

Obesità ed apparato respiratorio

Ambrogio Di Caterino, Giulio Cocco

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni la comunità scientifica pneumologica sta progressivamente modificando il proprio campo di interesse, ed è sempre più orientata allo studio delle interazioni tra apparato respiratorio ed organismo in toto, piuttosto che non a quello del polmone come organo isolato. Proprio negli stessi anni, nel mondo occidentale si è verificato un fenomeno particolare: si è avuta una modifica sostanziale del peso corporeo medio, con uno spostamento verso destra della curva ponderale della popolazione generale, e con il relativo incremento di tutti gli effetti patologici legati all'aumento di peso. In effetti sappiamo già molto sulle interazioni obesità-metabolismo ed obesità-apparato cardio-vascolare: molto di meno sulle possibili interazioni tra obesità ed apparato respiratorio. Ci è sembrato perciò interessante proporre una rassegna della Letteratura più recente in merito a queste interrelazioni, finalizzata ad aiutare lo pneumologo nella gestione pratica del paziente obeso con patologia respiratoria.

Definizione di obesità

L'obesità è una condizione complessa, multifattoriale, nella quale l'eccesso di peso corporeo rappresenta un fattore di rischio per la salute dell'individuo. Un numero sempre maggiore di evidenze scientifiche suggerisce che l'obesità non è semplicemente un problema di volontà o di autocontrollo, ma piuttosto una alterazione complessa che coinvolge la regolazione dell'appetito ed il metabolismo energetico, associata ad un certo numero di co-morbidità. Anche se la sua eziologia non è scientificamente provata, in essa sono

certamente coinvolti fattori genetici, metabolici, biochimici, culturali e psico-sociali. Nella realtà, anche se esistono individui che diventano obesi per predisposizione genetica o biologica, la maggior parte delle volte il sovrappeso e l'obesità riflettono gli atteggiamenti comportamentali e sociali che caratterizzano lo stile di vita occidentale (sovraccarico calorico e sedentarietà).

Allo stato attuale non esiste una definizione clinica di obesità che ci dica da che momento in poi l'eccesso di grasso corporeo rappresenta un rischio per la salute dell'individuo.

È prassi generale effettuare una misura indiretta del grasso corporeo, la rilevazione del Body Mass Index (BMI), indice di massa corporea, facilmente ottenibile (peso in Kg diviso altezza in metri elevata al ²).

La International Obesity Task Force della World Health Organization ha raccomandato nel 1997 questa classificazione del sovrappeso e dell'obesità: BMI tra 25,00 e 29,9 = sovrappeso; superiore a 30: obesità. Ad essa faremo riferimento in questa trattazione.

Negli adulti si ritiene che già il semplice sovrappeso sia legato ad un aumento di rischio per la salute individuale; per i bambini il discorso è più complicato e meno definito, data la grossa influenza che l'accrescimento e i fattori ormonali, in continua evoluzione, hanno sul peso corporeo.

Effetti meccanici dell'obesità sull'apparato respiratorio

Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi sulla relazione inversa tra funzionalità respiratoria e vari indici di obesità o di distribuzione del grasso. Questi indici includono, oltre il BMI, la circonferenza della vita, il rapporto tra circonferenza della

vita e superficie corporea (o altezza), la percentuale di massa grassa, lo spessore delle pliche cutanee. Tutti gli studi concludono per una significativa relazione inversa tra sovrappeso/obesità, volumi polmonari, e restringimento delle vie aeree, con quest'ultimo indice compromesso molto più significativamente di quanto atteso sulla base della riduzione dei volumi polmonari, indipendentemente dall'abitudine al fumo e dal sesso del paziente. E questo suggerisce che negli obesi siano presenti dei cambiamenti strutturali e/o funzionali del calibro delle vie aeree specificamente associati all'aumento di peso, non dovuti a semplice effetto meccanico. Sono stati identificati anche molti altri effetti meccanici del sovrappeso/obesità sulla funzione respiratoria. L'accumulo di grasso sulla parete toracica e sul diaframma può, innanzitutto, comprometterne l'espansione, determinando una diminuzione dei valori di VEMS e CVf suggestiva di un pattern restrittivo. La deposizione di grasso tra muscoli e costole diminuisce poi la compliance della parete toracica, aumentando così la domanda metabolica e il carico respiratorio dell'obeso anche a riposo. Infine l'ostruzione delle piccole vie aeree presente negli obesi – più volte dimostrata – determina in sequenza ipossia, stimolazione simpatica, e conseguente aumento delle resistenze vascolari polmonari.

