



# Il link asma-obesità: aspetti patogenetici, clinico-funzionali e diagnostico-terapeutici

a cura della Commissione

Asma della SIAIP

Amelia Licari<sup>1</sup>

Maddalena Leone<sup>2</sup>

Sara Bozzetto<sup>3</sup>

Iolanda Chinellato<sup>4</sup>

Maria Elisa Di Cicco<sup>5</sup>

Carlo Capristo<sup>6</sup>

Valentina De Vittori<sup>7</sup>

Nadia Severini<sup>8</sup>

Maria Angela Tosca<sup>9</sup>

(coordinatore)

<sup>1</sup> Immuno-Allergologia Pediatrica e Malattie dell'Apparato Respiratorio S.C. Pediatria, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>2</sup> Allergologia Pediatrica, Ospedale Niguarda, Milano; <sup>3</sup> UOSD di Pneumologia Pediatrica, Università degli Studi Padova; <sup>4</sup> S.C. Pediatra, P.O.C. SS. Annunziata, Taranto; <sup>5</sup> Allergologia Pediatrica, UO. Pediatria 1, Azienda Ospedaliero Universitaria, Pisa; <sup>6</sup> Clinica Pediatrica, Il Università degli Studi di Napoli; <sup>7</sup> Servizio di Immunologia ed Allergologia Pediatrica, Policlinico Umberto 1, Università Sapienza, Roma; <sup>8</sup> U.O. Pediatra, Università "Magna Graecia", Catanzaro; <sup>9</sup> UOSD Allergologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ist. G. Gaslini, Genova

**Parole chiave:** asma, obesità, infiammazione, controllo dell'asma

## Corrispondenza

Maria Angela Tosca  
UOSD Allergologia  
Dipartimento di Scienze Pediatriche  
Ist. G. Gaslini, Genova  
E-mail: mariangelatosca@gaslini.org

## Abstract

L'asma e l'obesità sono considerate un problema primario di salute pubblica dell'età infantile, che sta assumendo proporzioni globalmente "epidemiche". Diversi studi epidemiologici hanno chiaramente evidenziato la presenza di un'associazione tra le due patologie. Tale complessa interazione patogenetica vede coinvolti fattori genetici, di sviluppo, di funzione polmonare, immunologici e comportamentali; alcuni di essi sono ad oggi ancora poco studiati e conosciuti. Per tale motivo, non è possibile identificare un meccanismo prevalente sugli altri che sia alla base della relazione causale tra le due patologie. Il crescente interesse scientifico nei confronti dell'associazione tra asma e obesità ha contribuito a delineare diversi fenotipi di patologia presenti nelle varie epoche della vita. La caratterizzazione clinica dei soggetti asmatici obesi è presupposto fondamentale per identificare terapie mirate a raggiungere il controllo dell'asma e contemporaneamente a ridurre il peso del soggetto prevenendo le complicanze legate all'obesità.

## Introduzione

L'asma e l'obesità sono attualmente considerate malattie croniche complesse, la cui patogenesi multifattoriale è legata sia alle interazioni tra fattori genetici e ambientali che alle abitudini di vita e alimentari, in particolare per l'età pediatrica. Attualmente entrambe le patologie sono considerate un problema primario di salute pubblica dell'età infantile, che sta assumendo proporzioni "epidemiche" <sup>1</sup>. Si stima che globalmente negli Stati Uniti circa 7 milioni di bambini siano affetti da asma bronchiale, ma la reale prevalenza dell'asma in età pediatrica può variare in modo significativo tra regioni e paesi diversi dal 5% al 20% <sup>2</sup>. L'aumento della prevalenza dell'asma è andato di pari passo con quello dell'obesità, che nei Paesi occidentali, è in continuo aumento e varia tra il 4% e il 14% nella fascia d'età scolare <sup>3</sup>. Diversi studi epidemiologici hanno chiaramente evidenziato la presenza di un'associazione tra obesità e asma sia nell'età adulta che in quella pediatrica; in particolare, è stata recentemente riportata una consistente aumentata prevalenza di sintomi asmatici in relazione al sovrappeso per l'età pediatrica. In particolare, l'instaurarsi di un eccesso ponderale spesso precede l'insorgenza di sintomi asmatici <sup>4</sup>. I risultati di una recente meta-analisi dimostrano che i bambini obesi hanno un rischio aumentato del doppio di sviluppare asma rispetto ai bambini normopeso; tale dato suggerisce che l'obesità può essere considerata un fattore di rischio indipendente per asma <sup>4</sup>. Inoltre, numerosi studi clinici confermano che l'asma associato ad obesità rappresenta un fenotipo a sé stante, associato a ridotta risposta terapeutica e scarso controllo della patologia <sup>5</sup>. Ad oggi, i meccanismi alla base di queste osservazioni epidemiologiche e cliniche sono ancora in parte sconosciuti e tale

gap rappresenta il principale ostacolo per lo sviluppo di approcci terapeutici mirati efficaci.

