

Asma e obesità

Andreina Bruno
Elisabetta Pace

Asma e obesità sono due condizioni in continua crescita, nell'incidenza e nella prevalenza, sia nel contesto europeo che in quello americano, e le tendenze sono di una ulteriore crescita. Il meccanismo base dell'associazione tra asma e obesità non è noto, sebbene siano stati proposti diversi modelli meccanici, immunologici, genetici, epigenetici, ormonali e ambientali. L'obesità è associata a un elevato numero di comorbidità, incluse le *non-communicable diseases* (NCD) più gravi per la salute dell'uomo, come le patologie cardiovascolari, il diabete e l'asma. Quest'ultima colpisce più di 300 milioni di persone in tutto il mondo. Il primo a studiare un'associazione tra obesità e asma è stato il gruppo di Camargo nel 1999¹. Da allora sono stati pubblicati numerosi studi epidemiologici sull'associazione tra asma e obesità che hanno dimostrato un aumento di rischio dell'asma o di sintomi suggestivi di asma in soggetti obesi. L'obesità rappresenta una delle comorbidità associate all'asma in gra-

do di influenzare il controllo della malattia respiratoria. I pazienti obesi affetti da asma si caratterizzano per scarso controllo dei sintomi asmatici e una peggiore qualità di vita². Tali pazienti infatti hanno maggiore compromissione della funzione polmonare in termini di FEV₁ (*Forced expiratory volume in 1 second*) e di FVC (*Forced vital capacity*), hanno ridotti volumi polmonari e ridotta forza muscolare. Inoltre, i pazienti asmatici obesi mostrano una ridotta risposta ai corticosteroidi per un incremento del recettore β dei glucocorticoidi, ovvero dell'isoforma che contrasta le attività del recettore α (isoforma α), deputato all'espletamento delle attività farmacologiche di questa categoria di farmaci. La corticoresistenza spesso presente nei soggetti asmatici obesi provoca l'impiego di dosi sempre più elevate di corticosteroidi per raggiungere il controllo dei sintomi, che a lungo andare comporta la manifestazione di importanti effetti collaterali sistemici come diabete di tipo II, ipertensione arteriosa e osteoporosi. A tal proposito, Bruno e colleghi³ hanno dimostrato che il numero di soggetti affetti da diabete di

tipo II e da OSAS è maggiore tra i pazienti asmatici obesi rispetto agli asmatici normopeso. Inoltre, in pazienti asmatici non gravi si riscontrano una migliore funzione respiratoria e una migliore composizione corporea, in termini di massa cellulare e di stato di idratazione e questi parametri correlano con un livello di attività fisica moderata, piuttosto che di sedentarietà del soggetto. Dati preliminari, che richiedono ulteriori approfondimenti, dimostrano che i pazienti asmatici obesi hanno diversi fenotipi di asma rispetto ai non obesi, e questo fenotipo può essere riconvertito attraverso una perdita di peso, cui segue un miglioramento della funzione respiratoria, un ridotto livello di ospedalizzazione e una riduzione della terapia farmacologica.

Nel soggetto obeso si riscontra un'elevata concentrazione di acidi grassi circolanti che sono in grado di stimolare alcuni recettori dell'immunità innata come i *toll-like receptor* (TLR), inducendo il rilascio di citochine infiammatorie come IL-1 (interleuchina 1), TNF α (*Tumor necrosis factor* α), IL-6 (interleuchina 6) e la proteina C reattiva (PCR), come pure un incremento del numero dei neutrofilici circolanti. La neutrofilia e l'infiammazione sistemica inoltre si associano a elevato stress ossidativo che amplifica le risposte all'esposizione agli allergeni e ai virus con conseguente incremento del numero e della gravità delle riacutizzazioni dell'asma. Da evidenziare inoltre che l'incremento dello stress ossidativo presenta ulteriori effetti negativi sulla funzione polmonare interferendo con la contrattilità muscolare, incrementando l'iperreattività e l'ipersecrezione di muco e amplificando il danno epiteliale e lo stato edemigeno. È ben noto che l'obesità da sola rappresenta una *low-grade systemic inflammation* per la presenza delle adipo-