In effetti si ritiene oggi che gli effetti meccanici dell'adiposità siano legati non solo alla sua quantizzazione, ma, principalmente, alla sua distribuzione corporea. Una disposizione centrale del grasso corporeo, più marcata intorno al tronco e all'interno dell'addome, è infatti particolarmente rilevante nell'influenzare negativamente la funzione respiratoria. Un'adiposità che interessi prevalentemente le fasce muscolari sembra avere invece un effetto positivo sulla funzionalità respiratoria, specialmente nel paziente anziano.

Una certa quota della diminuita funzionalità respiratoria degli obesi è probabilmente dovuta anche alla diminuita attività fisica. Di questa correlazione non esistono dimostrazioni dirette, ma inverse: periodi prolungati di training fisico migliorano la CVf

Lais

Vaccino antiallergico

Allergoide Sublinguale

Compresse Gocce

Lofarma

The unique Allergoid SLIT

degli obesi, indipendentemente dalla perdita di peso. Queste alterazioni della fisiologia respiratoria dell'obeso, presenti anche in assenza di qualsiasi malattia, spiegano bene la chiara associazione che esiste tra obesità e dispnea. Lo sbilanciamento tra la domanda dei muscoli respiratori e la loro capacità di soddisfare questa domanda porta alla percezione dell'aumentato lavoro respiratorio, e quindi alla dispnea. Logicamente la dispnea in questi pazienti può essere dovuta anche ad altre patologie, respiratorie o cardiache, presenti nello stesso paziente: una corretta diagnostica differenziale diviene perciò imperativa ogni volta che ci troviamo di fronte ad un obeso dispnoico, perché l'eventuale esistenza di queste condizioni cliniche richiede una strategia diagnostica e terapeutica diversa da quella necessaria per trattare la semplice obesità.

Interazioni obesità – infiammazione – apparato respiratorio

Al giorno d'oggi si ritiene che tanto l'obesità quanto alcune malattie croniche dell'apparato respiratorio (asma, bronchite cronica, ecc.) siano malattie infiammatorie. In effetti l'obesità lo è certamente: innanzitutto sotto il profilo cellulare. Il tessuto adiposo è, infatti, molto ricco in macrofagi attivati; inoltre è stato dimostrato che nei linfonodi dei pazienti obesi vi è un continuo scambio di informazioni tra linfociti ed adipociti. Gli adipociti producono in particolare due messaggeri attivi in questo senso: la leptina, pro-infiammatoria e capace di potenziare la risposta immune, e l'adiponectina, che esercita prevalentemente effetti anti-infiammatori. La leptina è l'ormone della sazietà, prodotto dagli adipociti in proporzione alla loro massa. Nell'obeso le concentrazioni sieriche di leptina sono da 4 a 6 volte superiori al normale, suggerendo una resistenza a questo ormone a livello dei recettori della sazietà, simile alla resistenza all'insulina che si osserva nel diabete di tipo II. Fa parte della famiglia IL-6 delle citochine. Agisce a livello ipotalamico, per dare il segnale di sazietà ed aumentare il metabolismo basale. I recettori per la leptina

sono espressi però anche al di fuori dell'ipotalamo, e la loro stimolazione ha effetti rilevanti su molti organi e tessuti, compresi polmone e tessuto emopoietico. In conseguenza degli effetti sulle cellule immuno-competenti (stimolazione del profilo citochinico CD4+ T), la leptina ha anche effetti pro-infiammatori, come la stimolazione del rilascio del *tumor necrosis factor* α e di IL6 da macrofagi e linfociti trattati con endotossina. In conseguenza di ciò, l'eccesso di leptina si traduce in uno stato di infiammazione delle vie aeree, e quindi in un aumento l'IBA, negli individui obesi.