## Aspetti patogenetici del link asma-obesità

I meccanismi patogenetici che sottendono l'associazione tra asma e obesità sono molteplici, complessi e in parte ancora non conosciuti. Per tale motivo, non è possibile valutare separatamente l'effetto dei vari fattori genetici, fisiopatologici e ambientali coinvolti nell'associazione tra asma e obesità o identificare un meccanismo prevalente sugli altri che sia alla base della relazione causale tra le due patologie (Tab. I). Tuttavia è noto che alcuni periodi critici dello sviluppo (sia pre- che post-natale) sono particolarmente vulnerabili all'esposizione a diversi stimoli e possono essere determinanti nell'aumentato rischio di insorgenza di tali patologie.

### Fattori genetici

Studi di *linkage* hanno individuato la possibile esistenza di determinanti genetici comuni all'asma e all'obesità. I più importanti geni candidati sono quelli che codificano per il recettore dei  $\beta$ 2-adrenergici e per il TNF- $\alpha$  <sup>6</sup>. Il gene codificante per il recettore dei  $\beta$ 2-adrenergici si trova sul cromosoma 5q31-q32; alcuni polimorfismi di questo gene (Gln27<sup>®</sup>Glu, Agr16<sup>®</sup>Gly) sono stati associati con specifici fenotipi di asma (con elevate IgE e con sintomi prevalentemente notturni) e di risposta alla terapia antiasmatica. Essendo le catecolamine coinvolte nella regolazione del meccanismo del consumo ener-

getico, non stupisce che gli stessi polimorfismi genetici, riscontrati nell'asma, siano stati correlati anche all'obesità. In particolare, il polimorfismo Gln27<sup>®</sup>Glu del recettore dei  $\beta$ 2-adrenergici è stato significativamente associato allo sviluppo di obesità, soprattutto nei soggetti adulti maschi con stile di vita sedentario <sup>6</sup>. Altri due geni attualmente candidati per l'obesità potrebbero giocare un ruolo anche nel determinismo dell'asma: il gene per il recettore dei glucocorticoidi e il gene codificante per l'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Considerato il ruolo terapeutico prominente degli steroidi nell'asma e che l'aumento del numero dei recettori per i glucocorticoidi è stato correlato con una maggiore gravità e fatalità dell'asma stesso, il gene che codifica per il recettore dei glucocorticoidi è stato recentemente proposto anche come gene candidato per l'asma e per lo sviluppo di una sua eventuale terapia genica <sup>6</sup>. Per quanto riguarda l'IGF-1, ne è stata dimostrata un'aumentata produzione da parte delle cellule epiteliali bronchiali danneggiate o infiammate; IGF-1, comportandosi come un agente mitogeno, contribuirebbe a stimolare la proliferazione dei miofibroblasti bronchiali, giocando un ruolo fondamentale nel complesso processo di rimodellamento cronico delle vie aeree caratteristico dell'asma <sup>6</sup>.

### Comportamenti alimentari e stili di vita

È dimostrato che l'alimentazione e lo stato di nutrizione sono in grado di influenzare l'omeostasi immunologica e di aumentare il rischio di sviluppare patologie allergiche e metaboliche, attraverso un meccanismo complesso che coinvolge nutrienti e loro metaboliti, microbiota intestinale e sistema immunitario <sup>7</sup>. L'allattamento materno esercita una funzione protettiva sul

