

MATERIALELE CONFERINȚEI SPITALULUI CLINIC AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII

Tulburări respiratorii la copilul obez

M. Neamțu¹, L. Dobrotă², N. Bodrug³

¹ Facultatea de Medicină "Victor Papilian", Sibiu

² Spitalul Militar de Urgență, Sibiu, România

³ Catedra Medicină internă nr. 6, USMF "Nicolae Testemitanu"

Respiratory Disorders in Obese Children

Obesity in children is classified according to a standardized percentile of body-mass index by age and sex. Obesity implies the existence of numerous comorbidities, the respiratory ones being the subject of this study. Even today, the obesity-asthma relationship is the subject of controversy: overdiagnosis of asthma in obese children, the difficulty of assessing the severity of asthma in terms of questionnaires given to obese patients, obesity - epiphenomenon of asthma. Obstructive sleep apnea occurs in more than 60% of preschool- and school-aged children. Nevertheless, obstructive sleep apnea is considered part of obesity-hypoventilation syndrome. It draws attention to the difficulty of determining the level of severity of apnea in obese children (apnea events shorter, but more common in children). Obesity-hypoventilation syndrome occurs with a frequency of 1-3% among obese children. Finally, the paper presents the postoperative pulmonary complications in obese children.

Key words: obesity, asthma, sleep apnea, hypoventilation, child.

Нарушения дыхания у детей с ожирением

Ожирение у детей классифицируется в зависимости от стандартизированного индекса массы тела по возрасту и полу. Ожирение сопровождается многочисленными заболеваниями. На сегодняшний день, соотношение ожирение - астма является темой для спора: гипердиагностика астмы у детей, страдающих ожирением, трудность оценки выраженности астмы из анкет для пациентов, страдающих ожирением, ожирение - эпифеномен астмы. Обструктивное ночное апноэ встречается более чем в 60% случаев у детей с ожирением дошкольного и школьного возраста. Тем не менее, обструктивное ночное апноэ считается частью синдрома гиповентиляции при ожирении. Обращают на себя внимание трудности при определении индекса тяжелого апноэ у детей с ожирением (частые короткие обострения апноэ у детей). Синдром ожирение-гиповентиляция встречается с частотой 1-3% у детей с ожирением. В работе представлены также послеоперационные легочные осложнения у детей с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, астма бронхиальная, ночное апноэ, гиповентиляция, дети.

Definiție. Obezitatea este considerată o condiție, care presupune exces de țesut adipos în organism. Termenul derivă din cuvântul latin Obesus, în traducere liberă "îngrășat prin alimentare". Delimitarea normalității de obezitate este arbitrară, deoarece un individ poate fi considerat ca atare (normal sau obez) doar în condițiile, în care acumularea de țesut adipos se dezvoltă în asemenea măsură încât afectează sănătatea fizică și mentală, iar speranța de viață se reduce corespunzător.

Clasificare. Există diferite metode de apreciere a masei de țesut adipos, unele dintre acestea necesitând tehnici mai sofisticate (CT, RMN, DEXA, impedanță bioelectrică). Metoda cea mai frecvent folosită în clinică și în studiile epidemiologice rămâne determinarea indicelui de masă corporală (IMC). Calculul masei corporale, în funcție de relația dintre greutate și înălțime, a fost folosit încă din 1869 de către statisticianul belgian Adolph Quetelet (contemporan și prieten cu celebrul scriitor Charles Dickens). Astăzi, clasificarea obezității (după Centers for Disease Control, USA) se face la adult în funcție de IMC, iar la copilul peste 2 ani, în funcție de percentilele IMC (standardizate în funcție de vârstă și sex).

a.1. Stadializarea obezității în funcție de IMC la adult:

Suprapondere = 25-30 kg/mp;

Obezitate grad I (ușoară) = 30,1-34,9 kg/mp;

Obezitate grad II (moderată) = 35-40 kg/mp;

Obezitate grad III (severă, morbidă) > 40 kg/mp.

a.2. Stadializarea obezității în funcție de percentilele IMC la copil:

Suprapondere = între percentilele 85-95;

Obezitate = peste percentila 95.

b. Fenotipuri de obezitate. În aprecierea prognosticului obezității, pe lângă determinarea IMC, este importantă și distribuția anatomică a țesutului adipos (1).

