

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"**

**Departamentul Medicină Internă,
Disciplina de sinteze clinice**

**Diana FETCO-MEREUȚĂ, Dumitru BINIUC,
Tatiana DUMITRAȘ, Cornelia TALMACI**

AFECTIUNILE PULMONARE ÎN OBEZITATE

Recomandare metodică

Chișinău, 2023

HO Sirop

Natural

(*Hedera helix*)

7,4 mg/ml



-  **Expectorant**
-  **Mucolitic**
-  **Bronholic
moderat**

**Efectiv în toate tipurile de tuse!
PENTRU TOATĂ FAMILIA!**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
”NICOLAE TESTEMIȚANU”

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice

**Diana FETCO-MEREUȚĂ, Dumitru BINIUC,
Tatiana DUMITRAȘ, Cornelia TALMACI**

AFECTIUNILE PULMONARE ÎN OBEZITATE

Recomandare metodică

Chișinău, 2023

Recomandarea metodică a fost aprobată de Comisia științifico-metodică de profil „Medicină internă” a Departamentului Medicină Internă al USMF “Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr.3 din 13.03.2023) și la ședința Consiliul de Management al Calității USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 5 din 20.03.2023).

Autori:

- Diana Fetco-Mereuță** – asistent universitar, Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă
- Dumitru Biniuc** – medic-rezident, anul III, specialitatea Medicină internă, Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă
- Tatiana Dumitraș** – dr.șt.med., conferențiar universitar, Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă
- Cornelia Talmaci** – dr.șt.med., conferențiar universitar, Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă

Lucrarea este destinată studenților și rezidenților.

Referenți:

- Alexandru Corlăteanu** – dr.hab.șt.med., profesor universitar, Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină Internă
- Eudochia Țerna** – dr.șt.med., conferențiar universitar, Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții din Republica Moldova

Afecțiunile pulmonare în obezitate: Recomandare metodică / Diana Fetco-Mereuță, Dumitru Biniuc, Tatiana Dumitraș, Cornelia Talmaci; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice. – Chișinău : [S. n.], 2023 (Print-Caro). – 76 p.Bibliogr.: p. 67-72 (65 tit.). – [56] ex.

ISBN 978-9975-175-01-2.

616.24-056.25

A 25

CUPRINS

| | |
|---|----|
| Abrevieri | 4 |
| Scopul și obiectivele lucrării..... | 5 |
| Întrebări pentru pregătirea individuală..... | 5 |
| Epidemiologia obezității și impactul asupra structurii și funcției pulmonare | 6 |
| Rolul țesutului adipos în calitate de substrat proinflamator în geneza afecțiunilor pulmonare | 9 |
| Importanța inflamației cronice și a dereglărilor imune în dezvoltarea patologiei pulmonare | 11 |
| Dereglările metabolice la obezi și implicarea acestora în patogenia afecțiunilor respiratorii..... | 14 |
| Efectul obezității asupra căilor aeriene | 22 |
| Impactul obezității asupra bolilor pulmonare | 27 |
| Obezitatea și riscul infecțiilor respiratorii..... | 28 |
| Particularitățile pneumoniei în obezitate | 29 |
| Astmul bronșic la obezi | 33 |
| Bronhopneumopatia obstructivă cronică la obezi..... | 37 |
| Sindromul de apnee obstructivă în somn la obezi | 39 |
| Sindromul de hipoventilație la obezi | 46 |
| Cazuri clinice | 54 |
| Teste de evaluare..... | 63 |
| Răspunsuri corecte la teste..... | 66 |
| Bibliografie | 67 |
| Anexe | 73 |

Abrevieri

| | |
|------------------|--|
| BPOC | <i>Bronhopneumopatie obstructivă cronică</i> |
| CPAP | <i>Presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii</i> |
| CPT | <i>Capacitatea pulmonară totală</i> |
| CRF | <i>Capacitatea reziduală funcțională</i> |
| CVF | <i>Capacitatea vitală forțată</i> |
| DEV | <i>Debitul expirator de vârf</i> |
| DL _{CO} | <i>Difuziunea alveolo-capilară a monoxidului de carbon</i> |
| IAH | <i>Indicele apnee/hipopnee</i> |
| IMC | <i>Indicele masei corporale</i> |
| LCR | <i>Lichid cefalorahidian</i> |
| PAP | <i>Presiune pozitivă a căilor respiratorii</i> |
| PC | <i>Pneumonia comunitară</i> |
| PCR | <i>Proteina C reactivă</i> |
| SAOS | <i>Sindromul de apnee obstructivă în somn</i> |
| SDRA | <i>Sindromul de detresă respiratorie acută</i> |
| SHO | <i>Sindromul de hipoventilație a obezității</i> |
| TNF- α | <i>Factorul de necroză tumorală-α</i> |
| VD | <i>Ventriculul drept</i> |
| VEMS | <i>Volumul expirator maxim pe secundă</i> |
| VER | <i>Volumul expirator de rezervă</i> |
| VNI | <i>Ventilație non-invazivă</i> |
| VR | <i>Volumul rezidual</i> |

Scopul și obiectivele lucrării

Scopul lucrării: studierea impactului obezității asupra structurii și mecanicii pulmonare, rolul acesteia ca factor predispozant în apariția și evoluția patologiilor pulmonare.

Obiective:

1. Aprecierea rolului țesutului adipos în calitate de substrat proinflamator în geneza afecțiunilor pulmonare.
2. Evaluarea riscului și particularităților evolutive a pneumoniilor la obezi.
3. Determinarea particularităților clinico-evolutive ale sindromului bronhoobstructiv (astm bronșic, bronhopneumopatia obstructivă cronică) la obezi.
4. Elucidarea particularităților sindromului de hipoventilație a obezului și a sindromului de apnee obstructivă în somn la obezi.

Întrebări pentru pregătirea individuală

1. Care este definiția obezității și gradele acesteia?
2. Care sunt dereglările metabolice la obezi?
3. Care sunt mecanismele afectării pulmonare în sindromul metabolic?
4. Care sunt substanțele biologic-active secretate de țesutul adipos și rolul acestora în cadrul obezității?
5. Cum se poate explica efectul proinflamator la pacienții obezi?
6. Care este impactul mecanic al obezității asupra mecanicii respirației?
7. Cum se modifică presiunea pulmonară în prezența sindromului metabolic?
8. Cum se modifică volumele pulmonare la un pacient cu obezitate?
9. Cum se modifică schimbul gazos la persoanele cu obezitate?
10. Care sunt particularitățile evoluției pneumoniei la obezi?
11. Care este specificul tratamentului antibacterian al pneumoniei la obezi?
12. Care este impactul sindromului metabolic în cadrul bolilor pulmonare obstructive?
13. Care sunt particularitățile evoluției BPOC la persoanele cu obezitate?
14. Care sunt particularitățile evoluției astmului bronșic la persoanele obeze?
15. Ce reprezintă sindromul de apnee în somn? Care sunt simptomele și măsurile terapeutice aplicate?
16. Ce reprezintă sindromul de hipoventilație a obezului (sindromul Pickwick)? Care sunt simptomele și măsurile terapeutice aplicate?

Epidemiologia obezității și impactul asupra structurii și funcției pulmonare

Obezitatea este o boală metabolică cronică (codul ICD-10), complexă, multifactorială, caracterizată prin creșterea depozitelor de grăsimi corporală. Obezitatea este o problemă globală de sănătate publică, atingând proporții pandemice pe parcursul ultimelor decenii.

În prezent, obezitatea a devenit una dintre principalele cauze de invaliditate și deces nu doar în rândul adulților, dar și în rândul copiilor și adolescenților la nivel mondial, fiind o povară uriașă pentru sistemul de sănătate și cel economic datorită asocierii mutiplelor co-morbidități.

Obezitatea afectează în prezent o treime din populație la nivel global, fiind atestată o creștere semnificativă a prevalenței acesteia în ultimii ani. Astfel, conform datelor statistice, prevalența obezității la nivel mondial aproape s-a triplat în ultimele patru decenii, ajungând la 13% (1,1 miliarde) din populația adultă. În țările europene mai mult de 50% din populație este supraponderală și 20-30% din populație suferă de obezitate. Cea mai mare rată a obezității este înregistrată în Statele Unite, unde peste 35,1% dintre adulți sunt obezi, fiind prognozată o creștere la peste 50% până în 2030. În Marea Britanie, obezitatea contribuie la 30.000 de decese pe an și la 3,5 miliarde de lire sterline (5,4 miliarde de dolari SUA) la costurile de îngrijire a sănătății, iar în SUA, costurile anuale de îngrijire a sănătății sunt cu 36% mai mari pentru o persoană obeză comparativ cu o persoană cu greutate normală. Obezitatea afectează fiecare segment al populației și continuă să crească constant, în mare parte, datorită progresului economic și industrial.

În 1998, Organizația Mondială a Sănătății a creat clasificarea internațională standardizată a indicelui de masă corporală (IMC) pentru adulții care sunt supraponderali sau obezi. IMC constă din raportul a două variabile: kg/m^2 și este un indicator oficial, recunoscut științific, de calculare a greutății ideale. Astfel, un indice $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ reprezintă subponderabilitate; $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ este considerată greutatea normală; $25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ corespunde supraponderalității. Obezitatea este stabilită când IMC este mai mare de 30 kg/m^2 . Obezitatea de gradul I

corespunde valorilor între IMC 30,0-34,9 kg/m², obezitatea de gradul II corespunde IMC 35,0-39,9 kg/m², iar obezitatea de gradul III sau obezitatea morbidă este clasificată când IMC depășește valori de 40 kg/m².

Din punctul de vedere fiziopatologic, obezitatea apare ca rezultat al unui dezechilibru energetic între caloriile consumate și caloriile cheltuite, creând un surplus de energie și o stare de echilibru energetic pozitiv, care duce la excesul de greutate corporală. Acest dezechilibru energetic precum și alți factori, cum ar fi dezvoltarea economică, disponibilitate mare de alimente ieftine și lipsite de nutrienți, industrializarea, transportul mecanizat, urbanizarea contribuie nemijlocit la creșterea numărului de persoane obeze. Fenomenul dat a fost observat mai mult în țările cu venituri mari, începând cu prima jumătate a secolului XX, iar se accelerează în țările cu venituri mici și medii. Factorii ereditari, genetici, istoricul familial, diferențele rasiale și etnice, aspectele socioeconomice și socioculturale s-au dovedit a crește riscul de obezitate. Acești factori comportamentali și de mediu conduc la modificări în structura țesutului adipos (hipertrofie și hiperplazie a adipocitelor, inflamație cronică) și secreție de adipokine. Interacțiunile complexe există între factorii biologici, comportamentali, sociali și de mediu, care au efect în reglarea echilibrului energetic și a proceselor de stocarea a grăsimilor în organism (anexa 1).

Obezitatea crește riscul pentru multe alte boli cronice, inclusiv diabetul zaharat, bolile cardiovasculare, hepatice, diferite tipuri de cancer, probleme psihologice, simptome de anxietate și depresie și, respectiv, scade considerabil calitatea vieții, precum și speranța de viață. S-a demonstrat că actuala populație a Statelor Unite ale Americii deja înregistrează o speranță de viață mai mică comparativ cu generațiile anterioare.