**Tabella I.** Meccanismi patogenetici dell'obesità correlati allo sviluppo di asma.

<b>Effetti meccanici e fisiologici</b>	Funzione polmonare	Restrizione o ↓ CFR e ↓ VRE Mismatch tra ventilazione e perfusione
	Vie aeree	Iperreattività bronchiale Perdita del riflesso dell'inalazione profonda Ridotto FeNO (alcuni fenotipi)
<b>Effetti metabolici e immunitari</b>	Sistema immunitario	↓ Eosinofili, ↑ neutrofili nelle vie aeree Infiammazione Th <sub>1</sub> > Th <sub>2</sub> ↑ Risposta infiammatoria/ossidativa in risposta ad elevati livelli di leptina
	Metabolismo	↑ Concentrazione di leptina ↑ Stress ossidativo in relazione al livello sierico di leptina Ruolo non chiaro dell'adiponectina

futuro rischio di asma e obesità, anche se i dati in letteratura sono contrastanti relativamente alla durata di tale effetto protettivo, a causa delle numerose variabili che possono intervenire durante la crescita (background genetico, infezioni, esposizione ad allergeni, stile di vita, ecc.). Per quanto riguarda, invece, le epoche post-natali, i risultati di alcuni studi prospettici suggeriscono che l'incremento di peso nella finestra temporale dell'età prescolare aumenterebbe il rischio di futuro sviluppo di asma <sup>8</sup>.

Un adeguato apporto nella dieta di vitamine (A, C, D, E, beta-carotene), minerali (zinco, magnesio), flavonoidi, piridossina e altri nutrienti (acidi grassi polinsaturi come omega-3 e omega-6) determinerebbe un'azione di tipo antiossidante protettiva nei confronti dell'asma e garantirebbe un normale sviluppo polmonare durante la crescita; allo stesso modo, il consumo di cibi "veloci" (*fast food*), ricchi di elementi fritti, grassi, salati e zuccherati, rappresenta un fattore di rischio, sia per lo sviluppo di asma che, più notoriamente, di obesità <sup>18</sup>. Inoltre, questo tipo di alimentazione è stato associato ad una maggiore severità della patologia asmatica <sup>9</sup>. Recentemente, è stato inoltre dimostrato che anche l'alimentazione materna è in grado di influenzare in epoche precoci della vita lo sviluppo di asma e obesità. In particolare, l'iponutrizione materna e l'ipoglicemia in gravidanza sono correlate ad aumentato rischio di obesità infantile, mentre una alimentazione mediterranea con elevato consumo di nutrienti ad attività antiossidante e antinfiammatoria, così come una regolazione assunzione di vitamina D e calcio, sembrerebbe essere protettiva per lo sviluppo successivo di wheeze e asma nel bambino <sup>10</sup>.

Infine per quanto riguarda lo stile di vita e i modelli comportamentali, la progressiva riduzione dell'attività fisica, l'adozione di uno stile di vita più sedentario (maggior numero di ore passate davanti a TV, computer e videogames) e l'aumentata introduzione di cibo e calorie hanno determinato un radicale cambiamento dello stile di vita dei bambini, soprattutto dei paesi occidentali, e potrebbero essere alla base del parallelo aumento epidemico di asma e obesità <sup>5</sup>. La mancanza di attività fisica è spesso associata all'obesità, che a sua volta può contribuire all'insorgenza di difficoltà respiratoria: si instaura quindi un circolo vizioso, che determina un'ulteriore riduzione dell'attività fisica, aumenta la tendenza ad uno stile di vita sedentario e l'aumento del sovrappeso. Dai risultati dello studio

CAMP (*Childhood Asthma Management Program Study*) emerge che i bambini affetti da asma di grado lieve-moderato hanno un rischio significativo di diventare sovrappeso; tale condizione, nel bambino asmatico, è associata a basso QI, ritiro sociale e maggiore stress psicologico interno. Inoltre con l'aumentare dell'età dei bambini il gruppo dei soggetti sovrappeso mostra un'aumentata evidenza di problemi comportamentali e un'ulteriore diminuzione dell'attività fisica <sup>11</sup>.

### Asma, obesità e funzione polmonare

Molti studi hanno cercato di valutare gli effetti dell'obesità sull'apparato respiratorio e la sua correlazione con l'asma; le alterazioni della funzionalità respiratoria sono state correlate con vari indici di obesità o di distribuzione del grasso. Questi indici includono il BMI, la circonferenza addominale, il rapporto tra circonferenza addominale e superficie corporea, le pli cutanee e l'impedenzometria. La maggior parte degli studi utilizza il BMI come indicatore di grasso; tuttavia, va ricordato che il BMI non solo non consente di distinguere tra massa grassa e magra, ma non consente neanche di misurare la distribuzione esatta del grasso e la sua eventuale correlazione con la funzionalità respiratoria.