În obezitatea androidă sau de tip central, mai frecventă la sexul masculin, țesutul adipos este predominant în jumătatea superioară a corpului. Se asociază frecvent cu creșterea depozitelor de țesut adipos intraabdominal și visceral, cu morbiditate și mortalitate crescută prin boli cardio-vasculare (2).

Obezitatea ginoidă sau de tip periferic este mai frecventă la sexul feminin, iar țesutul adipos este distribuit predominant în jumătatea inferioară a corpului (3).

Comorbiditățile la copilul obez. Sunt frecvente, întreprind majoritatea aparatelor și sistemelor, unele fiind cu potențial amenințător de viață:

- cardiovascular (dislipidemie, HTA, coagulopatie, hipertrofie ventriculară stângă, ateroscleroză);
- respirator (apneea de somn, astm bronșic, SHO);
- renal (proteinurie);
- hepatic (steatoză hepatică non-alcoolică);
- metabolic (DZ tip 2, sindrom metabolic);
- ortopedic (epifizita capului femural, boala Blount);
- neurologic (pseudotumor cerebri);
- psihologic (depresie).

Tulburările respiratorii la copilul obez.

4.a. *Funcția pulmonară la copilul obez* este adesea alterată, fiind în strictă corelație cu gradul și tipul obezitității.

O serie de factori anatomici, mecanici, inflamatori și vasculari determină, în final, disfuncționalitate pulmonară mixtă. Hipertrofia amigdaliană, acumularea de țesut adipos la nivel cervical, infiltrarea grăsoasă a căilor aeriene conduc la micșorarea calibrului căilor aeriene superioare. Pe de altă parte, acumularea de țesut adipos de la nivelul cutiei toracice și abdomenului cauzează alterarea volumelor pulmonare și a schimburilor gazoase. Adipozitatea viscerală pare să fie corelată cu nivele crescute de citokine inflamatorii, adipokine și proteine de fază acută (leptina, IL 6, TNF alfa, eotaxina și proteina "C" reactivă), care inițiază procesul inflamator de la nivelul căilor aeriene (4).

Modificările funcției pulmonare la copilul obez sunt de tip restrictiv, consecutive scăderii **compliancei toracice** ca urmare a limitării expansiunii cutiei toracice (acumulare excesivă de țesut adipos), a creșterii presiunii intraabdominale (obezitate viscerală) și a limitării mișcărilor diafragmului. În consecință, capacitatea reziduală funcțională (CRF), volumul expirator de rezervă (VER), capacitatea pulmonară totală (CPT), capacitatea vitală (CV) și volumul curent (VC) sunt reduse direct proporțional cu creșterea IMC (5).

Reducerea CRF este, de fapt, consecința scăderii doar a VER, volumul rezidual (VR) rămânând în limite normale (6).

În situația asocierii componentei obstructive, valorile VR cresc, în timp ce volumul expirator forțat în prima secundă (FEV₁) și capacitatea vitală forțată (CVF) sunt normale (6).

Într-un studiu efectuat de Halaka și colab. în 1995, s-a constatat creșterea cu 6-7% a FEV₁ după scăderea în greutate a pacienților. Același studiu, demonstrează relația VER cu gradul IMC și tipul obezitității: în obezitatea moderată, VER reprezintă 42% din valoarea normală, în timp ce în obezitatea severă reprezintă doar 25% din valoarea normală; la același IMC, s-a constatat o scădere mai pronunțată a VER la pacienții cu obezitate androidă (7).

Toate modificările funcției pulmonare sunt mult accentuate în condiții de efort fizic și în clinostatism.

În obezitate se constată și modificări ale **compliancei și rezistenței pulmonare**, având ca rezultat **creșterea efortului respirator**. În formele severe de obezitate, compliancea pulmonară scade până la 30% din valoarea normală. Deși acumularea de țesut adipos la nivelul cutiei toracice determină o reducere a compliancei toracice, studii recente sugerează că afectarea funcției pulmonare este în principal consecința scăderii compliancei pulmonare, cu creșterea consecutivă a volumului sanguin pulmonar și schimb gazos inadecvat (8, 9, 10, 11).