chine pro-infiammatorie (tra le principali TNF α , la proteina C reattiva, la leptina) che si contrappongono alle miocchine antinfiammatorie, prodotte dal muscolo per effetto dell'esercizio fisico (tra cui l'irisina, di recente scoperta). La leptina, in particolare, agisce aumentando la produzione di IL-2 (interleuchina 2), TNF α e di IFN- γ (interferone γ) e la proliferazione dei linfociti Th1 (*T helper* 1) a fronte dei Th2 (*T helper* 2), che sono over-espressi e attivati nella condizione asmatica con le relative citochine. Inoltre, la leptina agisce nel contesto infiammatorio dell'asma anche attraverso l'attivazione monocitaria e macrofagica e attraverso la promozione dell'angiogenesi (aumento del fattore VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Tutti questi fattori agiscono sui processi di rimodellamento tipico della patologia asmatica. L'attuale letteratura riporta una serie di studi sulla relazione tra asma e obesità, tra asma e leptinemia che non chiariscono se la leptina possa partecipare direttamente alla patogenesi dell'asma o se i livelli circolanti di leptina siano un mero risultato della condizione di flogosi che caratterizza sia l'obesità che l'asma. Nell'ambito epiteliale bronchiale inoltre Bruno e colleghi⁴ hanno dimostrato come il **fattore pleiotropico** della leptina agisca nelle patologie infiammatorie respiratorie: lo studio, condotto sia *ex-vivo* in biopsie bronchiali di pazienti asmatici di varia entità e di soggetti sani sia *in vitro* in cellule primarie epiteliali bronchiali, mostra che le cellule epiteliali bronchiali esprimono costitutivamente sia la leptina sia il recettore e che questa espressione è significativamente ridotta nei pazienti affetti da asma grave rispetto alle altre categorie di soggetti. Questa espressione viene inoltre ripristinata dal trattamento farmacologico,

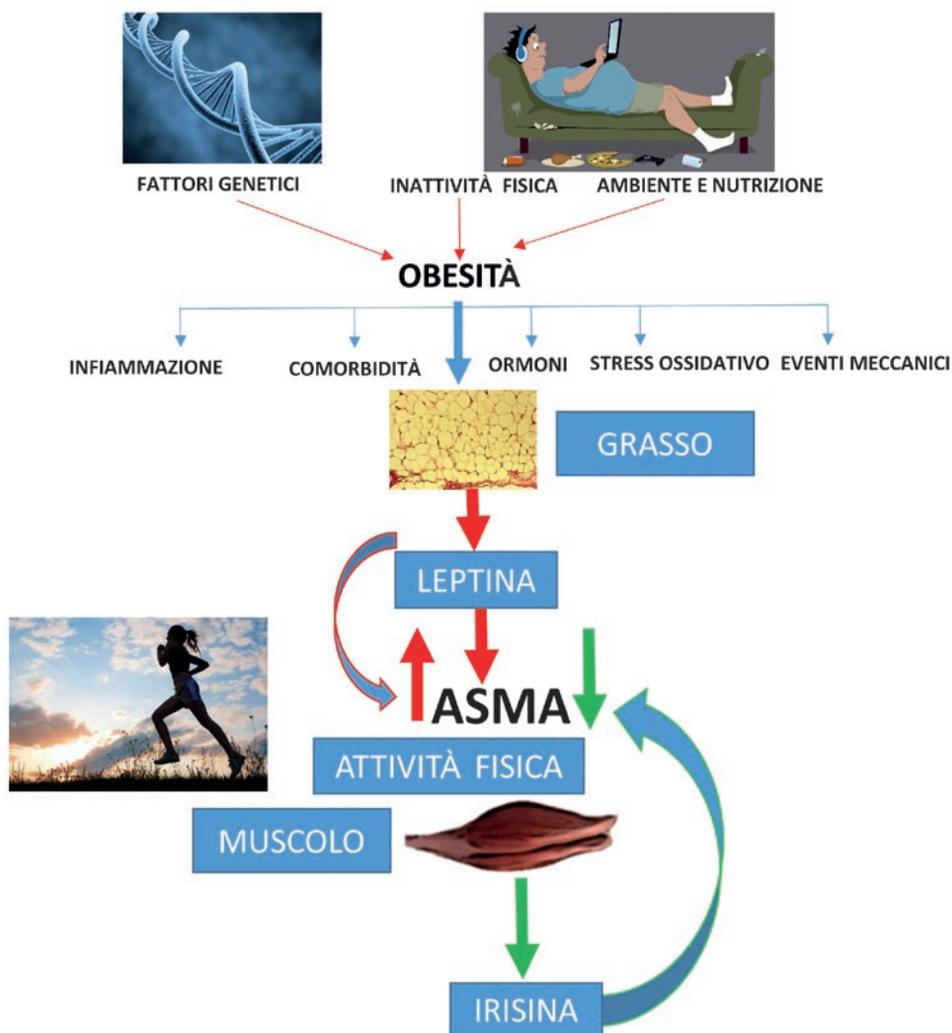


Figura 1. I fattori genetici e lo stile di vita inducono un aumento del tessuto adiposo con conseguente produzione di adipochine pro-infiammatorie (la leptina *in primis*) che contribuiscono alla genesi o ad aggravare l'asma; fattori come l'attività fisica determinano una attivazione muscolare, con conseguente produzione di miocchine antinfiammatorie (l'irisina *in primis*) che contrastano l'insorgenza o l'aggravarsi dell'asma.