Nel paziente obeso il volume corrente e la capacità funzionale residua sono ridotti a causa delle alterate proprietà elastiche della parete toracica; inoltre, la respirazione avviene a bassi volumi correnti. Nei casi gravi si osserva una netta restrizione legata alla presenza dell'abbondante tessuto adiposo della gabbia toracica e dell'addome. Il tessuto adiposo addominale determina la dislocazione verso l'alto del diaframma con conseguente riduzione del volume di riserva espiratorio. La riduzione della capacità funzionale residua influenza negativamente la capacità di allungamento delle cellule muscolari lisce bronchiali, con un conseguente aumento paradossale del loro accorciamento in risposta al normale tono parasimpatico o ad altri agenti broncocostrittori. Viene quindi a mancare l'effetto protettivo dell'inalazione profonda, il cosiddetto *deep inhalation effect*, ovvero la normale capacità delle vie aeree di distendersi in seguito ad inalazione profonda. Nel soggetto obeso l'aumentata contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree, soprattutto a fine espirazione, contribuisce inoltre alla percezione di un aumentato sforzo respiratorio (anche a volume corrente) e determina una ridotta capacità di risposta

all'esercizio fisico<sup>12</sup>. Molti autori ritengono inoltre che il carico esercitato dalla massa grassa possa aumentare la pressione addominale e diminuire la *compliance* della parete toracica portando così anche alla chiusura delle vie aeree distali, alla riduzione dei volumi polmonari e all'aumento dell'iperreattività bronchiale<sup>5 12</sup>. Recenti evidenze sperimentali hanno confermato gli effetti dell'obesità sul rimodellamento delle vie aeree e del parenchima polmonare: nel modello sperimentale di obesità si riscontra una significativa riduzione della frazione alveolare con aumento degli alveoli collassati, un'aumentata deposizione di collagene a carico del parenchima polmonare e un'aumentata presenza di cellule infiammatorie nel liquido di lavaggio bronco-alveolare rispetto alle cavie normopeso<sup>13 14</sup>.

#### Inflammatione sistemica cronica e disregolazione endocrino-metabolica

Sia l'asma che l'obesità sono patologie croniche che sottendono complessi e multipli meccanismi infiammatori e immunologici. L'asma è, per definizione, una malattia caratterizzata da infiltrazione di eosinofili, linfociti e altre cellule con rilascio di citochine pro-infiammatorie di tipo Th2, associata ad iperreattività bronchiale, rimodellamento delle vie aeree con ispessimento della lamina propria e perdita di elasticità con conseguente alterazione della funzionalità polmonare. In particolare nell'asma, l'aumento dell'IL-6 è associato al rilascio di IL-1, IL-4, TNF- $\alpha$  e istamina, alla modulazione delle IgE e ad incrementata attività pro-fibrotica, tipica del rimodellamento bronchiale; IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  rappresentano inoltre importanti mediatori nella risposta infiammatoria allergica delle vie aeree, stimolando la produzione di IL-4 e IL-5<sup>15</sup>. Anche nei bambini obesi è stato dimostrato un certo (basso) grado di infiammazione sistemica, sostenuto dalla produzione delle cosiddette adipochine: queste sono rappresentate da numerose citochine pro-infiammatorie, come TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-17, IL-1 $\beta$ , eotassina, VEGF e proteine chemotattiche per i macrofagi M1, che sono state associate anche all'asma e che potrebbero giocare un ruolo nel comune stato di infiammazione<sup>15</sup>. In particolare, la regolazione dello stato di infiammazione nel soggetto obeso vede coinvolti due ormoni principali, l'adiponectina e la leptina. L'adiponectina ha un importante effetto antinfiammatorio nel soggetto obeso; la leptina fa parte della famiglia dell'IL-6 e ha una potente azione pro-infiammatoria. Secreta direttamente dagli adi-

pociti, la leptina circolante correla direttamente con la massa grassa e il BMI. Elevati livelli di leptina facilitano il rilascio di TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12 da parte dei macrofagi e potrebbero, attraverso complessi processi infiammatori, potenzialmente interferire con il normale sviluppo polmonare<sup>16</sup>. In cavie sensibilizzate, la stimolazione con l'allergene dopo pre-trattamento con leptina aumenta l'iperreattività bronchiale indotta dall'allergene senza provocare però un aumento degli eosinofili o un'aumentata espressione delle citochine prodotte dai linfociti Th2<sup>17</sup>. Alti livelli di leptina sono stati associati a un incremento della prevalenza durante la vita di asma, soprattutto dell'asma non atopico<sup>18</sup>. Nei pazienti asmatici i livelli sierici di leptina sono alti anche indipendentemente dallo stato di obesità: questo dato può portare a supporre che la leptina contribuisca alla cascata infiammatoria tipica dell'asma e che possa essere il prodotto dello stato d'infiammazione sistemica presente nella malattia<sup>18</sup>.