La persoanele obeze **schimbul de gaze** este frecvent alterat, în directă proporționalitate cu gradul IMC. Există două mecanisme fiziopatologice ale schimburilor gazoase, care pot fi întâlnite la acești pacienți. Primul, este dezechilibrul raportului ventilație/perfuzie (V/Q), care este responsabil de hipoxemia izolată; al doilea, este hipoventilația alveolară, care determină SHO (12).

Hipoxemia izolată este prezentă în proporție de 30% la

pacienții cu obezitate severă; este agravată în clinostatism și în timpul somnului. Dezechilibrul V/Q este mai accentuat la nivelul bazelor pulmonare, deoarece la acest nivel plămânii sunt hiperperfuzati (consecință a creșterii volumului sanguin pulmonar prin mecanism hipervolemic și hiperdinamic) și hipoventilați (permițând închiderea căilor aeriene și colapsul alveolar, precum și microatelectazii) (13).

Consumul de oxigen și producția de dioxid de carbon sunt crescute la pacienții obezi datorită accentuării metabolismului lipidic. Normocapnia este menținută prin creșterea minut-ventilației (efortul respirator crește cu 280 % față de normal) și intensificarea consumului de oxigen (de 10 ori față de normal) (6, 8, 14, 15).

4.b. *Astmul și obezitatea.*

Relația dintre astm și obezitate este bine cunoscută, cele mai multe studii stipulând ideea că obezitatea precede debutul astmului. O meta-analiză de studii prospective a demonstrat, că astmul la copiii cu greutate mare la naștere, are un risc relativ de apariție de 1,2, iar la copiii cu greutate mare în mica copilărie - de 1,5. O proporție de 6,6 % din astmul copilului s-ar datora obezitității (16).

Mecanismele, prin care obezitatea influențează dezvoltarea astmului, sunt: inflamația căilor aeriene, factorii mecanici, hiperreactivitatea bronșică, activitatea fizică redusă și alimentația.

Inflamația căilor aeriene. Obezitatea este caracterizată printr-o activitate inflamatorie sistemică cu nivele crescute de citokine, adipokine, proteine de fază acută (leptina, IL6, TNF-alfa și proteina "C" reactivă). Deși se susține ideea, că obezitatea reglează inflamația în căile aeriene, studii recente nu au demonstrat nicio relație între IMC și inflamația căilor aeriene, evaluată prin măsurarea oxidului nitric exhalat (eNO) (4).

Factorii mecanici. Atât scăderea compliancei cutiei toracice (prin infiltrare cu țesut adipos), cât și creșterea volumului sanguin pulmonar determină creșterea consumului de oxigen. În plus, scăderea CRF, FEV₁ și CVF (cu FEV₁/CVF normal) se presupune, că ar contribui la hiperreactivitatea bronșică (17).

Hiperreactivitatea bronșică la copilul obez nu a fost dovedită cu certitudine, deoarece majoritatea studiilor nu au demonstrat o relație între gradul IMC și sensibilitatea la metacholină sau histamină (relația a fost demonstrată și citată de câteva studii doar la sexul masculin). De asemenea, nu s-a constatat nici o ameliorare a hiperreactivității bronșice (la testul cu metacholină) după o scădere semnificativă în greutate. În fața acestor evidențe, poate intra în discuție supradiagnosticarea astmului la copilul obez (16, 18).

Activitatea fizică și alimentația. Este posibil ca obezitatea să fie considerată un epifenomen al astmului bronșic, iar modificările în activitatea fizică și alimentație să fie responsabile de creșterea prevalenței celor două afecțiuni (4).

Studii sugerează că bronhospasmul, indus de efort este frecvent atribuit unei condiții fizice precare și nu hiperreactivității bronșice, atât la copiii obezi cât și la non-obezi.

O alimentație săracă în calorii (dieta de slăbire) pare să aibă un rol protectiv pentru astmul bronșic. Un exemplu în acest sens este dieta mediteraneană (citată de numeroase

studii) (19, 20, 21).

Copiii obezi cu astm bronșic percep simptomatologia astmatică la un grad superior de gravitate față de copiii non-obezi (cu teste funcționale respiratorii similare), creând dificultăți în evaluarea severității astmului bronșic. Studii au demonstrat, că obezitatea la copiii astmatici este asociată cu creșterea: absenteismului școlar, a numărului de vizite la camera de urgență, a duratei unei spitalizări pentru exacerbare și a duratei de staționare în terapie intensivă (frecvență crescută a statusului astmatic).