Din cauza complexității sale, obezitatea este probabil una dintre cele mai dificile probleme în domeniul sănătății cu care s-a confruntat societatea noastră. Obezitatea, cu gama sa de comorbidități, necesită o evaluare clinică detaliată pentru a identifica factorii de risc și pentru a permite un management terapeutic corect.

Deși impactulul obezitității asupra bolilor respiratorii a fost mai puțin studiat, au fost demonstrate efectele negative ale masei corporale crescute și a inflamației cronice asociate obezitității asupra funcției pulmona-

re, precum și creșterea morbidității și mortalității de cauză pulmonară. Obezitatea este legată de o gamă largă de afecțiuni respiratorii, inclusiv bronhopneumopatia obstructivă cronică, astmul bronșic, apneea obstructivă nocturnă, embolia pulmonară și pneumonia prin aspirație.

Excesul de greutate scade complianța peretelui toracic și rezistența mușchilor respiratori la creșterea efortului respirator și a rezistenței căilor respiratorii. Țesutul adipos visceral abdominal împiedică mișcarea diafragmatică, diminuează expansiunea pulmonară în timpul inspirației și provoacă dereglări de ventilație-perfuzie cu hipoxemie arterială. Creșterea masei corporale contribuie nemijlocit la reducerea capacității vitale pulmonare, capacității pulmonare totale, volumului rezidual și capacității reziduale funcționale, reducerea ventilației pulmonare la nivelul segmentelor bazale, reducerea complianței și a forței mușchilor respiratorii. În acest mod, indivizii obezi au un risc mai crescut de a contracta infecții ale căilor respiratorii inferioare, inclusiv și pneumonii comparativ cu subiecții normoponderali.

Persoanele supraponderale și obeze au mai multe șanse de a manifesta simptome respiratorii comparativ cu subiecții normoponderali, chiar și în absența unei boli pulmonare demonstrate. Studiile au arătat o creștere a ratei de dispneei auto-raportate și a respirației șuierătoare în repaus și la efort fizic la persoanele obeze, comparativ cu persoanele normoponderale. Babb și col. au raportat prezența dispneei la efort la 37% din 30 de persoane obeze sănătoase, ceea ce nu a fost observat la lotul de normoponderali.

S-a demonstrat că funcția mușchilor respiratori este redusă în obezitate într-un model similar cu cel observat în bolile pulmonare obstructive cronice. Acest lucru poate fi de asemenea legat de o reducere a masei și forței musculare ce poate contribui la creșterea necesarului suplimentar de oxigen necesar pentru ventilație. Prin acest mecanism poate fi explicată creșterea senzației de dispnee la subiecții obezi. În plus, conform datelor unor studii, pierderea în greutate ajută la restabilirea funcției mușchilor respiratori.

Este important de apreciat impactul obezității asupra bolilor respiratorii și de asigurat o asistență și îngrijire medicală corespunzătoare acestei categorii de pacienți.

Rolul țesutului adipos în calitate de substrat proinflamator în geneza afecțiunilor pulmonare

Țesutul adipos a fost puțin studiat timp de zeci de ani din cauza concepției greșite precum că ar fi un simplu depozit inert de stocare a energiei, dar descoperirile recente în legătură cu funcțiile țesutului adipos au confirmat opusul. Astfel, țesutul adipos este un organ metabolic central în reglarea homeostaziei energetice a întregului corp. Țesutul adipos alb funcționează ca un rezervor de energie pentru alte organe (stochează grăsimea sub formă de trigliceride citoplasmatiche, ceea ce ajută la reglarea nivelului de acizi grași liberi din sânge), iar țesutul adipos brun reglează termogeneza adaptativă. Țesutul adipos secretă diverși hormoni, citokine și metaboliți, care controlează echilibrul energetic sistemic prin corijarea semnalelor apetitive de la sistemul nervos central, precum și a activității metabolice în țesuturile periferice. Dovezile științifice arată că țesutul adipos secretă mai mult de 50 de hormoni și substanțe active, numite adipokine, care își exercită rolurile biologice într-o manieră autocrină, paracrină sau sistemică și influențează mai multe procese fiziologice referitoare la concentrarea de energie, metabolismul glucozei și imunitate. Adipokinele pot prezenta atât proprietăți proinflamatorii, cât și antiinflamatorii.

Ca răspuns la modificările stării nutriționale, țesutul adipos suferă o remodelare dinamică, inclusiv modificări cantitative și calitative ale adipocitelor. Un număr tot mai mare de dovezi indică faptul că remodelarea țesutului adipos în obezitate este strâns asociată cu funcția acestuia. Modificările numărului și diametrului adipocitelor afectează micromediul țesutului adipos adiacent și sunt însoțite de modificări ale secreției de adipokine, apoptoza adipocitelor și hipoxie tisulară locală. Pe lângă adipocite, țesutul adipos este compus din celule endoteliale, celule sanguine, fibroblaști, preadipocite, macrofage și alte tipuri de celule cu funcții imune. Aceste celule non-adipocite sunt denumite în mod obișnuit celule stromale.

Concomitent, celulele stromale din țesutul adipos, inclusiv celulele imune, sunt implicate în numeroase procese adaptative, cum ar fi fago-

citoza adipocitelor, adipogeneza și angiogeneza, toate acestea fiind de-reglate de remodelarea continuă a țesutului adipos, în special la obezi. Supranutriția cronică declanșează modificări la nivelul adipocitelor și răspunsuri inflamatorii necontrolate din partea acestora, conducând la inflamație sistemică de grad scăzut și tulburări metabolice.

La subiecții normoponderali, țesutul adipos secretă de preferință adipokine antiinflamatorii, cum ar fi adiponectina, factorul de creștere transformant beta (TGF β), interleukine IL-10, IL-4, IL-13 și antagonistul receptorului IL-1 (IL-1Ra). În schimb, țesutul adipos la subiecții obezi eliberează citokine pro-inflamatorii, printre care se numără TNF- α , IL-6, leptina, visfatina, rezistină, angiotensină II și inhibitorul plasminogenului (anexa 2).

Deși adipocitele secretă o mare varietate de molecule bioactive cu efecte care contribuie la numeroase procese fiziologice și patologice, s-au făcut progrese substanțiale studiind trei hormoni endocrieni care sunt produși aproape exclusiv în adipocite și funcționează pentru a regla aportul alimentar, axa reproductivă, sensibilitatea la insulină și răspunsurile imune. Acești hormoni sunt *leptina*, *adiponectina* și *rezistina*, iar dereglarea sintezei oricăruia dintre ei poate contribui la disfuncția metabolică sistemică, inflamație sistemică, precum și la patogeneza bolilor metabolice cronice și a unor tipuri de cancer.

Leptina are funcții proinflamatorii: stimulează răspunsurile celulelor T, proliferarea celulelor T CD4+ fenotipul Th1, promovează o creștere marcată a producției de citokine, induce expresia citokinelor proinflamatorii de către macrofage și monocite și acționează direct asupra hepatocitelor pentru a stimula secreția proteinei C-reactive.

Adiponectina se caracterizează prin nivelurile sale circulante remarcabil de ridicate, atingând concentrații plasmatiche care sunt de peste 1000 de ori mai mari decât majoritatea celorlalți factori secretați. Spre deosebire de leptină, nivelurile de adiponectină reduc funcția de creștere a țesutului adipos, fiind în concentrație mai redusă la persoanele obeze, decât la cele normoponderale. Efectele anti-hiperglicemice, antiaterogenice și antiinflamatorii raportate pe scară largă ale adiponectinei au făcut din ea o țintă terapeutică atractivă pentru tratamentul obezității și rezistenței la insulină. Cu toate acestea, eforturile de a dezvolta tera-

pii care vizează funcția adiponectinei au fost împiedicate de structura și reglarea sa complexă.

Rezistina, cel mai recent descoperit dintre hormonii majori derivați din adipocite, a fost numită „rezistină” deoarece induce rezistența la insulină.

Disfuncția țesutului adipos observată la obezi constă în producerea mediatorilor proinflamatori și eliberarea acestora în circulația periferică, fapt care contribuie nemijlocit la menținerea unui statut inflamator cronic de intensitate redusă la această categorie de persoane. Țesutul adipos poate răspunde la stimuli proinflamatorii inițiați în plămâni prin eliberarea în circulația sistemică a adipocitokinelor și altor mediatori inflamatori. A fost demonstrat faptul că activitatea țesutului adipos se exprimă prin eliberarea în circulația sistemică a leptinei, IL-6, a procalcitoninei și a altor adipocitokine modulate imun ca răspuns la inflamația pulmonară. Concomitent, creșterea concentrației sistemice a bacteriilor, în cazul bolilor pulmonare inflamatorii, contribuie la eliberarea IL-1 β și TNF-a și crește nivelul adipocitokinelor sistemice. Leucocitoza, la fel, este asociată obezității, fapt demonstrat prin creșterea numărului de limfocite TCD 4+ și TCD8+, valorile serice a acestora au fost elevate la indivizii obezi comparativ cu cei normoponderali.

Importanța inflamației cronice și a dereglărilor imune în dezvoltarea patologiei pulmonare

Obezitatea a fost asociată cu un risc de cinci ori mai mare de spitalizare și un risc de trei ori mai mare de deces din cauza bolilor infecțioase pulmonare, deoarece obezitatea crește susceptibilitatea la agenții patogeni infecțioși, atât în cazul infecțiilor bacteriene, cât și în cazul celor virale. Această susceptibilitate se datorează modificărilor secretoare la nivelul țesutului adipos visceral, care generează o inflamație cronică de grad scăzut. Inflamație cronică de grad scăzut este condiționată de mai mulți mediatori proinflamatori și adipokine care pot spori furturna de citokine, observată și în infecții respiratorii virale severe, inclusiv COVID-19. Dovezile recente au sugerat că în obezitate, fibroblaștii

disfuncționali pot juca un rol crucial nu doar în infecțiile pulmonare, dar și în fibroza pulmonară indusă de infecțiile virale. Activitatea fibroblaștilor este reglată de celulele epiteliale pulmonare care exprimă niveluri ridicate de enzimă de conversie a angiotensinei II, o proteină de suprafață care poate fi utilizată ca receptor de fixare pentru mai mulți viruși respiratori. Leziunea celulelor epiteliale pulmonare cauzată de infecția virală poate induce diferențierea lipofibroblaștilor în miofibroblaști, ducând la fibroză pulmonară. Obezitatea are un impact negativ asupra funcției lipofibroblaștilor, făcând aceste celulele mai predispuse la tranziția profibrotică. În baza acestor constatări, s-a emis ipoteza că obezitatea ar putea fi un factor de prognostic negativ la pacienții cu infecții pulmonare, inclusiv infecția COVID-19, deoarece depunerea de grăsime ectopică în plămâni subiecților obezi ar putea duce la disfuncția lipofibroblaștilor, care pe fundal de inflamație locală sau generalizată, favorizează fibroza pulmonară.

Datorită descoperirii funcției adipokinelor, țesutul adipos a fost identificat ca un mediator în reglarea proceselor inflamatorii în mai multe organe și țesuturi, inclusiv cele ale sistemului respirator. Adipokinele reprezintă un factor-cheie în tulburările metabolice induse de obezitate. Inflamația cronică asociată obezității și rezistenței la insulină sunt exacerbate de supraproducția de adipokine în țesutul adipos visceral, care are un rol autocrin și paracrin în controlul funcției celulelor endoteliale, fibroblaștilor și celulelor imune. În obezitatea morbidă, eliberarea de adipokine proinflamatorii din țesutul adipos disfuncțional provoacă inflamație sistemică, care este responsabilă pentru dezvoltarea rezistenței la insulină, steatozei hepatice, bolilor cardiometabolice, dar și patologiilor pulmonare, inclusiv celor infecțioase.