Un recente modello sperimentale cinese ha dimostrato elevati livelli sierici di glucosio, lipidi e leptina, aumentata percentuale di neutrofili nel liquido di lavaggio bronco-alveolare, un grado superiore di infiammazione e rimodellamento a carico delle vie aeree nonché una ridotta risposta agli steroidi in cavie asmatiche obese rispetto a quelle asmatiche non-obese; tali dati supportano l'ipotesi che l'asma associato all'obesità possa rientrare nella categoria dell'asma grave steroide-resistente. Sempre nello stesso modello, è stato dimostrato l'effetto positivo della simvastatina sulla riduzione di tutti i parametri metabolici e infiammatori delle vie aeree nel gruppo delle cavie asmatiche obese<sup>19</sup>. Altre osservazioni fanno presupporre che nel complesso meccanismo infiammatorio che lega asma e obesità possano essere coinvolti anche altri meccanismi non Th2-mediati. A questo proposito, recenti modelli sperimentali hanno dimostrato un ruolo di alcuni ormoni coinvolti nell'omeostasi glucidica e nella patogenesi della sindrome metabolica legata all'obesità, come l'insulina, in alcuni modelli di iperreattività bronchiale legata all'obesità<sup>15</sup>.

Infine da recenti studi di analisi di gruppi (*cluster analysis*) emerge che il sesso femminile è più frequentemente associato ad obesità, condizione che raddoppia il rischio di sviluppare l'asma<sup>20</sup>. La predominanza del sesso femminile nel fenotipo asmatico associato all'obesità sostiene l'ipotesi che giochino un ruolo importante gli ormoni sessuali femminili. L'incidenza di asma è più alta nelle femmine prepuberi

che nei maschi, e questa differenza si mantiene durante tutto il periodo riproduttivo. Anche gli ormoni sessuali, in particolare gli estrogeni, avrebbero quindi un impatto sulla risposta immune, con il progesterone che antagonizza la risposta Th1 e promuove la risposta Th2<sup>1</sup>.

### Aspetti clinici del link-asma-obesità

Secondo la recente Consensus internazionale sull'asma in età pediatrica (ICON), differenti meccanismi fisiopatologici possono essere responsabili di fenotipi asmatici diversi. Tuttavia, soprattutto per l'età evolutiva, esiste una frequente sovrapposizione tra i vari fenotipi che possono anche cambiare nel tempo. La corretta caratterizzazione del fenotipo asmatico è condizione quindi necessaria per impostare un trattamento "personalizzato", poiché esiste anche una variabilità fenotipica di risposta terapeutica<sup>21</sup>.

È ormai consolidata l'identificazione e la caratterizzazione del fenotipo di asma associato all'obesità: i soggetti obesi possono essere più spesso sintomatici, consumare un maggior uso di farmaci antiasmatici e necessitare di un maggior numero di visite urgenti e di ricoveri per asma. L'obesità sembra quindi associata ad un fenotipo di asma più grave e poco controllata, soprattutto nell'età adulta. L'obesità rappresenta inoltre una delle principali comorbidità (*treatable traits*) da ricercare e opportunamente trattare nei casi di asma difficile da trattare<sup>22</sup>. Inoltre, l'obesità può influenzare la percezione dei sintomi di asma e modificare il controllo della malattia attraverso altre comorbidità, associate anche all'asma, come il reflusso gastro-esofageo e la sindrome delle apnee notturne. Queste condizioni devono essere ricercate ed escluse anche nell'infanzia, visto che possono essere presenti nei soggetti obesi ed essere associate di per sé all'asma e al *wheezing*.