4.c. Apneea de somn obstructivă

Este definită ca o tulburare respiratorie în timpul somnului, datorată obstrucției căilor aeriene, parțială și prelungită sau completă și intermitentă, având ca și consecință imediată dispariția fluxului de aer nazal sau oral (mai mult de 10 secunde) și scăderea saturației în oxigen cu peste 4%. Se întâlnește cu precădere la preșcolari și școlari, spre deosebire de apneea de somn de tip central (mecanism neurologic central de abolire a activității musculaturii respiratorii), care este mai frecventă la prematuri.

Prevalența apneei de somn obstructive la copii este estimată la 0,5 – 3%; 2/3 sunt obezi (mai frecvent, obezitate androidă). Peste 50% din pacienții cu obezitate severă (IMC > 40 kg/mp) suferă de apnee de somn severă (22, 23).

O serie de factori concurează la dezvoltarea apneei de somn la copil: anomaliiile regiunii bucofaringiene, scheletice, genetice. La copilul obez anomaliiile regiunii bucofaringiene constau în acumularea de țesut adipos la nivelul palatului moale, limbă și zonele posterioare și laterale ale orofaringelui, acumulare care crește presiunea extrafaringiană, creând presiune negativă și colaps consecutiv în căile aeriene (22, 23).

Simptomatologia apneei de somn obstructive (OSA) la copiii obezi se clasifică în: nocturnă și diurnă. Simptomatologia nocturnă este mai severă și include: sforăit, somn neliniștit, enurezis, somnambulism, diaforeză, gasp respirator, mișcări toracice paradoxale. În timpul zilei, copiii par a avea o stare de sănătate satisfăcătoare, eventual prezintă respirație orală, cefalee matinală, tulburări de comportament, performanțe școlare nesatisfăcătoare și somnolență.

Gold-standardul de diagnostic în apneea de somn este polisomnografia (PSG). Alte investigații, necesare pentru diagnosticul diferențial și monitorizare: puls-oximetria, măsurarea dioxidului de carbon, măsurarea presiunii esofagiene, EKG, EEG, EOG, EMG, monitorizarea mișcărilor membrelor inferioare (diferențiere de mioclonii), pH-metrie esofagiană (22, 23).

Indexul de apnee evaluează severitatea apneei de somn și măsoară numărul de evenimente apneice/oră în timpul somnului nocturn. Un index cuprins între 5-20 semnifică apnee de somn ușoară, între 21-50 – moderată, peste 50 – severă. La copil, indexul de apnee nu evaluează corect obstrucția severă, deoarece evenimentele apneice sunt mai scurte, dar mai frecvente decât la adult.

Mijloacele terapeutice includ pe de o parte îndepărtarea cauzei (scăderea în greutate), pe de altă parte îmbunătățirea ventilației prin menținerea deschisă a căilor aeriene (dispozitive orale sau ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă).

În formele ușoare și moderate de apnee de somn se folosesc dispozitivele orale, cu rolul de a orienta și menține anterior mandibula și limba. În formele severe se folosesc ventilatoare în modul CPAP sau BIPAP cu mai multe interfețe: mască nazală, facială, facială totală și cască. Terapia medicamentoasă constă în decongestionante nazale, antihistaminice și corticosteroizi nazali.

Deoarece simptomatologia apneei de somn se suprapune peste cea a SHO și majoritatea pacienților obezi hipercapnici prezintă apnee de somn, unii autori sugerează includerea apneei de somn în SHO.

4.d. Sindromul hipoventilație-obeziitate

În 1836, Charles Dickens, în nuvela “The posthumous paper of the Pickwick Club” reușește să facă cea mai bună caracterizare a unui obez cu probleme respiratorii, prin personajul Joe, servitorul clubului Pickwick: un băiat obez, cu fața roșie, care sforăie în timp ce așteaptă la masă, adoarme ușor și uită să respire. Charles Dickens a anticipat cu 120 ani rezultatele studiului lui Bickelmann și colab., care oferă o explicație fiziopatologică pentru “fenotipul Joe” (și anume relația dintre apnee și hipoventilația alveolară la subiecții obezi), descriind astfel sindromul Pickwick, astăzi cunoscut sub denumirea de Sindrom hipoventilație-obeziitate.