Atât leptina, cât și adiponectina au un rol direct în reglarea funcției țesutului adipos, iar nivelurile serice ale acestor adipokine sunt direct corelate cu IMC. Raportul dintre nivelurile serice de adiponectină și leptină a fost sugerat ca un nou indice al țesutului adipos disfuncțional. S-a constatat că acest raport este redus semnificativ la pacienții cu rezistență la insulină, sindrom metabolic și niveluri ridicate de proteină C reactivă.

Mai mult, corelațiile dintre aceste disfuncții metabolice sunt determinate în mare măsură de raportul seric de adiponectină/leptină, pro-

tabil pentru că ambele adipokine sunt implicate în inflamația sistemică prezentă în obezitate. Există dovezi că țesutul adipos disfuncțional și inflamația sistemică indusă de obezitate pot contribui la inflamația cronică a căilor respiratorii și susceptibilitatea crescută la dezvoltarea bolilor pulmonare.

În acest context, mai multe studii au arătat că patologia pulmonară și tulburările metabolice la pacienții cu pneumonii comunitare, inclusiv cauzate de infecția cu virusul SARS-CoV-2, au fost direct corelate cu excesul de țesut adipos visceral și raportul seric de adiponectină/leptină. Aceste descoperiri sugerează că un profil modificat de secreție de adipokine din țesutul adipos visceral disfuncțional la subiecții obezi ar putea promova declinul funcției pulmonare la pacienții cu infecții pulmonare. Corelații similare au fost observate la pacienții obezi cu astm bronșic comparativ cu subiecții normoponderali, unde s-a observat un raport mai scăzut de expresie a raportului adiponectină/leptină în țesutul adipos, creșterea concentrației serice a markerilor pro-inflamatori și modificarea funcției macrofagelor alveolare.

Având în vedere aceste dovezi științifice, studiile recente *in vivo* și *in vitro* au evaluat relația dintre nivelurile acestor adipokine și bolile pulmonare, dezvăluind că leptina și adiponectina pot regla în mod direct inflamația pulmonară și funcția imună. Receptorul pentru adiponectină (adipoR1) este exprimat și în celulele T reglatoare imune din plămâni și modulează răspunsul imun în timpul inflamației pulmonare.

Celulele T reglatoare imune sunt capabile să suprimă răspunsul imunitar, iar dezvoltarea lor este interconectată reciproc cu cea a celulelor T-helper 17 (Th17), care, în schimb, amplifică răspunsul imunitar și inflamația. Prin urmare, echilibrul dintre aceste două populații de celule este esențial pentru reglarea sistemului imunitar. Studiile *in vivo* pe șoareci au arătat că activarea adipoR1 în celulele T reglatoare pulmonare a promovat proliferarea și activitatea acestora, suprimând astfel răspunsul imun și inflamația.

Aceste descoperiri sugerează că disfuncția țesutului adipos indusă de obezitate ar putea modifica profilul adipokinei (adică, raportul adiponectină/leptină), conducând la un dezechilibru în raportul Th2/Th17, creșterea răspunsului Th2 și creșterea secreției de citokine proinflama-

torii la nivel pulmonar, ceea ce duce la un risc crescut de a dezvolta boli respiratorii.

Deregările metabolice la obezi și implicarea acestora în patogenia afecțiunilor respiratorii

Obezitatea este cea mai frecventă boală metabolică existentă, cu un impact direct asupra sănătății populației, dar și o povară economică și se caracterizează prin extinderea țesutului adipos, ca urmare hipertrofie acestuia și, în plus, printr-un număr crescut de adipocite, hiperplazie. Controlul greutateii corporale rezultă dintr-o interacțiune complexă dintre factorii genetici, epigenetici, de mediu, comportamentali și socioeconomi. La baza definiției obezității stând existența unui proces fiziopatologic complex asociat cu un risc crescut de a dezvolta boli cronice precum diabetul zaharat de tip 2, bolile cardiovasculare, apneea obstructivă în somn și anumite tipuri de cancer. Dacă asocierea și efectele obezității asupra diabetului zaharat, bolilor cardiovasculare, musculo-scheletale și malignităților a beneficiat de o atenție sporită, impactului obezității asupra bolilor respiratorii a fost mai puțin studiat.

Actualmente există efecte clare ale obezității asupra funcției pulmonare și a inflamației care duc la creșterea prevalenței și morbidității bolilor pulmonare, existând o relație invers proporțională între indicele de masă corporală (IMC) și volumul expirator maxim pe secundă (VEMS). Creșterea greutateii corporale duce la înrăutățirea funcției pulmonare, iar principalele cauze le constituie efectele mecanice ale obezității și efectele metabolice ale țesutului adipos. Actualmente sindromul metabolic a fost indentificat ca un factor de risc independent pentru agravarea simptomelor respiratorii, o mai mare afectare a funcției pulmonare, hipertensiune pulmonară și astm bronșic.

Distribuția țesutului adipos. Localizarea excesului de țesut adipos în organism are consecințe metabolice relevante. Obezitatea de tip central, caracterizată prin exces de grăsime viscerală este asociată cu efecte mai severe asupra sănătății în comparație cu obezitatea periferică, care se caracterizează prin acumularea predominantă de grăsime subcutana-

tă. Termenul de „*adiposopatie*” a fost propus pentru a indica legătura puternică dintre grăsimea viscerală și anomaliiile metabolice asociate obezității. Expansiunea grăsimii viscerale crește riscul de a dezvolta rezistență la insulină, diabet zaharat de tip 2, ateroscleroză, sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS), steatohepatită și boli cardiovasculare și cerebrovasculare. Persoanele obeze sănătoase metabolic, care constituie 20% din populația obeză, asociate cu debutul precoce al obezității, predominarea grăsimii subcutanate față de cea viscerală și un profil cardiovascular mai favorabil, confirmă încă o dată riscul ridicat la care sunt supuși pacienții cu obezitate de tip central.

Din punct de vedere clinic, circumferința abdominală crescută este cel mai bun marker al obezității viscerale și prezicând mortalitatea generală, totodată fiind un evaluator mai bun al riscului metabolic decât IMC, deoarece este mai direct proporțională cu grăsimea corporală totală și cu cantitatea de grăsime viscerală activă metabolic. Într-un studiu transversal pe 1674 de adulți, circumferința taliei a fost asociată negativ cu VEMS și capacitatea vitală forțată (CVF). În medie, o creștere a circumferinței taliei cu 1 cm a fost asociată cu o reducere cu 13 ml a VEMS și cu 11 ml a CVF.

Particularități țesutului adipos în obezitate. Țesutului adipos în obezitate este caracterizat prin mărirea adipocitelor care poate reprezenta o afectare a diferențierii adipocitelor. Adipocitele hipertrofice ale subiecților obezi sunt supraîncărcate cu triacilglicerol stocat și este probabil ca, capacitatea pentru stocarea suplimentară a lipidelor în aceste adipocite să fie scăzută, în special în starea postprandială. Prin urmare, țesuturile non-adipoase sunt expuse unui aflux excesiv de lipide care ar putea duce la depunerea de grăsime ectopică atunci când capacitatea oxidativă este insuficientă. În cazul eliberării în cantități mari de acizi grași neesterificați în circulație în bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), capacitatea redusă de oxidare a grăsimilor ar fi un potențial factor de risc pentru dezvoltarea sindromului metabolic. Deoarece obezitatea este asociată cu expunerea crescută a mușchilor scheletici la triacilglicerol și acizi grași liberi, pacienții obezi cu BPOC ar fi expuși unui risc deosebit.

Adipozitatea reprezintă o condiție cronică cu un grad scăzut de inflamație, fiind asociată cu rezistența la insulină. Țesutul adipos fiind considerat un organ endocrin și datorită funcției endocrine a celulelor adipoase, asociată cu obezitatea de tip central, poate rezulta un dezechilibru în producerea mai multor produse metabolice, adipokine și citokine, cu diverse efecte locale și periferice. Este confirmat faptul că țesutul adipos secretă numeroși mediatori bioactivi, cum ar fi IL-6, IL-7, IL-8, IL-1 β , IL-12, factorul de necroză tumorală- α (TNF- α), rezistină, leptină, adiponectină ș.a. – care pot exercita efecte locale și sistemice (anexe 1, 2). Aceste citokine pot provoca inflamație sistemică cronică de grad scăzut despre care se presupune că este implicată în asocierea dintre funcția pulmonară redusă și mortalitatea cardiovasculară sau de orice altă cauză. Inflamația sistemică asociată cu obezitate poate contribui la scăderea sensibilității la glucocorticoizi observată la subiecți cu astm bronșic, constatându-se la subiecții obezi care au mediatori inflamatori crescuți, și anume IL-6, IL-8 și TNF- α , totodată fiind un semn distinctiv al rezistenței la insulină și a diabetului zaharat tip 2. Expresia și/sau secreția moleculelor inflamatorii, inclusiv TNF- α , IL-6, inhibitorul activatorului plasminogenului 1 (PAI-1) și leptina, sunt crescute în țesutul adipos al persoanelor obeze rezistente la insulină. În schimb, expresia factorului de insulino-sensibilizare – adiponectina - este redusă la subiecții obezi și cu rezistenți la insulină.

Expresia adiponectinei - cea mai abundentă adipokină antiinflamatoare din țesutul adipos - este semnificativ redusă, în timp ce expresia leptinei - o adipokină proinflamatoare - este crescută. Pentru ambele adipokine, niveluri circulante mai mari se găsesc la femei decât la bărbați, ceea ce indică faptul că distribuția grăsimii în funcție de sex poate afecta exprimarea și eliberarea acestora.

Leptina este un hormon anorexigen care de asemenea, crește metabolismul și reglează funcția imunitară. Ea joacă un rol important în reglarea impulsului ventilator, iar expresia leptinei la nivelul țesutului adipos visceral este corelată puternic cu hiperreactivitatea bronșică. Atât IMC ridicat, cât și concentrația mare de leptine serice sunt puternic asociate cu astmul bronșic, asocierea dintre IMC și astm bronșic a rămas neschimbată, chiar și după controlul concentrațiilor de leptină,

sugerând că relația dintre obezitate și astm bronșic nu este mediată doar de leptină.

Leptina ar putea fi implicată în patogeneza tulburărilor de hipoventilație și transcripția sa este activată prin expunerea la hipoxie severă continuă *in vitro*. În ultimii ani, rolul leptinei în funcția imunitară și în inflamație a fost din ce în ce mai studiat, iar unele date indică faptul că leptina ar putea contribui la patogenia leziunilor aterosclerotice. De cealaltă parte, prin proprietățile sale antiinflamatoare, rolul protector al adiponectinei și modularea acesteia prin hipoxie sugerează că poate fi un marker util al disfuncției metabolice în obezitate și SAOS. Studii recente au arătat că înlocuirea leptinei inversează în mod semnificativ anomalii metabolice la pacienții cu sindrom metabolic și lipoatrofie datorate fie mutației genetice, fie deficienței leptinei legate de medicație.

