

## **Small airway dysfunction and obesity in asthmatic patients: a dangerous liaison?**

*Pepys J, Lombardi C, Comberiat P, Landi M, Berti A, Heffler E, et al.*

*Explor Asthma Allergy. 2023;1:73–89*

***A cura di Marcello Cottini, Specialista in Allergologia, Immunologia Clinica e Malattie Apparato Respiratorio, Bergamo***

In questa recente revisione della letteratura, gli autori esaminano le correlazioni tra la disfunzione delle piccole vie aeree (SAD) e obesità nei pazienti asmatici. La SAD mostra un'elevata prevalenza (50-65%) in tutti gli stadi di gravità dell'asma, ma specialmente nelle persone con malattia più grave, correlandosi significativamente con una più marcata iperreattività bronchiale, un peggiore controllo dell'asma e un maggior numero di riacutizzazioni.

Negli ultimi anni l'oscillometria ad impulsi (IOS), si è dimostrata la metodica più efficace per evidenziare la SAD, sia in adulti che in bambini, in tutti gli stadi di gravità della malattia.

Questa revisione mette in luce i risultati recenti sull'impatto della SAD sui pazienti asmatici obesi. Inoltre, evidenzia come l'oscillometria possa essere utilizzata in ambito ambulatoriale per rilevare precocemente il danno alle piccole vie aeree nell'asma del paziente obeso, portando potenzialmente a un miglioramento del trattamento della malattia.

L'obesità rappresenta un importante problema sanitario su scala globale, con un impatto significativo soprattutto nei paesi sviluppati. Questa patologia influisce notevolmente sulla funzione polmonare, come ad esempio i volumi polmonari: l'aumento dell'indice di massa corporea (BMI) si associa infatti ad un più rapido declino di FEV1 e FVC negli adulti asmatici sovrappeso e obesi rispetto ai loro coetanei normopeso. Un'elevata percentuale degli adulti con asma grave è anche obeso e ciò causa nei pazienti con entrambe le patologie un aumento significativo dell'uso di farmaci e dei ricoveri ospedalieri. L'obesità costituisce inoltre un fattore di rischio considerevole per lo sviluppo e la morbilità dell'asma, sia nei bambini che negli adulti e gli individui con obesità spesso mostrano un controllo peggiore dell'asma e sintomi più gravi rispetto ad asmatici normopeso (particolarmente il sesso femminile). I pazienti obesi con asma presentano caratteristiche fenotipiche distintive e, attualmente, l'asma correlata all'obesità è classificata in due

forme, entrambe associate a sintomi asmatici più gravi. La prima forma è caratterizzata da un endotipo infiammatorio non tipo 2, che presenta un esordio in età adulta (nelle femmine, dopo il menarca) mentre la seconda forma è un fenotipo/endotipo con infiammazione di tipo 2 ad esordio precoce. Entrambi i fenotipi presentano iperresponsività bronchiale (AHR) dopo stimolazione con metacolina, mentre gli individui obesi non asmatici non sono in genere iperresponsivi. Nei pazienti con LONA (Late-Onset Non-allergic Asthma), diventare obesi rappresenta un fattore "causale" per l'insorgenza dell'asma. Infatti, sembra che la LONA sia una conseguenza diretta dell'obesità. In questi soggetti nonostante sia presente spesso una normale funzione delle grandi vie aeree misurata dalla spirometria, ci può essere una maggiore resistenza delle vie aeree, in particolare in quelle periferiche, con conseguente difficoltà respiratoria e ridotta capacità funzionale. Gli individui asmatici obesi (che in genere presentano un'infiammazione minima alle vie aeree) con LONA respirano con una capacità polmonare ridotta a causa del peso aggiunto sulla parete toracica, che porta a AHR. La LONA nei pazienti obesi deriva quindi da fattori meccanici: respirazione a bassi volumi polmonari e restringimento delle vie aeree periferiche. Inoltre, gli individui obesi con LONA hanno vie aeree periferiche più facilmente comprimibili rispetto agli individui obesi senza asma e questo sembra essere dovuto a una diminuzione della rigidità delle pareti delle vie aeree distali. Esiste un sottogruppo di pazienti asmatici obesi che presentano una quantità sproporzionata di disfunzione delle vie aeree periferiche rivelata dall'oscillometria rispetto a quanto mostrato dalla spirometria. Questa disfunzione delle vie aeree periferiche indica una condizione respiratoria significativa che non può essere facilmente rilevata solo con la spirometria. Questo studio infatti suggerisce come l'infiammazione e la disfunzione delle piccole vie aeree, rilevate grazie a queste tecniche avanzate, aumentino il rischio di asma persistente, asma grave e lo scarso controllo dell'asma negli adulti e nei bambini obesi.