SHO este definit ca asocierea dintre obezitate (IMC > 30 kg/mp) și hipercapnie arterială diurnă ($p\text{CO}_2 > 45$ mmHg), având o prevalență de 1-3% în rândul copiilor obezi.

Majoritatea pacienților obezi hipercapnici prezintă și apnee de somn.

Mecanismul, prin care apneea de somn ar favoriza apariția hipercapniei, este reducerea efortului inspirator în prezența obstrucției căilor aeriene (răspunsul ventilator compensator este perturbat în apneea de somn).

Acest impediment poate fi rezultatul fie a incapacității musculaturii, obosite de a-și reveni între episoadele de apnee, fie a disfuncției diafragmatice, ce apare ca o consecință a perioadelor de hiperventilație secundar episodului de apnee.

Ayappa și colab. au demonstrat pe un grup de pacienți hipercapnici cu apnee de somn, că PaCO_2 este în legătură directă cu raportul dintre perioada de apnee/perioada dintre episoadele de apnee. Menținerea normocapniei în timpul somnului necesită un echilibru între acumularea cu CO_2 în timpul apneei și clearance-ul CO_2 în perioada dintre episoadele de apnee. În concluzie, hipercapnia apare atunci, când după un episod de apnee, ventilația este inefficientă în eliminarea CO_2 , acumulat în timpul apneei.

Deși unii autori susțin includerea apneei de somn în definiția SHO, există și opinia că SHO reprezintă stadiul final al apneei de somn. Alți autori resping ipoteza, că apneea de somn face parte din SHO. Ei argumentează că, prin definiție, SHO este caracterizat de legătura dintre obezitate-hipoventilație alveolară după excluderea altor cauze de afectare pulmonară. Din moment ce apneea de somn este considerată o cauză independentă de insuficiență respiratorie, aceasta ar trebui să fie inclusă în criteriile de excludere. Din acest motiv, pare logic să se restrângă termenul obezitate-hipoventilație doar la pacienții, la care mecanismul responsabil pentru hipoventilația alveolară este obezitatea însăși

(independentă de apnee) sau la cei, la care hipercapnia persistă și după eliminarea perioadelor de apnee. Aici intervine rolul leptinei, proteină endogenă, descrisă ca un hormon produs de adipocit. Receptorii pentru leptină se găsesc în hipotalamus și principala lor acțiune este participarea în reglarea metabolică a greutății corporale. Acest hormon poate acționa ca feedback negativ în activarea receptorilor specifici asociați cu scăderea apetitului și creșterea consumului de energie. Cercetări recente au sugerat un rol al leptinei în controlul respirator, în special la persoanele obeze. Dovada inițială pentru această ipoteză a fost sugerată de studii pe animale (care nu prezintă gena responsabilă de sinteză a leptinei). Aceste animale prezintă tulburări în controlul respirației, agravate în timpul somnului și reversibile după tratamentul substitutiv cu leptină. Ipoteza poate fi aplicată și la rasa umană, cu specificarea că deficitul de leptină (la persoanele obeze) este însă foarte rar (nivelele sanguine de leptină sunt chiar crescute), așa încât unii autori susțin ideea rezistenței la leptină, ca mecanism al hipoventilației la persoanele obeze.

Obiectivele tratamentului constau în corectarea hipercapniei nocturne și diurne, a hipoxiei adiționale. Managementul ventilator diferă în funcție de starea clinică și de rezultatul polisomnografiei.

La cazurile care prezintă insuficiență respiratorie acută, ventilația non-invazivă (NIV) este considerată tratamentul de primă intenție. Odată starea clinică îmbunătățită, decizia terapeutică ulterioară va depinde de prezența sau absența apneei de somn și de severitatea hipercapniei.

Dacă PaCO₂ este < 50 mmHg și apneea de somn este confirmată prin polisomnografie, cei mai mulți autori recomandă CPAP. Această terapie determină menținerea căilor aeriene patente, elimină apneea și poate restabili normocapnia diurnă. Dacă hipoventilația alveolară este combătută, pacientul poate continua CPAP pe termen lung. În acest caz, se poate spune că hipercapnia este în legătură numai cu OSA.