Malgrado gli adipociti siano la più importante sorgente di adiponectina, i livelli di adiponectina sierica non aumentano nell'obesità come invece fanno i livelli di leptina. Al contrario, vi è una tendenza ad avere bassi livelli di adiponectina negli obesi: il che comporta un ulteriore sbilanciamento nel rapporto leptina/adiponectina, con ulteriore incremento dell'attività pro-infiammatoria. Infatti, anche se gli effetti principali dell'adiponectina sono quelli metabolici, questo ormone ha anche proprietà anti-infiammatorie, diminuendo l'efficacia del TNF- α . Inibisce inoltre la proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce stimulate dai mitogeni, favorite dalla leptina: lo sbilanciamento a favore di quest'ultima potrebbe favorire l'aumento della muscolatura liscia delle vie aeree, caratteristico negli obesi.

Il riflesso pratico dell'aumentata attività pro-infiammatoria nell'obesità è dato dal rilievo costante di aumentate concentrazioni sieriche di proteina C-reattiva, di *tumor necrosis factor* α , e di interleuchina 6 nella popolazione interessata: dalla presenza cioè di una infiammazione cronica che può sommarsi a quella determinatasi per altre patologie respiratorie (asma, bronchite cronica, ecc.), potenziandola significativamente.

Obesità e disturbi respiratori durante il riposo notturno

L'eccesso ponderale è oramai universalmente riconosciuto come predittore di disturbi respiratori durante il sonno (DRS). Le osservazioni

cliniche e gli studi popolazionistici condotti in Europa, Stati Uniti, Asia, Australia, hanno concordemente dimostrato una aumentata prevalenza di DRS proporzionale all'aumento di BMI, circonferenza del collo ed altri indici di obesità, fornendo una base epidemiologica forte all'ipotesi di una associazione causale. La forma più comune di DRS è l'apnea ostruttiva durante il sonno (OSAS), nella quale si verifica, appunto durante il sonno, un ripetuto collasso totale (apnea) o parziale (ipopnea) delle alte vie respiratorie. Ciò determina delle vere e proprie interruzioni del ritmo respiratorio durante il sonno, con ipossia transitoria intermittente (eventi). Questi eventi si risolvono spesso con dei bruschi risvegli dal sonno profondo (*arousal*), da cui risulta una frammentazione del sonno, che porta a sua volta ad una eccessiva sonnolenza diurna. Il gold standard diagnostico per i disturbi del sonno è la polisonnografia notturna, che riconosce gli eventi apnoici ed ipopnoici, e determina se essi siano ostruttivi o invece dovuti ad un anomalo controllo centrale della respirazione. L'unità di misura più comunemente utilizzata per valutare i DRS è l'indice apnea/ipopnea (AHI: numero di eventi apnoici ed ipopnoici per ora di sonno). L'eccesso di peso corporeo è certamente il fattore più rilevante tra quelli che predispongono ai DRS; altri fattori sono quelli genetici, il sesso, l'età, la razza ed il gruppo etnico, le anomalie delle alte vie respiratorie, i vari fenotipi cranio-facciali, ecc. La rilevanza dell'eccesso ponderale viene confermata anche dai dati epidemiologici, che registrano negli ultimi venti anni un aumento parallelo della prevalenza di obesità e di DRS. Ciò ha generato un gran numero di studi tendenti ad identificare i meccanismi dell'interazione tra queste due condizioni, che qui di seguito riassumiamo brevemente. Una specifica localizzazione anatomica del grasso in eccesso, capace di influenzare la struttura delle vie aeree alterandone la geometria, compromettendone la funzione (per aumentata collassabilità), o determinando la diminuzione della compliance toracica, è probabilmente rilevante nella patogenesi dei DRS in pazienti obesi: il calo ponderale

GIMBE®

Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

in collaborazione con



Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia
Respiratoria

WORKSHOP

**CLINICAL
GOVERNANCE
IN PNEUMOLOGY**

EDIZIONE 2007

FERRARA

**4-6 GIUGNO
2007**

www.gimbe.org/eventi/ep



MIDIA srl Via Santa Maddalena, 1 • 20052 Monza MI
Tel. 0392 304 440 • Fax 0392 304 442 • midia@midiaonline.it

www.midiaonline.it

sembra infatti capace di far diminuire significativamente l'AHl (Apnoea/Hipopnoea Index), quando non di risolvere completamente la patologia. L'influenza ormonale è invece ipotizzabile sulla base di un ragionamento deduttivo, basato sulla valutazione di quanto accade alle donne obese in menopausa: la menopausa segna infatti una linea di confine oltre la quale la prevalenza di DRS aumenta significativamente. In un primo momento era stato ipotizzato che estrogeni e/o progesterone potessero avere un ruolo protettivo, che veniva logicamente meno alla menopausa: questa ipotesi non è stata però confermata dagli studi sperimentali. Si pensa oggi che l'alterazione del quadro ormonale che caratterizza la menopausa contribuisca sì all'aumento di prevalenza dei DRS, ma solo indirettamente, favorendo l'aumento del grasso corporeo e la sua deposizione addominale o centrale.