O adevărată deficiență a leptinei este rară, în timp ce rezistența centrală la leptină cu niveluri ridicate de leptină circulantă este comună în obezitate. Redistribuirea grăsimii corporale datorită modificării nivelului de leptină poate modifica sarcinile mecanice ale căilor respiratorii superioare și efortul respirator. În obezitate, nivelurile de leptină în ser sunt mai strâns asociate cu hipoventilația decât cu IMC sau masa de grăsime; prin urmare, rezistența la leptină poate reflecta atât o rezistență la efectele de sațietate ale leptinei, cât și o rezistență la efectele stimulative respiratorii. Pe de altă parte, nivelurile crescute ale leptinei în sindromul de hipoventilație a obezității (SHO) pot reflecta răspunsul compensator neuroventilator pentru a contracara o creștere a CO_2 .

Mecanismele afectării pulmonare în sindromul metabolic. Asocierile între sindromul metabolic și diferite boli pulmonare a fost larg dezbătută în ultimii ani, sindromul metabolic fiind identificat ca un factor de risc independent pentru agravarea simptomelor respiratorii, a funcției pulmonare, astmului și hipertensiunii pulmonare. Au fost propuse mai multe mecanisme posibile pentru a explica aceste asocieri, inclusiv expunerea la niveluri ridicate de insulină în timpul dezvoltării fetale, care induce modificări ale mușchilor netezi ai căilor respiratorii, efectele adipozității abdominale, dereglarea metabolismului adipokinelor și inflamația indusă de țesutul adipos din plămâni.

Într-un studiu realizat de Leone și colab., afectarea funcției pulmonare (VEMS, CVF, VEMS/CVF) a fost asociată cu componentele sindromului metabolic, în special cu obezitatea de tip abdominal, hipertensiune arterială și rezistență la insulină. Aceste corelații au fost independente de vârstă, sex, IMC, istoric de boli cardiovasculare, fumat sau consum de alcool. Toate modificările spirometrice au fost asociate cu un pattern pulmonar restrictiv, observant, de obicei, în modificările pulmonare la persoanele obeze. Dereglările metabolice care însoțesc starea de obezitate au consecințe directe asupra funcției și bolilor pulmonare, sindromul metabolic fiind asociat cu o funcție pulmonară slabă.

Rezistența la insulină și dislipidemia pot contribui la deteriorarea epiteliului și proliferarea musculaturii netede a căilor respiratorii, conducând în consecință la hiperreactivitate bronșică. Diabetul zaharat este, de asemenea, asociat cu funcția pulmonară scăzută și hipertensiunea pulmonară, iar diabetul slab controlat a fost implicat în pierderea funcției pulmonare la pacienții cu fibroză chistică. După cum deja a fost menționat, dereglarea metabolică în obezitate este adesea legată de un model restrictiv de boli pulmonare. Pacienții cu boală pulmonară restrictivă au demonstrat niveluri mai mari de rezistență la insulină decât subiecții sănătoși sau pacienții cu boală pulmonară obstructivă.

Unul din mecanismele de bază, ale asocierii sindromului metabolic și bolile pulmonare, rezultă din efectele complexe ale insulinei și receptorilor de insulină asupra plămânului și căilor respiratorii, a căror interacțiune începe precoce, având rol în dezvoltarea pulmonilor. Plămânul fetal exprimă bogat receptorii de insulină în timpul dezvoltării inițiale, în timp ce mai târziu, aceștia sunt suprimați, prin urmare, nivelurile glicemiei materne în timpul perioadei de gestație timpurie pot afecta maturizarea plămânilor. Este posibil ca hiperglicemia maternă să conducă la hiperglicemie fetală și hiperinsulinemie. Excesul de insulină fetală poate afecta expresia receptorului de insulină și, prin urmare, poate perturba maturizarea pulmonară fetală normală. Cu toate acestea, mecanismul exact prin care acești receptori pot influența plămânul în curs de dezvoltare rămâne încă neclar. Insulina poate exercita un efect direct asupra căilor respiratorii, influențând mușchii netezi sau celulele epiteliale ale căilor respiratorii. În plus, poate face acest lucru în mod

constant prin inhibarea receptorilor muscarinici sau prin inducerea unui efect secundar pentru a induce hipercontractilitate. Chiar și la subiecții sănătoși fără diabet diagnosticat, anomaliile în metabolismul glucozei pot fi asociate cu scăderea funcției pulmonare.

Au fost emise ipoteze asupra asocierii dintre dezvoltarea plămânilor și obezitatea maternă și astmul în rândul descendenților. S-a constatat că pentru fiecare creștere unitară a IMC matern, există o creștere corespunzătoare cu 2-3% a riscului de apariție a astmului la descendenți. Totodată, sindromul metabolic a fost asociat cu o scădere mai mare a VEMS/CVF în rândul subiecților cu astm bronșic (12,6%) față de cei fără astm (2,3%).

Sindromul metabolic și bolile pulmonare obstructive. Sindromul metabolic a fost, evaluat ca un factor de risc pentru alte boli pulmonare cronice, cum ar fi BPOC și patologii pulmonare restrictive (de exemplu, pnemopatii interstițiale). Prin evaluarea asocierii dintre diabetul zaharat și BPOC în cadrul sindromului metabolic, s-a ajuns la afirmația că sindromul metabolic poate crește riscul de exacerbare a BPOC la cei cu hiperglicemie asociată, hipertrigliceridemie și creșterea proteinei C reactive (PCR). Concentrații plasmatice crescute de fibrinogen, PCR, TNF- α , leucocite circulante, IL-6, IL-8, IL-10 și IL-18 au fost observate în mod constant la pacienții cu BPOC în comparație cu martorii sănătoși.

Prezența inflamației sistemice de grad scăzut a fost asociată cu mai multe consecințe sistemice la pacienții cu BPOC, inclusiv scăderea rezistenței la efort și scăderea calității vieții. Prezența inflamației sistemice în BPOC ar sugera și argumenta scăderea masei musculare și creșterea semnificativă a mortalității cardiovasculare. Chiar dacă asocierii dintre obezitate și rezistența la insulină este arhicunoscută, există dovezi pentru scăderea sensibilității la insulină la un grup mare de pacienți normoponderali cu BPOC, în comparație cu pacienții subponderali și lotul-martor cu greutate normală. Suplimentul de oxigen este cel care a dus la creșterea toleranței la glucoză și a sensibilității la insulină la pacienții hipoxicemici cu BPOC, iar acest efect tinde să fie mai mare la obezi decât la subiecții subponderali.

Există o asociere indubitabilă între SAOS și sindromul metabolic în ansamblu sau cu componentele sale individuale. Această asociere se

explică parțial prin faptul că pacienții cu SAOS sunt mai susceptibili de a avea adipozitate viscerală mai mare, pe lângă metabolismul anormal al glucozei. Într-un studiu efectuat pe 159 de subiecți, al căror IMC era ≥ 35 , dintre aceștia 115 de subiecți au fost diagnosticați cu SAOS, iar, în ceea ce privește comorbiditățile, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat a fost raportat mai frecvent de către pacienții cu SAOS decât de către pacienții fără SAOS (hipertensiune arterială 48% față de 21%, diabet zaharat 24% față de 11%). Tot în cadrul aceluiași studiu, prevalența generală a sindromului metabolic a fost de 60%, dar a fost de 2 ori mai mare în grupul SAOS comparativ cu non-SAOS (70%, respectiv 36%), persoanele diagnosticate cu SAOS având un profil metabolic mai afectat, caracterizat prin elevarea valorilor TA, glicemiei *a jeun*, HbA1c și trigliceridelor și niveluri scăzute ale HDL-colesterolului.

Studiile clinice și epidemiologice au arătat o agravare progresivă a rezistenței la insulină sau a sindromului metabolic o dată cu creșterea severității SAOS, sugerând un rol cauzal al SAOS în tulburările metabolice. Există dovezi că rezistența la insulină se dezvoltă în timpul expunerii acute la hipoxie intermitentă, dar studiile nu au constatat o îmbunătățire după aplicarea tratamentului cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene (CPAP). Spre exemplu aplicarea terapiei CPAP la pacienții diabetici a scăzut variabilitatea nivelului de glucoză. În mod similar, hemoglobina glicozilată (HbA1c) ar putea fi un marker sensibil al metabolismului alterat al glucozei în SAOS la pacienții cu sau fără diabet sau cu sindrom metabolic.

Comparativ cu pacienții cu sindrom metabolic, dar fără SAOS, pacienții cu sindrom metabolic și SAOS au prezentat:

- disfuncții vasculare mai severe;
- asocieri independente ale SAOS cu nivelurile de trigliceride și glucoză, PCR, acidul uric și creșterea raportului colesterolului total/HDL;
- tensiune arterială mai mare și disfuncție autonomă mai severă.

În aceeași ordine de idei, la pacienții hipertensivi, anomaliile metabolice au fost cei mai puternici predictorii ai SAOS. S-a propus ca SAOS să fie considerat adițional parte componentă a sindromului metabolic. Descoperirile recente realizate la pacienții cu sindrom metabo-

lic sugerează că SAOS poate contribui la anomalii metabolice mai grave sau ar putea reprezenta un marker al severității sindromului metabolic.

Hipertensiunea pulmonară în sindromul metabolic. Sindromul metabolic, înaintarea în vârstă și sexul feminin sunt puternic asociate cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare, definită printr-o creștere a presiunii medii în artera pulmonară (≥ 25 mmHg). Hipertensiunea pulmonară apare cel mai frecvent în cazul disfuncției diastolice ventriculare stângi cu funcția sistolică a inimii stângi păstrate, denumită insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată. La acești pacienți, arteriolele pulmonare precapilare se pot vasoconstricți și remodela ca o consecință a creșterilor cronice ale presiunii pulmonare, ducând la creșterea rezistenței vasculare pulmonare, chiar și în cazul creșterii presiunii diastolice a ventriculului stâng.

Este recunoscut acum că caracteristicile sindromului metabolic, inclusiv hipertensiunea sistemică, obezitatea, diabetul zaharat și hiperlipidemia reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea tuturor formelor de boală vasculară pulmonară și disfuncția de ventricul drept (VD). Pacienții cu hipertensiune pulmonară prezintă o prevalență crescută a intoleranței la glucoză și rezistență la insulină, care este asociată cu modificări ale structurii și funcției VD. Mecanismele potențiale prin care sindromul metabolic provoacă disfuncția VD includ disfuncția mitocondrială cu o schimbare a utilizării energiei cardiomiocitelor de la oxidarea acizilor grași la glucoză. Acest lucru reduce utilizarea mitocondrială a lipidelor, ceea ce duce la depunerea citoplasmatică a intermediarilor lipidici, o afecțiune cunoscută sub numele de „cardiomiopatie lipotoxică”.

Măsuri generale în sindromul metabolic. Abordările non-farmacologice, cum ar fi dieta pentru reducerea aportului de calorii și exercițiile fizice pentru creșterea consumului de energie, sunt cele mai eficiente intervenții pentru îmbunătățirea metabolismului și prevenirea diabetului zaharat. Alte modalități de pierdere în greutate, cum ar fi chirurgia bariatrică sau medicamentele, pot avea mai mult succes pe termen lung decât exclusiv dieta hipocalorică. Bandingul gastric laparoscopic în obezitatea severă este o metodă sigură și eficientă pentru a obține reducerea greutății pe termen lung. Este de remarcat faptul că dezvoltarea de

noi medicamente care să îmbunătățească sensibilitatea la insulină și să reducă greutatea corporală reprezintă o provocare continuă.