Vista la complessità e l'estrema variabilità interindividuale delle origini dell'associazione tra le due patologie, non stupisce che in letteratura siano stati proposti nel tempo diversi modelli fenotipici di asma e obesità, che si differenziano *in primis* per l'età del soggetto. Holguin et al. hanno identificato due principali fenotipi asmatici associati ad obesità nell'ambito dello studio americano SARP (*Severe*

*Asthma Research Program*): l'asma ad esordio precoce (*early-onset obese-asthma*) e quello ad esordio tardivo (*late-onset obese-asthma*).

Il fenotipo *early-onset* è tipico dell'età pediatrica ed è rappresentato da asma preesistente che si complica con l'obesità. Esso è caratterizzato da una più severa ostruzione e iperreattività bronchiale, da un minore grado di controllo, da un maggior consumo di risorse sanitarie (visite in pronto soccorso e ricoveri in terapia intensiva) e da ridotta qualità di vita rispetto all'asma ad insorgenza precoce dei soggetti normopeso. L'asma ad esordio precoce associato ad obesità è sostenuto da un'infiammazione bronchiale di tipo eosinofilo con aumento dei markers infiammatori di tipo Th<sub>2</sub>. È stato ipotizzato che l'effetto dell'obesità sull'asma ad esordio precoce possa essere riconducibile a diversi meccanismi: da un lato la presenza di steroido-resistenza sarebbe alla base di una minore efficacia terapeutica; dall'altro la rapidità di accumulo del peso in eccesso e la mancanza di attività fisica potrebbero svolgere un ruolo centrale nel peggioramento dei sintomi e dell'infiammazione bronchiale<sup>23</sup>. Quest'ultima ipotesi è sostenuta dai risultati di un recentissimo studio condotto a Taiwan su 2450 bambini: gli autori hanno dimostrato come la rapidità di crescita del tessuto adiposo è associata ad un maggiore rischio di asma allergico e di infiammazione bronchiale eosinofila, viceversa l'obesità di lunga durata è associata ad asma caratterizzato da basso grado di infiammazione (non eosinofila) e da ridotta funzione polmonare; tali risultati suggeriscono che la velocità di crescita del tessuto adiposo possa influenzare in modo dinamico e con differenti meccanismi il rischio di sviluppare asma<sup>24</sup>.

Il fenotipo *late-onset* è caratterizzato da asma che insorge su un quadro di obesità "di lunga durata", è più frequente nell'età adulta e nel sesso femminile ed è sostenuto da un'infiammazione di tipo neutrofilico e/o paucigranulocitico. Questo fenotipo è associato a una maggiore prevalenza di asma grave, ad elevato consumo di farmaci e a ridotta funzione polmonare, rispetto all'asma ad insorgenza tardiva dei soggetti normopeso. È stato inoltre dimostrato che la perdita di peso (spontanea o dopo chirurgia bariatrica) è associata maggior controllo della patologia asmatica, con miglioramento sia della funzione polmonare che delle manifestazioni cliniche<sup>23</sup>.

## Aspetti diagnostici e terapeutici

La presenza di obesità può avere importanti implicazioni nella gestione terapeutica del soggetto asmatico. Per tale motivo, l'inquadramento diagnostico dell'asma associato o complicato da obesità è premessa fondamentale di qualsiasi intervento terapeutico e richiede un approccio multidisciplinare (Tab. II). La valutazione del controllo dell'asma e dell'aderenza alla terapia, del grado di obesità, tipo di alimentazione e stile di vita, della presenza di limitazione delle attività quotidiane e dell'esercizio fisico e di altre eventuali comorbidità dovrebbe essere effettuata in ogni paziente. Inoltre, prima di intraprendere qualsiasi programma terapeutico dovrebbe essere necessario ottimizzare la terapia dell'asma<sup>1</sup>.

L'approccio terapeutico alla complessa associazione tra asma e obesità richiede necessariamente una serie di interventi multidisciplinari mirati a modificare radi-

calmente le abitudini di vita e i comportamenti alimentari a rischio, a ridurre il peso corporeo del soggetto obeso e ad affrontare anche alcuni aspetti della sfera psicologica.

### Effetti della riduzione del peso e controllo dell'alimentazione.

In generale, nel bambino obeso l'obiettivo della cura deve essere quello di ridurre la quantità di massa grassa, aumentando la massa magra e quella ossea (fondamentali per il processo di crescita corporea).