Ma probabilmente il ruolo centrale, per quanto riguarda la capacità degli ormoni di condizionare le interrelazioni tra obesità e DRS, spetta alle adipocitochine, gli ormoni rilasciati dagli adipociti. Abbiamo già visto come leptina ed adiponectina giochino un ruolo nell'infiammazione sistemica, e quali ne siano i riflessi pro-infiammatori a livello polmonare. Ma c'è di più, in quanto i DRS sono associati a livelli di leptina più alti di quelli che ci si aspetterebbe sulla base dell'aumento di peso corporeo. Questo lascia aperto il campo a due interpretazioni: i livelli di leptina aumentano a causa dei DRS, oppure, più probabilmente, ne sono almeno in parte la causa. Sempre a proposito delle inter-relazioni ormoni-DRS-obesità, è stato dimostrato che la frammentazione del sonno che caratterizza i DRS determina alterazioni della secrezione e della sensibilità all'insulina, diminuzione dell'ormone della crescita ed aumento del cortisolo. Questi meccanismi potrebbero rappresentare il legame tra DRS e sindrome metabolica, di cui forse i DRS stessi potrebbero essere considerati ulteriore espressione.

Sindrome obesità – ipoventilazione

Insufficienza respiratoria ipercapnica e cuore polmonare vengono frequentemente osser-

vati nel paziente obeso. In assenza di altre cause identificabili di insufficienza respiratoria, questa sindrome viene oggi definita "sindrome obesità-ipoventilazione".

Come è facile capire, la grave insufficienza respiratoria, con grave ipossiemia e ipercapnia, in presenza di ipertensione polmonare, rappresentano i sintomi cardine per l'identificazione della sindrome. Alcuni pazienti presentano anche OSAS, ma il fatto che la sindrome possa essere presente anche in assenza di sleep apnea suggerisce che sono gli effetti meccanici dell'obesità che portano all'ipoventilazione cronica ed al progressivo esaurimento muscolare.

Obesità ed asma

I ricercatori hanno sempre sospettato che vi fosse una qualche associazione tra asma ed aumento di peso. L'assunto più comune è che l'aumento di peso si verifica perché molti asmatici evitano l'attività fisica, dal momento che l'esercizio può scatenare i loro sintomi. In effetti la questione se la relazione tra asma ed obesità sia una associazione reale o soltanto casuale rimane aperta. Vi sono studi che hanno dimostrato, nell'adulto, una associazione tra asma o sintomi di asma (senza diagnosi medica) e BMI, ma ve ne sono altri che non riescono a dimostrare una associazione tra iper-reattività bronchiale e BMI. L'associazione tra i trend in aumento di asma ed obesità che si sta avendo nel mondo industrializzato non è tutta statisticamente spiegabile in base alla casualità, il che farebbe pensare che vi siano altri fattori implicati. Per alcuni autori questi fattori potrebbero essere rappresentati dal reflusso gastro-esofageo e dai disturbi del sonno, e quindi l'associazione sarebbe dovuta a variabili che, determinate dall'aumento ponderale, intervengono nella patogenesi dell'asma. Per altri l'associazione tra le due condizioni potrebbe essere dovuta al fatto che negli obesi la percezione dei sintomi respiratori aumenta con l'aumentare del BMI: si dovrebbe parlare quindi non di associazione tra asma ed obesità, ma di associazione tra percezione dell'asma ed obesità.