Terapia CPAP este complicată de complianță și aderență la tratament de către pacienții cu SAOS, neavând ca efecte pierderea în greutate și nu a influențat în mod clar diabetul sau alte tulburări metabolice, în pofida îmbunătățirii calității somnului și a valorilor tensiunii arteriale. Tratamentul CPAP a inversat, de asemenea, nivelurile scăzute ale adiponectinei serice la pacienții obezi cu SAOS, chiar dacă rezistența la insulină nu a fost afectată. Aceste date sunt în concordanță cu constatările experimentale, conform cărora, atât hipoxia continuă, cât și cea intermitentă inhibă producția sau secreția de adiponectină de către adipocite. Printre efectele pozitive ale tratamentului cu CPAP se numără și scăderea valorilor clesterolului total, LDL-colesterolului și creșterea HDL-colesterolului.

Efectul obezității asupra căilor aeriene

Obezitatea afectează sistemul respirator prin mai multe mecanisme, inclusiv prin modificări mecanice directe datorate depunerii de grăsime la nivelul peretelui toracic, abdomen și căile aeriene superioare, precum și inflamația sistemică. Mărește efortul respirator și crește impulsul respirator neural, pe lângă faptul că provoacă tulburări respiratorii în somn și eventual insuficiență respiratorie hipercapnică. În acest context, testele funcției pulmonare pot fi utile pentru a evalua dacă o modificare fiziologică poate fi explicată prin efectele binecunoscute ale obezității asupra sistemului respirator. Mai mult decât atât, detectarea modificărilor sistemului respirator care rezultă din obezitate poate fi important, deoarece mai multe dintre aceste modificări pot fi reversibile fie prin pierderea în greutate, fie prin tratamentul chirurgical al obezității.

Volume pulmonare. Volumele curente sunt adesea reduse în obezitatea severă, iar respirației îi este atribuit un pattern rapid și superficial, acest pattern probabil fiind un răspuns la rigiditatea crescută a sistemului respirator. Primele studii menite să evalueze efectele obezității asupra funcției pulmonare au raportat, în cea mai mare parte, că excesul de greutate este asociat cu funcția pulmonară redusă rezultată din

scăderea proporțională a VEMS și a CVF, indicele Tiffneau rămânând neschimbat sau ușor crescut, rezultând un patern de tip restrictiv. Cu toate acestea, unii autori consideră că efectul este mic și atât VEMS, cât și CVF pot fi de obicei în limitele normale la subiecții sănătoși obezi.

O scădere a volumului expirator de rezervă (VER) este indentificată în mod constant în toate studiile la subiecții obezi, iar majoritatea dintre aceștia au raportat, de asemenea, o scădere similară a capacității reziduale funcționale (CRF), scăderi ale CRF și VER fiind detectabile, chiar și la o creștere modestă a greutateii. Aceste modificări sunt cauzate de presiunea intraabdominală și pleurală ușor crescută la subiecții cu obezitate, deoarece mișcarea diafragmei și a peretelui toracic sunt restricționate atunci când țesutul adipos se acumulează în aceste cavități, acest fapt modificând și tiparul respirator. Reducerea VER și CRF sunt de obicei asociate cu o anomalie restrictivă a funcției pulmonare. Modelul pulmonar restrictiv întâlnit la subiecții obezi a fost asociat de asemenea cu acumularea de țesut adipos în cavitatea toracică și abdominală, ceea ce are ca rezultat o excursie limitată a diafragmului, creșterea presiunii pleurale și scăderea semnificativă a complianței întregului sistem respirator. Aceste modificări ale funcției pulmonare reduc volumul pulmonar la final de expir, contribuind la colapsabilitatea crescută a căilor respiratorii periferice, ceea ce are ca rezultat creșterea rezistenței căilor respiratorii, ducând la anomalii de distribuție a ventilației și inegalități în raportul ventilație-perfuzie.

Efectele obezității asupra volumului rezidual (VR) și a capacității pulmonare totale (CPT) sunt de obicei foarte modeste. CPT este de obicei bineconservată chiar și la pacienții cu obezitate severă, totuși multe studii au demonstrat scăderi mici ale acesteia odată cu creșterea IMC. VR este de obicei în limite normale la subiecții obezi, iar raportul VR/CPT, un indicator al captării gazelor, de asemenea, este normal sau ușor crescut. Motivele reducerii CPT nu sunt cunoscute, dar probabil se datorează unui efect mecanic al țesutului adipos, deoarece creșterea CPT s-a contatat la pierderea în greutate atât la subiecții cu obezitate moderată, cât și la cei cu obezitate morbidă. În caz de obezitate ușoară scad VEMS, CVP și volumelor pulmonare statice, iar în caz de obezitate severă, suplimentar la scăderea VEMS-ului și CVP, la fel scad DLCO

(capacitatea de difuziune amonoxidului de carbon) și se instalează insuficiența respiratorie de tip II (IR cu hipercapnie).

Efectul creșterii în greutate asupra funcției pulmonare este mai mare la bărbați decât la femei, în special din cauza diferențelor legate de sex în distribuția tesutului adipos (distribuție de tip central la bărbați). Efectele mecanice ale obezității trunchiului se caracterizează prin scăderea complianței peretelui toracic, diminuarea forței și funcției mușchilor respiratori, micșorarea volumelor pulmonare și a dimensiunii căilor respiratorii periferice.

Într-un studiu pe subiecți selectați aleatoriu cu vârstele cuprinse între 28 și 30 de ani, King și colab. au raportat că, odată cu creșterea IMC, căile respiratorii erau mai înguste, datorită reducerii volumului pulmonar, sugerând că au existat modificări structurale sau funcționale ale căilor respiratorii care au fost asociate în mod specific cu această creștere.

Paricularități anatomice. Efectele mecanice ale obezității produc îngustarea și închiderea căilor respiratorii și creșterea rezistenței sistemului respirator. Rezistența respiratorie este crescută la obezi, ceea ce indică faptul că, calibrul căilor respiratorii este redus pe parcursul ciclului respirator, cu toate că rezistența specifică a căilor respiratorii, calculată prin ajustarea volumului pulmonar la care au fost efectuate măsurătorile, este în intervalul normal, fapt ce ar indica că mai degrabă reducerea aparentă a calibrului căilor respiratorii la obezi este atribuită reducerii volumelor pulmonare. Posibile cauze care suplimentar cresc rezistența sunt remodelarea structurilor căilor respiratorii prin expunerea la adipokine proinflamatorii sau deteriorarea prin deschiderea și închiderea continuă a căilor respiratorii de calibru mic, totodată este puțin cunoscută prezența grăsimilor la nivelul căilor respiratorii și efectul depunerilor asupra structurilor căilor respiratorii.

Un studiu care evaluează țesutul adipos de la nivelul peretelui căilor aeriene la persoane a căror cauză de deces a fost astmul bronșic, anamnestical de astm bronșic sau orice altă cauză fără careva antecedente de boli respiratorii, a constat că un IMC crescut a fost asociat cu o suprafață mai mare a țesutului adipos și ambele au fost corelate pozitiv cu grosimea peretelui căilor respiratorii. Aceste rezultate susțin un nou mecanism de creștere a grosimii peretelui căilor respiratorii asociat cu

creșterea IMC, care poate contribui la îngustarea excesivă a căilor respiratorii și la exacerbarea simptomelor la pacienții cu boli preexistente.

Efectul funcțional al țesutului adipos al căilor respiratorii asupra funcției pulmonare este probabil dependent de locul de depunere în perețele căilor respiratorii. Spre exemplu, în astm există dileme cu privire la locul anatomic al afectării funcției pulmonare, unii autori preferând căile respiratorii de calibru mic, iar alții - căile respiratorii mari. Tinde a fi scăpată din vedere interdependența dintre căile respiratorii mici și mari cu parenchimul pulmonar adiacent, astfel încât modificările locale pot afecta ventilația pulmonară globală. Simulările matematice au arătat că subțierea căilor respiratorii mari, în contextul termoplastiei bronșice, a îmbunătățit fluxul de aer către periferie. Prin urmare, este mai mult decât pauzibil că grosimea crescută a peretelui căilor respiratorii mari, atunci când este asociată cu depunerea de țesut adipos, să afecteze funcția pulmonară. Creșterea grosimii peretelui căilor respiratorii nu poate fi datorată exclusiv acumulării fizice a masei adipoase, iar o posibilă creștere provocată de inflamația țesutului adipos local, ca urmare a efectelor proinflamatorii ale adipocitelor, trebuie, de asemenea, luată în considerație.

Distribuția ventilației și schimbul de gaze. Îngustarea și închiderea căilor aeriene duc la captarea gazelor și neomogenitatea ventilației, iar acest lucru ar putea împiedica administrarea medicației inhalatoare până la nivelul căilor respiratorii mici și ar putea contribui la creșterea rezistenței la terapia inhalatorie întâlnite frecvent la pacienții obezi cu astm. Închiderea căilor respiratorii ar putea duce, de asemenea, la exacerbări mai severe ale bolilor pulmonare obstructive cu hipoxie crescută și dispnee. Distribuția normală a ventilației este alterată în obezitate, rezultând modificarea raportului ventilație-perfuzie.

A fost demonstrat că, la pacienții obezi cu VER redus sever, în poziția ortostatică, ventilația este distribuită de preferință în zonele pulmonare superioare slab perfuzate, în timp ce distribuția perfuziei este substanțial mai mare în zonele inferioare ale plămânilor din cauza efectelor gravitației. Această zonă nu este de obicei bine ventilată dacă la respirația în repaus CRF este redusă la niveluri care se apropie de VR, așa cum se observă de obicei în obezitate. Modificările descrise au ca rezultat o relație regională anormală a raportului ventilație-perfuzie și

reducerea PaO_2 în timpul respirației normale. Distribuția necorespunzătoare a ventilației și prezența zonelor de atelectazie are ca efect modificarea gradientului de oxigen alveolo-arterial [P(A-a) O_2], ceea ce poate determina un dezechilibru major de perfuzie ventilatorie. La acești indivizi, segmentele inferioare ale plămânilor sunt relativ slab ventilate și perfuzate, posibil din cauza închiderii căilor respiratorii mici, în timp ce regiunile superioare ale plămânilor prezintă o ventilație îmbunătățită.

Studiile privind efectul obezității asupra difuziunii alveolo-capilare a dioxidului de carbon (DL_{CO}), au furnizat rezultate contradictorii. Unii cercetători raportează că DL_{CO} este scăzut, probabil din cauza unui volum alveolar redus sau a modificărilor structurale ale interstițiului cauzate de depunerea crescută de lipide, în timp ce un alt grup au sugerat că DL_{CO} este crescut la pacienții cu obezitate severă, probabil datorită creșterii volumului sanguin pulmonar. Când se evaluează DL_{CO} , trebuie de remarcat faptul că perfuzia țesutului pulmonar este un factor determinant deoarece majoritatea zonelor perfuzate au concentrații mai mari de eritrocite și, în consecință, difuzie mai mare a CO_2 decât în zonele neperfuzate. Acest factor este important atunci când se evaluează difuzia gazelor la persoanele obeze.

