non permette di raggiungere un'attestazione certa dei dati. Quindi sarà necessario il reclutamento di soggetti con BMI normale e nelle varie fasi puberali per poter ottenere le conclusioni definitive a questo progetto.

## Bibliografia

1. Iughetti L, Bernasconi S. "L'obesità in età evolutiva" McGraw-Hill Companies, giugno 2005.
2. Deane S, Thomson A. "Obesity and the pulmonologist". Arch Dis Child 2006;91:188-91.
3. Cole TJ. Assessment: national and international reference standards. In Obesity in childhood and adolescence. Eds. Chenc and Diets WH, Nestlè Nutrition Workshop Series. Pediatric Program n.49. Nestec Ltd, Vevey/Lippincot William & Wilkins, Philadelphia, 2002, 1-21.
4. Florey C du V. "The use and interpretation of ponderal index and other weight/height ratios in epidemiological studies" J Chron Dis 1970; 23: 93-103.
5. Siervogel RM, Roche AF, Shumei G, Mukheriee D, Cameron Chumlea W. "Patterns of change in weight/stature from 2 to 18 years: findings from long term serial data for children in the Fels Longitudinal growth study". Int J Obes 1991; 15: 479-485.
6. Diets WH, Bellizzi MC. "Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children" Am J Clin Nutr 1999; 70: 123S-125S.
7. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. "Establishing a standard definition for child overweight and obesity world-wide: international survey". BMJ 2000; 320: 1240-1243.
8. De Simone M, Rosato T, Farello G. "A 30-year history of overweight children in L'Aquila (Italy): life time overweight and morbidity". IX Congress of Auxology, Torino. Acta Med. Auxologica, 2000; 32, 1:55.

9. Jonides L, Bushbacher V, Barlow SE. "Management of child and adolescent obesity: psychological, emotional, and behavioral assessment". *Pediatrics* 2002; 110: 215-221.
10. Deane S, Thomson A. "Obesity and the pulmonologist". *Arch Dis Child* 2006;91:188-91.
11. Chiarelli F., Capanna R. L'obesità in età pediatrica. *Medico e Bambino* 2005;24(8):513-25.
12. Steven E, Weinberger, Drazen. Disturbi della funzione ventilatoria. *Harrison. Principi di Medicina Interna XV ediz*; 250(2):1685-93.
13. Li AM, Chan D, Wong E, Yin J, Nelson EAS, Fok TF. "The effects of obesity on pulmonary function". *Arch Dis Child* 2003;88:361-63.
14. Redline S, Tishler PV, Schluchter M et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Association with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1527-32.
15. Wing YK, Hui SH, Pak WM et al. A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children. *Arch Dis Child* 2003; 88:1043-47.
16. Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, et al. Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:659-64.
17. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis? *J Asthma* 2004;41(4):403-10.
18. Panizon F. Allergia e asma. Asma, obesità, attività fisica e dieta. *Medico e Bambino* 2005;24 suppl al n°10:7.
19. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91(4):334-39

20. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 2005 Sep;118(9):948-56 .
21. Yee BJ, Cheung J, Phipps P et al. Treatment of obesity hypoventilation syndrome and serum leptin. *Respiration* 2005 Sep20;[Epub ahead of print]
22. Riley MR, Bass NM, Rosenthal P et al. Underdiagnosis of pediatric obesity and underscreening for fatty liver disease and metabolic syndrome by pediatricians and pediatric subspecialists. *J Pediatr* 2005;147(6):839-42.
23. V. Blandom et al. "Quality of life in pediatric patients with asthma with or without obesity: a pilot study". *Allergol immunopathol* 2004;32:259-264.
24. Platts Mills TAE et al. "Determinants of clinical allergic disease: the relevance of indoor allergens to the increase in asthma" *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: S128-133.
25. Tanner JM, Whitehouse RH. "Clinical longitudinal standards from birth to maturity for height, weight, velocity and stages of puberty" *Arch Dis Child* 1976; 51: 170-179.
26. Inselma LS, Milanese A, Deirloo A. "Effect of obesity on pulmonary function in children". *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 130-138.
27. Parzková J, Hills A. "Childhood obesity. Prevention and treatment" CRC Press LLC, Boca Raton (Florida), 2001, 126-128.
28. Chinn S, Jarvis D, Burney P. "the relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS" *Thorax* 2002; 57: 1028-1033.
29. Von Mutius E et al. "Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III" *Thorax* 2001; 56: 835-8.

30. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. "Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the childhood Asthma Management program (CAMP)" *Thorax* 2003; 58: 1036-1041.
31. Von Kries R, Herman M, Grunert VP, Von Mutius E. „Is obesity a risk factor for childhood asthma?“ *Allergy* 2001; 56: 318-322.
32. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. „Tucson children’s respiratory study: 1980 to present“ *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-675.
33. V. Blandom et al. “Quality of life in pediatric patients with asthma with or without obesity: a pilot study”. *Allergol immunopathol* 2004;32:259-264.
34. S Guerra. “Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty”. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:pp 78-85
35. Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, Brich SM, Morrow AL. “Asthma and obesity in adolescents: is there an association?” *J Asthma* 2001; 38: 509-515.
36. Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. “Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK”. *Thorax* 2001; 56: 133-137.
37. Weiss ST, Shore S. “Obesity and asthma: directions for research. NHLBI Workshop”. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 963-968.
38. Bergen HT, Cherlet TC, Manuel P, Scott JE. «Identification of leptin receptors in lung and isolated fetal type II cells». *Am J Resp Cell Mol Biol* 2002; 27:71-77
39. Tsuchiya T, Shimizu H, Horie T, Mori M. „Expression of leptin receptor in lungs: leptin as a growth factor“ *Eur J Pharmacol* 1999;

- 365: 273-279.
40. Ford ES. "Asthma, body mass index, and C-reactive protein among US adults" *J Asthma* 2003;40: 733-739.
  41. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N. "Leptin. Does it have any role in childhood asthma?" *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 254-259.
  42. Cooper C, Kuh D, Wadsworth M, Barker D. "Childhood growth and age at menarche". *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 814-817.
  43. Beckett WS, Jacobs DR, Jr Yu X. "Asthma is associated with weight in females but not in males, independent of physical activity" *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2045-2050.
  44. Hamano N, Terada N, Maesako K, Honki G, Ito T, Yamashita T, Konno A. "Effect of female hormones on the production of IL-4 and IL-13 from peripheral mononuclear cells" *Acta Otolaryngol* 1998; 537: 27-31.
  45. Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, Waterer GW. "The impact of estrogen and progesterone in asthma". *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 284-291.
  46. F D Gillinad et al. "Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children". *American J epidemiol* 2003;158:406-415.
  47. J A Castro-rodriguez Gillinad et al. "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
  48. Xu B, Pekkanen J, Laitinen J, Jarvelin MR. "Body build from birth to adulthood and risk of asthma" *Eur J Publ Health* 2002; 12: 166-170.
  49. Warner JA, Jones CA, Jones AC, Warner JO. Prenatal origins of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S493-S496.

50. Figueroa-Colon R, von Almen K, Franklin F, Shuftan C, Suskind R. "Comparison of two hypocaloric diets in obese children" *Am J Dis Child* 1993; 147: 160-166.
51. Figueroa-Colon R, Franklin F, Lee J, Aldridge R, Alexander L. "Prevalence of obesity with increased blood pressure in elementary school aged children" *South Med J* 1997; 90: 806-813.
52. Reeder BA, Angel A, Ledax M, Rabkin SW. "Obesity and its relation to cardiovascular risk factors in Canadian adults. Canadian Heart Health Surveys Research Group" *CMAJ* 1992; 146:2009-2019.
53. Alexander JK. "Obesity and coronary heart disease". *Am J Med Sci* 2001; 321: 215-224
54. R Varraso et al. "Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women". *American J Resp Crit Care Med* 2004;171:334-339
55. To T et al. "Is obesity associated with asthma in young children?". *J pediatr* 2004;144: 162-8.
56. Carey IM et al. "The effects of adiposity and weight change on forced expiratory volume decline in a longitudinal study of adults". *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 979-85
57. Camargo CA et al. "Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women" *Arch Intern Med* 1999; 159: 2582-8

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.