Ma l'obesità può influenzare l'insorgenza di asma anche attraverso la sua azione (pro-infiammatoria) sul sistema immunitario; gli ormoni sessuali femminili possono giocare il loro ruolo nel determinare entrambe le condizioni; un gran numero di fattori dietetici possono intervenire a loro volta tanto sull'aumento ponderale che nella genesi dell'asma: vi sono, cioè, tantissimi punti di possibile interferenza reciproca tra le due condizioni. Solo studi prospettici su grandi popolazioni potranno risolvere il dubbio se l'associazione obesità/asma sia causale o casuale. Ci limiteremo perciò ad elencare i punti fermi, su cui non esiste discussione, che possono contribuire a chiarire i termini della discussione:

- non vi sono dubbi che esista un trend parallelo di incremento di asma ed obesità registrato negli anni '80 e '90: ciò ha portato alla speculazione che l'aumento ponderale possa spiegare l'aumentata prevalenza di asma
- l'obesità è un fattore di rischio per atopia
- l'eotassina, una chemochina secreta dal tessuto adiposo fortemente espressa in concentrazioni elevate nel siero degli obesi, svolge un ruolo chiave nella infiammazione bronchiale eosinofilo-mediata: ruolo che potrebbe rappresentare il legame patogenetico tra obesità ed asma.

Gestione pratica del paziente obeso con problemi pneumologici

La composizione corporea non deve essere valutata routinariamente nel paziente respiratorio, ma solo quando il BMI indichi sovrappeso od obesità oppure quando siano sospettate patologie in qualche modo influenzate dal peso corporeo. In questi pazienti può risultare utile anche differenziare la massa magra dalla massa grassa, dal momento che la massa muscolare può essere ridotta anche in presenza di BMI aumentato. Questa differenziazione può essere fatta in maniera semplice misurando lo spessore delle pliche cutanee in quattro sedi – tricipite, bicipite, sottoscapolare, sopra la spina iliaca – ed utilizzando equazioni o tavole preparate

GIMBE®

Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

in collaborazione con



Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara
Unità Operativa di Fisiopatologia
Respiratoria

WORKSHOP

**CLINICAL
RESEARCH
IN PNEUMOLOGY**

EDIZIONE 2007

FERRARA

**25-27 GIUGNO
2007**

www.gimbe.org/eventi/ep



MIDIA srl Via Santa Maddalena, 1 • 20052 Monza MI
Tel. 0392 304 440 • Fax 0392 304 442 • midia@midiaonline.it

www.midiaonline.it

all'uopo: sempre tenendo presente che questa valutazione antropometrica non è valida nei pazienti più anziani, in cui la distribuzione del grasso è molto diversa da quella degli individui più giovani. Anche la valutazione dell'impedenziometria è molto semplice (e certamente molto più esatta), ma richiede la disponibilità di una apposita apparecchiatura (Tabella 1). Sempre in corso di prima accoglienza, è bene somministrare al paziente obeso con problemi respiratori un questionario sulla qualità del sonno (Tabella 2), che può essere utile per escludere o praticare successive indagini strumentali. Si segue poi il protocollo previsto (Tabella 1), seguendo lo schema classico: accertamento di malattia / identificazione della classe di gravità / valutazione dei riflessi sistemici / capacità di esercizio / monitoraggio.

Affrontando il paziente con patologie respiratorie correlate all'obesità bisogna poi tener presenti una serie di possibili complicanze

fisiche e psicologiche legate al sovrappeso, che possono avere grosse implicazioni nella gestione della malattia respiratoria: complicanze cardiache, diabete mellito, ipertensione, ictus, alcuni tipi di tumore-prostata, endometrio, mammella, colon, dislipidemia, malattie della cistifellea, ridotta fertilità, osteoartrite, discriminazione sociale, ecc. Tutte vanno indagate, e, nel caso, trattate adeguatamente.

Implicazioni respiratorie della terapia dell'obesità

La riduzione del peso corporeo è indubbiamente la strategia ottimale per il trattamento dei pazienti obesi con disturbi respiratori. Non vi sono strategie preferenziali in relazione alla situazione respiratoria: un paziente con sintomi clinici gravi andrà logicamente trattato con un approccio più aggressivo, che preveda anche opzioni invasive e non la sola terapia dietetica e/o farmacologica dell'obe-

Tabella 1: Algoritmo per l'approccio diagnostico al paziente obeso con patologia respiratoria.