Depunerea de grăsime în regiunea toracică duce la o vascularizare mai mare în această zonă, iar aceasta explică, cel puțin parțial, creșterea DL_{CO} observată la populația obeză. Autorii unui studiu au observat DL_{CO} crescut la 23,3% dintre persoanele obeze, iar DL_{CO} crescut a fost cel mai frecvent la persoanele cu cea mai mare depunere de grăsime în regiunea toracică.

Inflamația căilor respiratorii. Mai multe studii au cercetat dacă nivelurile crescute de adipokine și citokine proinflamatorii observate în circulația sistemică a pacienților obezi sunt legate de creșterea inflamației căilor respiratorii. Eozinofilele din spută tind să scadă odată cu creșterea IMC, deși eozinofilele din peretele căilor respiratorii sunt crescute, în timp ce unele studii au arătat o creștere a neutrofilelor din spută odată cu creșterea IMC. Efectul obezității asupra inflamației căilor respiratorii a fost, de asemenea, evaluat în lichidul de lavaj bronhoalveolar, însă nu există dovezi concrete de inflamație crescută a căilor respiratorii în aspiratul din lavaj la pacienții cu obezitate. Există tot mai multe dovezi

că țesutul adipos este locul și sursa inflamației cronice care este asociată cu boala căilor respiratorii și cu funcția pulmonară anormală, dar nu neapărat cu inflamația căilor respiratorii. Efectul acestor factori derivați de țesut adipos asupra celulelor structurale ale căilor respiratorii nu este încă pe deplin cunoscut.

Impactul obezității asupra bolilor pulmonare

După cum a fost menționat și anterior, între VEMS și IMC există o relație invers proporțională, importanța acestei corelații este determinată și de faptul că VEMS-ul reprezintă un predictor independent al mortalității de orice cauză și un important factor de risc pentru bolile cardiovasculare, accidentele vasculare cerebrale și cancerul pulmonar. Astfel, mai multe studii longitudinale, efectuate pe eșantioane populaționale mari, au pus în evidență faptul că majoritatea celor care au scăzut în greutate și-au îmbunătățit funcția pulmonară, iar cei care s-au îngrășat și-au redus funcția pulmonară, sugerând posibila reversibilitate a efectelor creșterii în greutate.

Sistemul respirator este în mod constant stresat, deoarece activează pentru a satisface cerințele crescute de ventilație a corpului. Efortul respirator este crescut în boli precum sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA), pneumonii și insuficiență cardiacă, iar răspunsul fiziologic al plămânilor la solicitările ventilatorii crescute este complicat de starea de obezitate. Puține studii au evaluat modul în care obezitatea afectează în mod specific funcția pulmonară în timpul episoadelor acute ale acestor afecțiuni, cu toate acestea, s-a demonstrat în mod evident că obezitatea este un factor de risc pentru bolile cardiovasculare, iar pacienții obezi au o susceptibilitate crescută la infecțiile gripale și pneumonii bacteriene.

Pacienții obezi au, de asemenea, un risc crescut de a dezvolta SDRA, dar, în mod paradoxal, ei au cel mai scăzut risc de mortalitate. Mecanismele probabile care stau la baza acestor efecte sunt puțin înțelese, dar se crede că dezechilibrele induse de obezitate în nivelurile de adipokine ar putea afecta funcția endotelială vasculară pulmonară și ar putea pregăti plămânii pentru leziuni.

Obezitatea și riscul infecțiilor respiratorii

Persoanele cu obezitate au o susceptibilitate crescută de a contracta infecții virale, bacteriene și fungice. Infecțiile frecvente și severe ale tractului respirator constituie un factor important al morbidității și o povară considerabilă financiară în ceea ce privește tratamentul medical și timpul pierdut de muncă. Expunerea individuală la agenți infecțioși și factori de risc ai gazdei, cum ar fi fumatul, ar putea contribui la observarea diferențelor în dezvoltarea riscului de infecții ale tractului respirator. Cele mai multe dintre studiile care vizează adulții au explorat asocierea obezitității cu infecțiile specifice ale tractului respirator și au constatat că obezitatea a fost asociată frecvent cu rinita non-alergică și simptome asemănătoare gripei.

Într-un studiu populațional, în care s-a evaluat asocierea dintre obezitate și infecțiile tractului respirator, persoanele supraponderale și obeze au avut, în mod constant, o prevalență mai mare pentru infecții ale tractului respirator. Infecțiile tractului respirator inferior au fost mai frecvent asociate cu obezitatea decât cele superioare, iar cea mai puternică asociere a fost observată cu pneumoniile și bronșita.

Infecțiile respiratorii de lungă durată și frecvente, de asemenea, au fost mai puternic asociate cu obezitatea. În pandemia de gripă din 2009, s-a demonstrat o asociere pozitivă dintre obezitate și capacitatea de apărare imunitară pulmonară redusă nu doar împotriva virusului gripal A(H1N1) pdm09, dar și împotriva altor agenți patogeni. Mai multe studii, inclusiv datele noastre, au indicat în mod clar că persoanele obeze și cele cu obezitate morbidă erau mai susceptibile la infecția cu virusul gripal A(H1N1) pdm09, la o severitate mai mare a bolii, la rate mai mari de spitalizare și internare la unitățile de terapie intensivă și o rată crescută de deces.

Riscul de infecție cu *Streptococcus pneumoniae* este mai mare la persoanele obeze în raport cu persoanele normoponderale. Incidența pneumoniei pneumococice crește odată cu vârsta și prezența comorbidităților. Studiile privind efectul infecției cu pneumococ la persoanele obeze sunt limitate, dar un studiu a raportat că incidența pneumoniei comunitare la pacienții obezi este direct asociată cu IMC mai mare.

Cu toate acestea, alte studii au arătat, că persoanele obeze, comparativ cu cele slabe, au șanse de două ori mai mari de supraviețuire după ce au fost internate la spital cu infecție cu pneumococ. Obezitatea morbidă nu a fost asociată cu mortalitatea, în timp ce obezitatea a fost asociată cu o scădere a mortalității, iar ambele nu au fost asociate cu admiterea în unitățile de terapie intensivă și utilizarea ventilației mecanice. Acest lucru se poate datora utilizării clasificărilor standardizate pentru aprecierea greutateii, cum este IMC care ar subestima adipozitatea și datorită profilului inflamator la acești pacienți.

Leptina este un imunomodulator puternic al răspunsurilor imune înnăscute și adaptive și crește capacitatea de fagocitoză a macrofagelor, chemotaxia neutrofilelor și citotoxicitatea celulelor natural killer, precum și funcția limfocitelor B și T, ceea ce duce la creșterea clearance-ului bacterian. Prin urmare, nivelurile crescute de leptina ar putea crește răspunsurile imune ale persoanelor obeze și ar putea oferi o mai bună protecție împotriva infecțiilor, fenomen numit „paradox al obezității”.

Particularitățile pneumoniei în obezitate

Epidemiologie. Pneumonia comunitară (PC) este o cauză importantă de morbiditate, spitalizare și mortalitate la nivel mondial. PC este a opta cauză de deces în SUA și cea mai frecventă cauză de deces din cauza bolilor infecțioase, conform datelor expuse de Organizația Mondială a Sănătății. În ultimul deceniu, spitalizările datorită PC au crescut cu 20–50% în populația occidentală. PC este o entitate heterogenă cu o prezentare clinică variabilă și o gamă largă de agenți patogeni responsabili care diferă în funcție de vârstă, comorbidități și expuneri recente. Infecțiile tractului respirator inferior sunt printre primele 4 cauze de deces și cea mai frecventă cauză infecțioasă de deces, la nivel mondial. Rata mortalității este foarte variabilă, variind de la < 1% până la > 30%, în funcție de comorbiditățile și forma de manifestare.

Factori de risc. Factorii de risc precum vârsta mai mare de 65 ani, fumatul, comorbiditățile asociate, consumul de alcool, administrarea de opioide și a inhibitorilor pompei de protoni, dar și prezența obezității,

predispun pacienții la dezvoltarea infecțiilor respiratorii inferioare.

Etiologie. Agenții microbiali cauzali ai PC la obezi sunt identici cu cei din populația generală, dar cu predilecție, conform datelor studiilor de specialitate, au fost înregistrați *Streptococcus pneumoniae* și *Streptococcus viridans*. La nivel global, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococul) este larg acceptat ca fiind cel mai comun agent patogen al PC, care de obicei este responsabil de manifestarea simptomelor acute a infecției tractului respirator inferior, numită „prezentare tipică” (anexa 3). A fost raportată o prevalență estimată de la 19,3% până la 34% pentru *S. pneumoniae* în Europa.

Corelația dintre obezitate și pneumoniile comunitare. Obezitatea se consideră a fi un factor de risc al afecțiunilor inflamatorii, inclusiv și cele pulmonare, precum ar fi PC. Aceste afecțiuni coreleză, astfel încât, persoanele obeze au un risc mai mare de a contracta pneumonia, iar obezitatea este un factor de risc predispozant al pneumoniei, fiind creat un cers vicios dintre aceste două boli. Corelația dintre obezitate și PC a devenit un interes aparte de studii științifice pe parcursul ultimilor ani.

Unele studii demonstrează că obezitatea crește riscul de a contracta PC cu 3% față de normoponderali. Acest lucru se explică prin faptul că la pacienții obezi are loc o evoluție mai severă a pneumoniilor comunitare prin afectarea reglării cascadei pro-inflamatorii, creșterea concentrației citokinelor, leptinei și a răspunsului inflamator micro- și macrovascular exagerat. Totodată, obezitatea influențează negativ funcționalitatea sistemului respirator. În acest mod, indivizii obezi au un risc mai crescut de a contracta infecții ale căilor respiratorii inferioare, inclusiv și pneumonii, comparativ cu subiecții normoponderali.

Într-un studiu de cohortă, realizat în rândul danezilor cu vârste cuprinse între 50 și 64 de ani, diagnosticați cu PC, s-a constatat că obezitatea a fost asociată cu un risc de 1,4 ori mai mare de spitalizare. Riscul mai mare conferit de obezitate s-a explicat prin asocierea altor boli cronice în rândul acestor pacienți.

O mare parte din pacienții cu obezitate suferă concomitent și de alte comorbidități, precum ar fi diabetul zaharat. La rândul său, diabetul zaharat a fost asociat cu un risc cu 25-75% mai mare de episoade de pneumonie care a necesitat spitalizare. Acest lucru este explicat de efectele

hiperglicemiei asupra sistemului imunitar, riscului crescut de aspirație din cauza gastroparezei diabetice și afectarea funcției pulmonare. O meta-analiză a demonstrat că obezitatea și supraponderabilitatea cresc cu 1,5 riscul de dezvoltare a astmului bronșic, iar astmul bronșic reprezintă un factor de risc pentru contractarea pneumoniei.

Obezitatea, de asemenea, crește riscul de boală cardiacă ischemică și insuficiența cardiacă cronică, patologii care necesită spitalizare și monitorizare în caz de asociere a pneumoniei. Alte boli frecvent întâlnite la obezi, cum ar fi refluxul gastroesofagian crește probabilitatea de pneumonie prin aspirație. În cele din urmă, obezitatea este asociată frecvent cu boala renală cronică datorată hipertensiunii arteriale sau diabetului zaharat, iar disfuncția celulelor imune este caracteristică pentru pacienții cu insuficiență renală cronică și hemodializă.