correlandosi negativamente con *marker* di rimodellamento tipico dell'asma, come l'espressione del TGF- β 1 (*Transforming growth factor*- β 1) e lo spessore della lamina basale. La conclusione di questo studio è quindi che il *pathway* leptina/leptina recet-

tore è coinvolto nell'omeostasi epiteliale bronchiale dell'asma pur avendo un ruolo pro-infiammatorio e pro-angiogenico nei confronti dell'infiltrato della sottomucosa. A questo ruolo pro-infiammatorio si contrappone il ruolo antinfiammatorio delle

miochine prodotte per effetto dell'attività fisica, prima tra tutte l'irisina, che agisce sul tessuto adiposo bianco de-differenziandolo in tessuto adiposo bruno, con una maggiore attività mitocondriale e di dispendio energetico. Tale condizione porta dunque il soggetto asmatico che si allena, obeso o non obeso, a migliorare la propria composizione corporea, a ridurre il proprio tessuto adiposo bianco e a ridurre lo stato infiammatorio.

Inoltre, a oggi esistono le prime evidenze scientifiche che, pur richiedendo ulteriori conferme, portano a riconoscere ad alcuni fattori nutrizionali pre-nascita (quindi della madre) e della prima fase della vita, tra cui gli antiossidanti in genere, la vitamina D, la vitamina E, lo zinco e il ferro, un ruolo per lo sviluppo delle allergie, dell'asma e dell'obesità. Occorre anche sottolineare l'importanza di una dieta ricca di fibre attraverso l'assunzione di frutta e verdura per migliorare il controllo dell'asma. A tal proposito si è dimostrato che una dieta ricca in fibre è associata a un incremento di risposte antinfiammatorie e antiossidanti. A ciò si aggiunge che asma e obesità condividono la **stessa origine genetica**: approssimativamente circa l'8% della componente genetica dell'obesità è condivisa con quella dell'asma (cromosoma 5q, cromosoma 11q13, cromosoma 13q). Il tutto viene rappresentato schematicamente nella Figura 1.

In conclusione, i soggetti obesi presentano un incrementato rischio di morbilità per asma e una ridotta qualità di vita. Certamente la riduzione di peso in questi soggetti, una dieta più ricca di fibre e povera in grassi e l'incremento dell'attività fisica sono importanti obiettivi da perseguire in combinazione con un adeguato approccio terapeutico farmacologico per

migliorare la gestione dell'asma e per ottimizzarne il controllo. Tutti questi concetti portano quindi l'attenzione ad apprezzare il paziente asmatico non solo con la terapia farmacologica, ma anche valutando il suo peso corporeo ovvero la sua composizione corporea che non può prescindere dal livello di attività fisica e dallo stato nutrizionale. Pertanto, l'attività motoria e la nutrizione devono essere sempre personalizzate, paziente per paziente, così come la terapia farmacologica, per garantire un miglioramento nel controllo dell'asma e della percezione della condizione asmatica da parte del paziente stesso, obeso o non obeso.

Bibliografia

- 1) CAMARGO CA JR, WEISS ST, ZHANG S, 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.
- 2) NOVELLI F, BACCI E, LATORRE M, ET AL. *Comorbidities are associated with different features of severe asthma.* Clin Mol Allergy 2018;16:25.
- 3) BRUNO A, PACE E, CIBELLA F, CHANEZ P. *Body mass index and comorbidities in adult severe asthmatics.* Biomed Res Int 2014. DOI: 10.1155/2014/607192.
- 4) BRUNO A, PACE E, CHANEZ P, GRAS D, ET AL. *Leptin and leptin receptor expression in asthma.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:230-7.
- 5) WOOD LG. *Diet, obesity and asthma.* Ann Am Thorac Soc 2017;14:S332-8.
- 6) DIXON AE, HOLGUIN F. *Diet and metabolism in the evolution of asthma and obesity.* Clin Chest Med 2019;40:97-106.
- 7) TASHIRO H, SHORE SA. *Obesity and severe asthma.* Allergol Int 2019;68:135-42.