Tuttavia, le conoscenze sulla relazione tra compromissione delle vie aeree periferiche e obesità nell'asma sono limitate, principalmente a causa della storica mancanza di accesso a metodi di valutazione non invasivi per studiare la SAD. Studi recenti, mediante analisi multivariate e modelli di equazioni strutturali, hanno dimostrato che l'obesità rappresenta un importante predittore indipendente di SAD nei pazienti con asma gestiti in comunità. Uno studio condotto in Italia ha evidenziato, tramite utilizzo di indagini oscillometriche, che il sovrappeso era tra i predittori più forti di SAD. In particolare, un'analisi ad albero decisionale ha mostrato che i pazienti asmatici in sovrappeso con

sintomi indotti da esercizio fisico hanno una prevalenza di SAD del 94%. Altri studi hanno dimostrato che la funzione delle vie aeree distali è influenzata dall'obesità, misurata mediante IOS, anche in soggetti con spirometria normale. Ad esempio, è stato evidenziato che l'obesità è caratterizzata da disfunzione delle vie aeree periferiche con aumento della resistenza delle piccole vie aeree e peggioramento della reattanza a bassa frequenza (AX), che riflette la rigidità polmonare. Inoltre, l'obesità è anche caratterizzata da una maggiore reattività alla metacolina, soprattutto nelle piccole vie aeree.

### **L'impatto della SAD sulla gestione dell'asma nei pazienti obesi**

Una corretta valutazione dei fenotipi clinici e degli endotipi infiammatori coinvolti nell'asma sembra essenziale per una medicina di precisione efficace nei pazienti obesi asmatici. I corticosteroidi inalatori (ICS) sono ampiamente riconosciuti come trattamento efficace per l'asma, e valutare l'endotipo infiammatorio nei pazienti obesi può aiutare a prevedere la loro risposta alla terapia con ICS. Infatti, i pazienti obesi con infiammazione eosinofila hanno maggiori probabilità di rispondere positivamente agli ICS, a differenza di quelli con infiammazione neutrofila e FVC ridotta, che probabilmente non rispondono agli ICS e possono addirittura sperimentare un peggioramento dei sintomi con l'aumento della terapia con ICS.

Inoltre, alcuni studi hanno mostrato in pazienti asmatici obesi una minore risposta agli ICS in combinazione con i beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA), sia in termini di FEV1 che del rapporto FEV1/FVC, insieme a una riduzione meno significativa dei valori di FeNO. Rispetto ai pazienti normopeso, quelli obesi hanno infatti una minore probabilità di raggiungere il controllo dell'asma utilizzando ICS o ICS più LABA, con una probabilità circa 3 volte inferiore di raggiungere il controllo rispetto a quelli con un BMI medio.

La determinazione di un fenotipo specifico di SAD può influire significativamente sulle decisioni terapeutiche. A questo proposito, l'IOS può essere un valido strumento per caratterizzare meglio la disfunzione delle vie aeree periferiche come aspetto trattabile della malattia polmonare, portando a piani di trattamento più personalizzati per i pazienti asmatici.

È interessante notare che la SAD dei pazienti obesi può essere trattata con farmaci biologici, che hanno dimostrato miglioramenti non solo nel controllo dei sintomi dell'asma, nella riduzione dell'uso di corticosteroidi orali e nella diminuzione della frequenza delle riacutizzazioni, ma anche

nella funzione delle piccole vie aeree. L'utilizzo di Omalizumab ha mostrato risultati contrastanti nei pazienti obesi con infiammazione di tipo 2. Al contrario, l'efficacia di Dupilumab negli individui obesi con asma sembra essere più evidente. Un'analisi post-hoc di uno studio in fase 3, che ha incluso 1.584 pazienti con conteggio elevato di eosinofili periferici e FeNO, ha dimostrato una diminuzione del tasso annuale di riacutizzazioni d'asma. Questa riduzione è stata osservata indipendentemente da fattori demografici, incluso il BMI. In misura simile, il mepolizumab ha mostrato dati favorevoli nei pazienti asmatici obesi: in una meta-analisi post-hoc (32% dei pazienti erano obesi) ha mostrato una riduzione del tasso di riacutizzazioni clinicamente significative, della qualità di vita correlata alla salute e del controllo dell'asma indipendentemente dai valori di BMI. Per i pazienti obesi con infiammazione non di tipo 2, i nuovi biologici, come il tezepelumab recentemente approvato, potrebbero avere un ruolo importante.

Dato l'impatto così significativo dell'obesità sull'asma, la perdita di peso può svolgere un ruolo nel migliorarne la gestione. Diversi studi hanno dimostrato che una perdita di peso adeguata può portare a miglioramenti significativi nel controllo dell'asma e della funzione polmonare. La perdita di peso può essere ottenuta attraverso mezzi chirurgici e non. E' stato infatti dimostrato che la chirurgia bariatrica può alleviare la compressione polmonare negli individui obesi con e senza asma.

## **Conclusioni**

Nonostante la disponibilità di terapie efficaci, molti pazienti asmatici obesi continuano a sperimentare uno scarso controllo della malattia nella vita reale. L'obesità è un forte predittore indipendente di SAD nei pazienti asmatici gestiti in comunità, in particolare in quelli con LONA. Considerato l'impatto significativo della SAD sul controllo dell'asma, appare assai utile ricercarla attivamente nell'ambito della gestione dei pazienti asmatici obesi. Di conseguenza, riteniamo che l'incorporazione dell'IOS nel processo diagnostico di routine per i pazienti asmatici obesi in ambito clinico possa risultare vantaggiosa. L'identificazione della SAD attraverso l'IOS può aiutare gli operatori sanitari a determinare la probabilità di una riacutizzazione dell'asma e a prendere decisioni terapeutiche informate, consentendo una gestione dell'asma più personalizzata e specifica.