Specificul antibioticoterapiei la pacienții obezi cu pneumonie comunitară. În cazul subiecților obezi, terapia antimicrobiană pentru diferite infecții bacteriene, inclusiv pneumonie, reprezintă o provocare clinică din cauza farmacocineticii și farmacodinamicii modificate. Cu toate acestea, acest domeniu este mai puțin studiat și subapreciat. Un studiu de cohortă care a inclus pacienți obezi cu pneumonie, a arătat că dozele totale zilnice de preparate antibacteriene utilizate în mod obișnuit în tratament nu se ajustează în dependență de indicele de masă corporală.

Conform datelor literaturii de specialitate, pentru subiecții obezi este caracteristică golirea gastrică întârziată, ceea ce poate duce la o absorbție redusă a antibioticelor administrate per os și o concentrație plasmatică scăzută a acestora. Ca urmare a consumului mai mare de alimente grase, absorbția ar putea fi mai mare pentru antibioticele lipofile.

Din cauza creșterii masei corporale datorată țesutului adipos, crește volumul de distribuție, în special pentru antibioticele lipofile, care poate duce la concentrații plasmatiche de antibiotice mai mici decât cele terapeutice. În obezitate, incidența ficatului gras non-alcoolic este mai mare ceea ce contribuie la disfuncție hepatică în rândul acestor subiecți. În plus, nivelul anumitor enzime ale citocromului P450 este modificat semnificativ. Aceste modificări apărute ca urmare a obezității se reflectă asupra metabolismului preparatelor antibacteriene la nivel hepatic.

Persoanele obeze au un clearance renal crescut din cauza creșterii masei renale și a filtrării glomerulare. Acest lucru poate deveni și mai relevant în timpul unei patologii acute sau a unei stări decompensate, probabil din cauza sindromului de răspuns inflamator sistemic exagerat. Cu toate acestea, pacienții obezi cu nefropatie cronică hipertensivă sau diabetică pot avea clearance-ul scăzut al preparatelor antibacteriene. Dozarea antibioticelor la pacienții obezi trebuie să ia în considerare aceste variații ale funcției renale.

Paradoxul obezității în pneumonia comunitară. Contrar datelor mai multor cercetări, precum că obezitatea ar predis pune la forme severe de pneumonie, perioadă de spitalizare mai îndelungată, risc crescut de ventilație mecanică și perioadă prelungită de antibioticoterapie, totuși, obezitatea ar putea fi asociată cu un prognostic favorabil - fenomen numit „paradoxul obezității”. În acest context, conform datelor unei meta-analize, pacienții supraponderali sau obezi diagnosticați cu pneumonie comunitară au prezentat o rată de mortalitate mai redusă comparativ cu cei normali sau subponderali.

De fapt, există mai multe aspecte fiziopatologice în sprijinul acestui paradox al obezității, precum ar fi:

1) rezerva metabolică crescută care asigură o rezistență mai mare la starea catabolică în timpul bolilor infecțioase acute;

2) obezitatea ca stare de inflamație cronică de grad scăzut poate crește răspunsul imun și o activare mai puternică a celulelor T helper de tip 1;

3) concentrația serică crescută a leptinei stimulează fagocitoza macrofagelor, chemotaxia neutrofilelor, precum și funcția celulelor B și T.

Conform rezultatelor contradictorii a mai multor cercetări, cea mai mare rată de decese în decurs de 30 de zile de la internare, din cauza pneumonie comunitare, a fost observată în grupul de pacienți subponderali (8,7%), care a fost de peste două ori mai mare comparativ cu pacienții supraponderali sau obezi (3,5%). Paradoxul obezității a fost exprimat și prin faptul că nu a existat o diferență statistică semnificativă în necesitatea de tratament în unitățile de terapie intensivă în dependență de IMC. Durata medie a tratamentului antibacterian intravenos a fost redusă cu 1,4 zile în cazul pacienților obezi și prelungită în cazul celor subponderali.

Un studiu de cohortă efectuat în China, a constatat o rată mai mică a mortalității în rândul pacienților cu obezitate și pneumonie la un an după spitalizare. Date similare raportează un alt studiu efectuat în Elveția, care concluzionează o rată de supraviețuire mai mare la pacienții cu obezitate chiar și la 6 ani după spitalizare.

În ultimii ani, pandemia de COVID-19 este la interfață cu pandemia de obezitate, ridicând multe întrebări cu privire la evoluția spre forme severe de infecție. Vulturar și colegii într-un reviu sistematic a 23 de studii în problema data, au observat că pacienții cu un indice de masă corporală (IMC) de 30-40 kg/m² au prezentat simptome severe și au fost internați în Terapie intensivă, rata mortalității la acești pacienți, însă, nefiind crescută comparativ cu normoponderali. La pacienții cu un grad mai mare de obezitate (IMC mai mare de 40 kg/m²), s-a demonstrat o creștere a ratei mortalității prin infecția cu virusul SARS-CoV-2, în special la pacienții tineri. Astfel, existența „paradoxului obezității” în cadrul COVID-19 nu poate fi afirmată, obezitatea morbidă fiind un factor de risc al evoluției critice a COVID-19.

Astmul bronșic la obezi

Obezitatea poate crește prevalența, incidența și severitatea astmului bronșic, în timp ce pierderea în greutate la persoanele obeze îmbunătățește controlul acestuia. Incidența astmului bronșic este de 1,5 ori mai mare la persoanele obeze decât la persoanele non-obeze, iar o creștere de trei unități a IMC este asociată cu o creștere de 35% a riscului de astm bronșic.

Beuther și Sutherland, într-o meta-analiză a studiilor epidemiologice, a demonstrat că prevalența astmului a fost mai mare cu 38% la pacienții supraponderali și cu 92% la pacienții obezi. Totodată, trebuie de luat în calcul că acest fapt se poate datora faptului că obezitatea scade volumul pulmonar și crește rezistența căilor respiratorii, ducând la simptome care ar putea imita astmul. În acest sens, datele a trei studii epidemiologice, au arătat că subiecții cu obezitate severă au raportat mai frecvent respirație șuierătoare și dificultăți de respirație, sugerând un diagnostic de astm bronșic, în schimb, nivelurile de atopie, hiperreacti-

vitătea bronșică și obstrucția căilor respiratorii nu au demonstrat o prevalență mai mare a astmului bronșic, chiar dacă unii autori consideră că asocierea obezității la pacienții cu astm bronșic ar putea contribui la morbiditatea astmului prin creșterea obstrucției căilor respiratorii, a hiperreactivității căilor respiratorii și a inflamației căilor respiratorii.

Hiperreactivitatea bronșică în cazul persoanelor obeze, chiar și non-nastmatici, ar putea fi favorizată prin reducerea volumului pulmonar funcțional, modificare diametrului căilor respiratorii, datorită interdependenței căilor respiratorii și a parenchimului pulmonar adiacent. Hiperreactivitatea bronșică are potențialul de a spori efectele obezității asupra închiderii căilor respiratorii și, prin urmare, asupra distribuției ventilației. Creșterea dificultății respiratorii la persoanele obeze se poate datora deconșionării sau efortului crescut în actul de respirație. Studiile epidemiologice privind relația dintre astm și obezitate, relatează că femeile obeze sunt mai susceptibile de a dezvolta astm bronșic, în pofida faptului că, indiferent de gradul de obezitate, volumul de țesut adipos la nivelul căilor respiratorii a fost mai mare la bărbați. Este posibil ca efectele obezității asupra astmului bronșic să opereze prin diferite mecanisme la bărbați și femei.

La moment au fost evidențiat două fenotipuri de astm la persoanele obeze: o formă alergică cu debut precoce (EOA - *early-onset allergic*) care este complicată de obezitate și o formă non-alergică cu debut tardiv (LONA - *late-onset non-allergic*) care apare numai în contextul obezității. În timp ce astmaticii obezi cu debut tardiv au căi respiratorii mai conforme, astmaticii obezi EOA prezintă o îngroșare inflamatorie considerabilă a căilor respiratorii. Astfel, aceste două fenotipuri par a fi stări patologice destul de distincte la persoanele obeze cu astm.

Modificările inflamatorii descrise la persoanele obeze au fost citate ca factori care ar putea afecta manifestările clinice ale astmului la acești indivizi. Starea inflamatorie a unui individ obez, care include niveluri de expresie mai ridicate de leptină, adiponectină, TNF- α , factor de creștere transformator- β (TGF- β), PCR și eotaxină, determină modul în care aceste mecanisme inflamatorii se suprapun cu cele implicate în astm și poate exacerba influența acestor citokine asupra contractilității mușchilor căilor respiratorii.

Fără o corelație demonstrabilă între obezitate și inflamația căilor respiratorii, s-a speculat, prin urmare, că asocierea epidemiologică dintre obezitate și astm se datorează mai degrabă mecanicii ventilatorii decât inflamației. Grosimea crescută a peretelui căilor respiratorii, cunoscută ca și „remodelare a căilor respiratorii”, este o caracteristică cardinală a astmului bronșic și se datorează hipertrofiei musculaturii netede bronșice, edemului și fibrozei. Acumularea de țesut adipos amplifică procesul de îngroșare a peretelui bronșic și duce la apariția limitării fluxului de aer și creșterea rezistenței căilor respiratorii. Prevalența crescută și severitatea astmului în obezitate este cauzată de efecte proinflamatorii ale țesutului adipos și reducerea volumului pulmonar datorită compresiei toracice.

Ar exista totuși dovezi care sugerează că inflamația și volumul pulmonar redus nu sunt suficiente pentru a explica tulburările respiratorii la subiecții obezi cu astm bronșic. Într-un studiu recent care a examinat efectul IMC asupra răspunsului bronhoconstrictor s-a ajuns la concluzia că volumul pulmonar redus nu a fost singurul care contribuie la închiderea căilor respiratorii, dar s-a dovedit clar că creșterea grosimii peretelui căilor respiratorii crește rezistența, în special după efectuarea testelor de provocare bronșică. Poate fi considerat că țesutul adipos la nivelul căilor respiratorii reprezintă un tip de remodelare a căilor respiratorii care poate contribui la limitarea fluxului de aer.

Obezitatea la adulții cu astm bronșic a fost asociată cu un răspuns scăzut la medicația antiastmatică, ducând la un control redus al bolii, un risc mai mare de spitalizare și o calitate mai scăzută a vieții. Intervenția de scădere în greutate prin restricție calorică sau chirurgie bariatrică a demonstrat o îmbunătățire a clității vieții printr-un control mai bun asupra astmului. Reducerea inflamației sistemice și a căilor respiratorii, îmbunătățirea proprietăților mecanice ale plămânilor și a reactivității căilor respiratorii, pot explica beneficiile clinice observate ale pierderii în greutate.

Mai multe cercetări au raportat o oarecare îmbunătățire a debitului expirator de vârf (DEV) și a indicilor spirometrici, prin creșteri semnificative ale volumelor pulmonare (în special CPT, CRF și VER), după pierderea în greutate la pacienții obezi cu sau fără astm bronșic. Scăderea în greutate a contribuit la reduceri semnificative ale hiperreacti-

vității bronșice la subiecții non-atopici, în timp ce subiecții atopici (cu IgE serice ridicate) nu au demonstrat modificarea acesteia o dată cu pierderea în greutate.