1. Sospetto di pneumopatia legata all'obesità: prima accoglienza.	Rilevazione dei sintomi ed esame fisico Procedure di screening comprensive di BMI, misurazione delle pliche e/o impedenziometria Misurazione della circonferenza della vita, del braccio, della coscia Questionario sulla qualità del sonno
2. Accertamento di malattia	Spirometria; 1) test di reversibilità; 2) test di provocazione bronchiale aspecifica (sotto monitoraggio saturimetrico) Emogasanalisi Saturimetria notturna
3. Identificazione della classe	Polisonnografia Polisonnografia sotto C-PAP, e/o in ossigenoterapia HRCT
4. Valutazione	Esami ematologici (studio glicemia temporizzata, emocromo. PCR, VES, fibrinogeno) Ecg Ecocardiogramma MOC Eventuali altre indagini relative alla patologia respiratoria di riferimento
5. Capacità di esercizio	6 Min Walk Test
6. Monitoraggio ogni tre mesi	BMI, misurazione delle pliche e/o impedenziometria Emogasanalisi Saturimetria notturna 6 Min Walk Test Emogasanalisi
7. Monitoraggio ogni sei mesi	Ecg Ecocardiogramma

Tabella 2: Versione italiana validata della Epworth sleepiness scale.

Epworth sleepiness scale (versione italiana validata)				
Indica per ogni situazione qui riportata il grado di facilità (0 – 1 – 2 –3) all'appisolamento o all'addormentamento				
1. Seduto, mentre leggo	0	1	2	3
2. Guardando la TV	0	1	2	3
3. Seduto, inattivo, in un luogo pubblico (a teatro, ad una conferenza, ecc.)	0	1	2	3
4. Passeggero in un'automobile, per un'ora senza soste	0	1	2	3
5. Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione	0	1	2	3
6. Seduto, mentre parlo con qualcuno	0	1	2	3
7. Seduto tranquillamente dopo pranzo, senza aver bevuto alcolici	0	1	2	3
8. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico	0	1	2	3

Interpretazione:

- < 12 soggetto con normale sonnolenza diurna
- 12-14 soggetto con ipersonnolenza diurna (probabile OSAS lieve)
- > 14 soggetto con importante ipersonnolenza diurna (probabile OSAS grave)

sità. Tenendo presente che i pazienti con malattie respiratorie croniche sono spesso fisicamente inattivi, è bene considerare nel trattamento dell'obesità anche la terapia riabilitativa e/o una strategia di training psico-fisico che possa aiutare ad aumentare il livello della loro attività fisica. L'impatto del calo ponderale sulla dispnea dei pazienti obesi con disturbi respiratori cronici è stato poco approfondito: è stato studiato solo nell'asma, dove è stato dimostrato che un dimagrimento significativo migliora la funzione respiratoria ed i sintomi, ma non influenza l'IBA.

Conclusioni

Le relazioni tra eccesso di peso corporeo ed apparato respiratorio sono dunque molteplici, andando dal semplice effetto meccanico, alle complesse inter-relazioni tra mediatori infiammatori o immunologici ed organo bersaglio, a vere e proprie patologie specifiche. È evidentemente un campo di ricerca ancora aperto, in cui le cose che conosciamo sono certamente una frazione minimale di quelle che ci sono ignote. Tutto ci porta a credere però che sia ancora valido, in questo campo, quanto affermato da Ippocrate (460-377 a.C.), e cioè “...se fossimo in grado di fornire a ciascuno la giusta dose di nutrimento e di esercizio fisico, né in difetto né in eccesso, avremmo trovato la strada per la salute.”

Bibliografia essenziale

- Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N, Khaw KT. Abdominal Obesity and Respiratory Function in Men and Women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1140-1149.
- Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Obesity: Assessment and Management in Primary Care. *American Family Physician* 2001. Vol. 63/No. 11.
- King GG, Brown NJ, Diba C, Thorpe CW, Muñoz P, Marks GB, Toelle B, Ng K, Berend N, Salome CM. The effects of body weight on airway calibre. *Eur Respir J* 2005; 25: 896-901.
- El-Gamal H, Khayat A, Shikora S, Unterborn JN. Relationship of Dyspnea to Respiratory Drive and Pulmonary Function Tests in Obese Patients Before and After Weight Loss. *Chest*. 2005; 128: 3870-3874.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005; 82: 996-1003.
- Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*, 2005; 99: 1592-1599.
- Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 367-70.
- Bergeron C, Boulet LP, Hamid Q. Obesity, allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1102-4.
- Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 925-7.