Ad oggi solo due studi hanno dimostrato l'efficacia della riduzione di peso nella gestione terapeutica del paziente pediatrico asmatico. Jensen et al. hanno dimostrato un miglioramento del controllo dell'asma in pazienti obesi sottoposti a regimi alimentari mirati alla perdita del peso<sup>26</sup>. Van Leeuwen et al. hanno dimostrato il miglioramento della broncocostrizione indotta

**Tabella II.** Approccio diagnostico all'asma associato e/o complicato da obesità in età pediatrica.

	Obesità	Asma
Storia clinica	Storia personale e familiare, inizio e progressione dell'obesità Fattori predisponenti/scatenanti: abitudini alimentari, attività fisica, uso della TV/media + consumo di snack, stato psico-sociale  Valutazione delle comorbidità Aderenza alla terapia	Storia personale e familiare, inizio e progressione dell'asma Fattori di rischio: atopia, sesso, prematurità, infezioni virali, familiarità Fattori ambientali, esposizione al fumo, inquinamento, allergeni Valutazione delle comorbidità Aderenza alla terapia
Esame obiettivo	Peso, altezza, BMI (percentile) Circonferenza della vita e dei fianchi Pressione arteriosa	Valutazione cardio-respiratoria Valutazione ORL
Esami di laboratorio (primo livello)	Glicemia a digiuno Colesterolo totale, HDL, LDL Trigliceridi AST, ALT TSH	Funzionalità respiratoria FeNO Test allergologici Test da sforzo
Esami specialistici (secondo livello)		
Se BMI > 90° pct, età > 10 anni e storia familiare positiva per diabete mellito di tipo 2, acanthosis nigricans, sindrome dell'ovaio policistico	Test di tolleranza al glucosio	
Disturbi del sonno	Screening per OSAS	Screening per OSAS Esami radiologici
Disturbi dello sviluppo puberale o del ciclo mestruale	Esami endocrinologici	
Proteinuria	Inquadramento nefrologico Ecografia dell'addome	
Problemi ortopedici	Esami radiologici	

dall'esercizio fisico e degli indici di qualità della vita (PAQLQ), in particolare nei domini dei sintomi e delle attività dopo la perdita di peso<sup>27</sup>. La perdita di peso è quindi associata a miglioramento clinico e dei parametri della qualità di vita; tuttavia, non ci sono attualmente studi sull'impatto della riduzione del peso sulla funzione respiratoria.

### Programmi di educazione all'attività fisica

Le raccomandazioni globali dell'OMS sull'attività fisica per la salute raccomandano di eseguire 60 minuti giornalieri di attività fisica moderatamente intensa sia per i bambini che per gli adolescenti, al fine di consentire un normale sviluppo e crescita durante l'età evolutiva e di minimizzare il rischio di patologie cardiovascolari ed ossee a precoce insorgenza. Studi interventistici sistematici dovrebbero essere effettuati per valutare in modo oggettivo l'impatto dei programmi di educazione all'attività fisica sui sintomi respiratori nei bambini asmatici obesi.

### Effetti della terapia antiasmatica

È noto che i soggetti asmatici obesi mostrano un'alterata risposta alla terapia inalatoria standard. Per l'età pediatrica, in particolare, è stata dimostrata una risposta ridotta agli steroidi inalatori e un aumento dell'uso dei farmaci al bisogno e degli steroidi orali.

I  $\beta$ 2-agonisti sono farmaci utilizzati al bisogno per il sollievo immediato dei sintomi asmatici e ai fini della broncoprotezione nei confronti di alcuni fattori *trigger* per asma come l'esercizio fisico. L'obesità è associata ad una ridotta risposta ai  $\beta$ 2-agonisti; è stato dimostrato in particolare che il consumo di pasti ad elevato contenuto di grassi, ricchi di acido stearico e palmitico, possa ridurre in modo significativo la durata della broncoprotezione<sup>25</sup>.

L'obesità è inoltre associata ad una ridotta risposta ai corticosteroidi inalatori e al montelukast. Studi sui meccanismi molecolari di resistenza ai corticosteroidi in pazienti con asma e obesità hanno messo in evidenza

un'alterata espressione della *mitogen-activated protein kinase phosphatase-1* (MKP-1), espressa sia a livello delle cellule mononucleate del sangue che nelle vie aeree. Inoltre, è stato dimostrato che l'aumento di peso va di pari passo con un'aumentata espressione di TNF- $\alpha$  sia a livello periferico che polmonare, condizione notoriamente associata a steroido-resistenza nell'asma<sup>25</sup>.