În situația în care hipercapnia se menține în ciuda tratamentului CPAP adecvat, se reconsideră NIV, deoarece este necesară creșterea ventilației în timpul somnului mai mult decât stabilizarea căilor aeriene superioare. Acesta sugerează ca un mecanism secundar (obezitatea însăși) perpetuează hipoventilația alveolară.

La pacienții cu PaCO₂ > 50 mmHg, decizia terapeutică inițială poate fi NIV. Dacă, după un timp sub NIV, pacientul devine normocapnic și somnografia confirmă OSA, este recomandată trecerea la CPAP. Dacă pacientul rămâne normocapnic, CPAP se poate practica pe termen lung. Altfel pacientul poate fi schimbat din nou pe NIV.

În toate cazurile în care somnografia nu arată OSA semnificativă, decizia terapeutică va fi NIV. În acest caz hipercapnia poate fi considerată legată numai de obezitate.

La pacienții la care insuficiența respiratorie nu poate fi controlată prin NIV, traheostomia devine necesară.

4.e. Complicații pulmonare postoperatorii la copiii obezi

Sunt reductibile și sunt datorate în egală măsură factorilor de risc preexistenți cât și factorilor operatori (anestezia, stresul operator): atelectazia (ce recunoaște ca și cauze obezitatea

însăși și anestezia), embolismul pulmonar (obezitatea severă, OHS), insuficiența respiratorie.

Nu este pe deplin înțeles de ce pacienții cu obezitate severă au o rată scăzută de dezvoltare ARDS. Este posibil ca tocmai abundența de țesut adipos să reprezinte factorul protectiv.

Bibliografie

1. Björntop P. Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obes Res.* 1993;1:206-22.
2. Hsieh SD, Yoshinaga H. Abdominal fat distribution and coronary heart disease risk factors in men—waist/height ratio as a simple and useful predictor. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:585-9.
3. Shore SA, Johnson RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther.* 2006;110:83-102.
4. Biring MS, Lewis MI, Liu JI, et al. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci.* 1999;318: 293-7.
5. Ray C, Sue D, Bray G, et al. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128:501-6.
6. Halaka K, Mustajoki P, Aittomaki J, et al. Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas exchange abnormalities in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:343-6, 686.
7. Luce JM. Respiratory complications of obesity. *Chest.* 1980;78:626-31.
8. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest.* 1996;109:144-51.
9. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. The effect of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg.* 1998;87:645-60.
10. Waltemath CL, Bergman NA. Respiratory compliance in obese patients. *Anesthesiology.* 1974;41:84-5.
11. Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, et al. Impaired objectives daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: Impact of non-invasive ventilation. *Chest.* 2007;131:148-155.
12. Berger KI, Ayappa I, Chatr-Amontri B, et al. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest.* 2001;120:1231-1238.
13. Hunter JD, Reid C, Noble D. Anaesthetic management of the morbidly obese patient. *Hosp Med.* 1998;59:481-3.
14. Murphy PG. Obesity. In: Hemmings HC Jr, Hopkins PM, eds. *Foundations of Anaesthesia. Basic and Clinical Sciences.* London: Mosby, 2000;703-11.
15. Raherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child.* 2006;91:334-339.
16. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:112-119.
17. Matricardi PM, Gruber C, Wahn U, et al. The asthma-obesity link in childhood: open, questions, complex evidence and a few answers only. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:476-484.
18. Lucas SR, Platts-Mills TA. Paediatric asthma and obesity. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7:233-238.
19. Garcia-Marcos L, Canflanca IM, Garrido JB, et al. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish school children. *Thorax.* 2007;62:503-508.
20. Johnson JB, Summer W, Cufer RQ, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduce markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med.* 2007;42:665-674.
21. Resta O, Faschino-Barbara MP, Legari G, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:669-675.
22. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, et al. Pathogenesis of upper airways occlusion during sleep. *J Appl Physiol.* 1978;44:931-938.

Nicolae Bodrug, dr., profesor

Catedra Medicină internă nr. 6

USMF "Nicolae Testemițanu"

Chișinău, str. A. Pușkin, 51

E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010