### Effetti del *counselling* psicologico

Sia l'asma che soprattutto l'obesità si associano a depressione, ansia e altri disturbi psicologici, ridotta autostima, possibilità di scherno da parte dei coetanei e fenomeni di bullismo. Considerato quindi il rilevante impatto psicologico di queste due patologie croniche, dovrebbero essere attuati precocemente programmi mirati di *counselling* psicologico e comportamentale in particolare dedicati all'età pediatrica.

---

## Conclusioni

Sia l'asma che l'obesità sono ad oggi patologie croniche globalmente in aumento. La complessa interazione patogenetica tra le due patologie vede coinvolti fattori genetici, di sviluppo, di funzione polmonare, immunologici e comportamentali. Per l'età pediatrica, è stata recentemente riportata un'aumentata prevalenza di sintomi asmatici in relazione al sovrappeso; in particolare, l'instaurarsi di un eccesso ponderale spesso precede l'insorgenza di sintomi asmatici. I bambini asmatici obesi sembrerebbero avere una ridotta funzionalità respiratoria ed uno scarso controllo della malattia, con conseguente maggior consumo di farmaci e risorse sanitarie. La caratterizzazione clinica e funzionale di questo "nuovo" fenotipo asmatico nel soggetto obeso è tuttavia ancora poco delineata per l'età pediatrica, ma rappresenta un obiettivo fondamentale per identificare terapie personalizzate e mirate al raggiungimento del controllo dei sintomi ed alla prevenzione delle complicanze.

## Bibliografia

- 1 Frey U, Latzin P, Usemann J, et al. Asthma and obesity in children: current evidence and potential systems biology approaches. *Allergy* 2015;70:26-40.
- 2 Chipps BE, Parikh NG, Maharaj SK. Severe asthma in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:21.

- 3 Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81.
- 4 Chen YC, Dong GH, Lin KC, et al. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident

- asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:222-31.
- 5 Vijayakanthi N, Grealley JM, Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: the role of metabolic dysregulation. *Pediatrics* 2016;137(5). pii: e20150812.
  - 6 Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56(Suppl. 2):ii64-ii73.
  - 7 Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol* 2015;15:308-22.
  - 8 Zhang Z, Lai HJ, Roberg KA, et al. Early childhood weight status in relation to asthma development in high-risk children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1157-62.
  - 9 Barros R, Moreira A, Padrão P, et al. Dietary patterns and asthma prevalence, incidence and control. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1673-80.
  - 10 Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, et al. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J* 2010;35:1228-34.
  - 11 Bender BG, Fuhlbrigge A, Walders N, et al. Overweight, race, and psychological distress in children in the Childhood Asthma Management Program. *Pediatrics* 2007;120:805-13.
  - 12 Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1087-93.
  - 13 Saraiva SA, Silva AL, Xisto DG, et al. Impact of obesity on airway and lung parenchyma remodeling in experimental chronic allergic asthma. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;177:141-8.
  - 14 Teixeira VP, Cervilha DA, Cabral LD, et al. Postnatal overnutrition in mice leads to impaired pulmonary mechanics in response to salbutamol. *J Physiol Sci* 2016;66:221-8.
  - 15 Leiria LO, Martins MA, Saad MJ. Obesity and asthma: beyond T(H)2 inflammation. *Metabolism* 2015;64:172-81.
  - 16 Torday JS, Sun H, Wang L, et al. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L405-10.
  - 17 Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:103-9.
  - 18 Coghi A, Olivieri F, Melotti G, et al. Asma e obesità: più di un'associazione causale? *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2010;24(02):4-13.
  - 19 Han W, Li J, Tang H, et al. Treatment of obese asthma in a mouse model by simvastatin is associated with improving dyslipidemia and decreasing leptin level. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;484:396-402.
  - 20 Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy* 2017;47:848-55.
  - 21 Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67:976-97.
  - 22 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
  - 23 Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1486-93.e2.
  - 24 Chen YC, Chih AH, Chen JR, et al. Rapid adiposity growth increases risks of new-onset asthma and airway inflammation in children. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:1035-41.
  - 25 Scott HA, Wood LG, Gibson PG. Role of obesity in asthma: mechanisms and management strategies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:53.
  - 26 Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, et al. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:775-84.
  - 27 van Leeuwen JC, Hoogstrate M, Duiverman EJ, et al. Effects of dietary induced weight loss on exercise-induced bronchoconstriction in overweight and obese children. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:1155-61.