Chapman și colaboratorii au cercetat efectul pierderii în greutate asupra sensibilității la închiderea căilor respiratorii mici în timpul provocării cu metacolină la cele două grupuri de astmatici obezi (alergic și non-alergic), în comparație cu martorii obezi. Ei au descoperit o receptivitate semnificativ mai mare a căilor respiratorii la metacolină la cele două grupuri de astmatici obezi, comparativ cu grupul de control. Sensibilitatea la închiderea căilor respiratorii s-a îmbunătățit doar la astmaticii cu niveluri ale IgE serice scăzute, iar reducerea indicelui de închidere cauzat de scăderea în greutate a fost similară la pacienții obezi cu astm bronșic cu debut precoce versus cei cu debut tardiv. Acest lucru sugerează că obezitatea în sine, dar nu durata astmului, crește riscul de închidere a căilor respiratorii.

Pierderea în greutate sugerează că obezitatea exercită un efect mecanic puternic asupra sistemului respirator și în funcție de fenotipul astmului bronșic (atopic versus non-atopic), acest lucru ar putea crește riscul de hiperreactivitate bronșică. Efectele mecanice ale obezității asupra sistemului respirator împreună cu efectele metabolice ale adipozității în exces ar putea contribui indirect la creșterea hiperreactivității bronșice probabil prin mecanisme precum îngustarea și remodelarea căilor respiratorii. Cu toate acestea, unii autori, nu au constatat careva modificări ale hiperreactivității bronșice sau oxidului nitric inhalat, la pacienții obezi după pierderi în greutate și îmbunătățirea funcției pulmonare și ale simptomelor de astm.

Deși există puține dovezi care asociază obezitatea, hiperreactivitate bronșică și inflamația căilor respiratorii, suprapunerea simptomelor respiratorii ale pacienților cu astm și obezitate nu poate fi ignorată. Clinicienii trebuie să fie precauți atunci când stabilesc diagnosticul de astm la acești pacienți, constatându-se că până la o treime dintre pacienții cu astm și obezitate stabilindu-li-se un diagnostic greșit de astm. Investiții adecvate sunt adesea necesare pentru a stabili diagnosticul și pentru a ajuta la indentificarea altor posibile afecțiuni medicale coexistente care contribuie la simptomele de dispnee și wheezing.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică la obezi

BPOC și obezitatea sunt cauze majore de morbiditate și mortalitate la nivel mondial și, conform estimărilor actuale, povara globală a acestor afecțiuni va crește în continuare. Riscul de a dezvolta obezitate este crescut la pacienții cu BPOC ca urmare a unui nivel redus al activităților fizice zilnice în comparație cu martorii sănătoși cu vârste similare. Teoretic, pacienții cu BPOC care administrează cure repetate de glucocorticosteroizii sistemici prezintă un risc adițional crescut de a dezvolta obezitate de tip central ca urmare a redistribuirii mediate de glucocorticoizi a energiei stocate și a efectului stimulator.

Cu variații diferite, în funcție de regiune sau țară, mai multe studii au demonstrat o asociere a prevalenței crescute a obezității în rândul pacienților cu BPOC, spre exemplu, în Țările de Jos este de 18%, dintre care în stadiile GOLD 1 și 2 16-24%, iar 6% în stadiul GOLD 4, în timp ce în SUA 54% dintre persoanele cu BPOC aveau un IMC ≥ 30 kg/m² (comparativ cu 24% în rândul populației generale). Dacă este să facem distincție între cele două forme clinice de BPOC, atunci pacienții la care predomină componentul bronșitic („*blue bloaters*”) s-au dovedit a fi mai obezi, comparativ cu cei la care predomină componentul emfizematos („*pink puffers*”), aceștia din urmă având tendință spre subponderabilitate.

BPOC se caracterizează prin obstrucția progresivă și în mare parte ireversibilă a fluxului de aer și apare predominant la fumători. BPOC și obezitatea au o interacțiune complexă și ambele sunt asociate cu deteriorarea funcției pulmonare, hipoxie și o inflamație sistemică de grad scăzut, care predispun la creșterea morbidității și mortalității. Rolul inflamației sistemice asociate fumatului este evident în patogeneza BPOC și a condus la propunerea termenului de „*sindrom inflamator cronic sistemic*” complementar cu diagnosticul de BPOC. BPOC agravează obstrucția fluxului de aer și hipoxia și crește stresul oxidativ pulmonar și sistemic. Acest lucru este valabil mai ales în overlap sindrom în care combinația dintre BPOC, obezitate și SAOS agravează hipoxemia nocturnă și diurnă și hipercapnia, cu supraactivarea sistemului simpatic ducând la creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare și me-

tabolice, cu dovezi de inflamație locală și sistemică crescută. În plus, la pacienții concomitent cu SAOS și BPOC, există un risc crescut de dezvoltare insuficiență respiratorie, hipertensiune pulmonară și cord pulmonar în comparație cu pacienții diagnosticați doar cu BPOC.

Intoleranța la efort la pacienții obezi cu BPOC se realizează prin mecanisme complexe, iar modificările combinate de tip restrictiv/obstructiv, întâlnite la această categorie de pacienți, culminează cu agravarea simptomatologiei și limitarea activităților. Cerințele ventilatorii sunt previzibil mai mari la pacienții obezi cu BPOC comparativ cu cei cu greutate normală, ca urmare a creșterii chimiostimulării care decurge din combinația dintre încărcare metabolică crescută, spațiu mort fiziologic fix crescut și, posibil, acidoză metabolică mai precoce din cauza deteriorării în absorbția de oxigen din deconținere sau disfuncție cardiacă.

Forța musculaturii respiratorii și funcția pulmonară sunt strâns asociate cu greutatea corporală și masa musculară redusă la pacienții cu BPOC. Pacienții cu BPOC au o masă musculară semnificativ mai mică, ceea ce sugerează că numai IMC este insuficient pentru a evalua statutul nutrițional la acești indivizi. Este posibil ca malnutriția să existe în ciuda unui IMC normal, acesta din urmă tinde să fie mai mic la pacienții cu BPOC, în special la cei fumători.

Cea mai puternică corelație pare să apară cu deteriorarea masei musculare, adesea asociată cu o scădere generală a IMC și scăderea masei țesutului adipos. În BPOC și obezitate, inflamația de grad scăzut și hipoxemia au fost asociate cu o reducere a țesutului muscular scheletic, capacitatea oxidativă redusă a grăsimii musculare, o trecere de la fibra musculară de tip 1 (contractie lentă) la tipul 2 (contractie rapidă), și o pierdere a performanței mușchilor respiratori. Efortul mecanic ridicat al obezității poate suprasolicita mușchii respiratori printr-o combinație de efort crescut al respirației și reducerea aparentă a eficienței mușchilor respiratori.

Trebuie de remarcat faptul că există o tendință de creștere a mortalității la pacienții cu BPOC care sunt subponderali, iar IMC tinde să scadă pe măsură ce stadiul bolii crește. Acești factori subliniând importanța menținerii unui IMC în intervalul normal în populația cu BPOC.

În general există o prevalență mai mare a obezității în stadiile incipiente ale BPOC în comparație cu populația generală, însă IMC este mai scăzut la pacienții cu BPOC moderat până la sever (stadiile GOLD 3 și 4). În aceste stadii ale BPCO, un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, poate să afecteze negativ prognosticul bolii.

Există dovezi că obezitatea, în mod paradoxal, este un factor protector al funcției pulmonare la pacienții cu BPOC, constatându-se că decesele legate de fenomene respiratorii sunt reduse în rândul pacienților obezi cu evoluție severă a BPOC, în schimb masa musculară este un determinant mai important al prognosticului în BPOC moderată până la severă, decât IMC. Acest fenomen este denumit „epidemiologia inversă a obezității” a cărui mecanisme fiziopatologice nu au fost încă dezlegate.

La bărbații obezi cu BPOC, scăderea anuală a VEMS a fost semnificativ mai mică decât la bărbații cu IMC normal, în timp ce acest efect nu a fost observat la femei. Acest lucru sugerează un rol protector specific de gen pentru obezitate în progresia limitării cronice a fluxului de aer.

Sindromul de apnee obstructivă în somn la obezi

Obezitatea este o constatare comună și un factor patogenetic major în apneea obstructivă în somn. SAOS se caracterizează prin episoade recurente de obstrucție a căilor aeriene superioare în timpul somnului, hipoxie intermitentă, fragmentare a somnului, somnolență excesivă în timpul zilei și creșterea riscului cardiovascular. SAOS este definit ca un IAH > 5 evenimente/oră asociat cu somnolență excesivă, iar apneele obstructive sunt definite ca o reducere $\geq 90\%$ a fluxului de aer timp de 10 secunde. Paralel cu „epidemia de obezitate” în desfășurare, incidența și prevalența SAOS au atins acum noi culmi și se preconizează că va crește și mai mult.

Efectul obezității asupra riscului de apnee în somn pare să fie dependent de distribuția grăsimii corporale, majoritatea pacienților adulți cu SAOS au obezitate de tip central și o cantitate crescută de țesut adipos visceral, aceasta din urmă fiind asociat cu adipozitatea gâtului, creșterea

cantității de grăsime la nivelul căilor respiratorii superioare și anomalii metabolice.

Apneea în somn este asociată cu morbiditate și mortalitate semnificativă, inclusiv risc crescut de mortalitate de orice cauză, boli cardiovasculare și calitate mai scăzută a vieții. Astfel, aproximativ 50-70% dintre pacienții cu SAOS sunt obezi, în timp ce 40% dintre pacienții obezi se estimează ca având SAOS. Prevalența SAOS asociată cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate crește odată cu vârsta, incidența maximă apare la aproximativ 55 de ani, iar afecțiunea este mai răspândită la bărbați decât la femei cu un raport de 2:1.

Distribuția regională a țesutului adipos este un factor determinant important al impactului obezității asupra apneei de somn, obezitatea fiind asociată cu modificări anatomice care predispun la obstrucția căilor aeriene superioare în timpul somnului. Obezitatea centrală și creșterea circumferinței gâtului sunt factori predispozanți pentru SAOS. Depunerile de țesut adipos din regiunea faringiană și volumele pulmonare funcționale scăzute acționează sinergic pentru a reduce calibrul căilor respiratorii superioare, a modifica configurația și a crește gradul de colapsabilitatea a acestora.

IMC, circumferința gâtului și dimensiunea spațiului retroglos sunt principalii determinanți ai SAOS. Reducerea sau întreruperea fluxului de aer, care apare în ciuda efortului inspirator, determină o ventilație alveolară deficitară și desaturare a HbO_2 și, în cazurile prelungite, o creștere progresivă a PaO_2 .

Severitatea SAOS este determinată în baza frecvenței IAH timp de o oră în timpul somnului:

- ușoară - 5,0-14,9 evenimente/oră;
- moderată - 15,0-29,9 evenimente/oră;
- severă - >30 evenimente/oră.

Riscul de a dezvolta SAOS crește considerabil concomitent cu creșterea IMC, iar la subiecții cu obezitate morbidă ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$), riscul de a dezvolta SAOS se situează între 55% și 90%. Alți factori de risc sunt: circumferință mare a gâtului ($> 43 \text{ cm}$) și un scor Mallampati mai mare, indicând îngustare anatomică a căilor aeriene superioare. Circumferința gâtului este un indicator mai bun al SAOS decât IMC, dar

curios este faptul că circumferința abdominală s-a dovedit a fi un indicator și mai bun al SAOS, comparativ cu circumferința gâtului și IMC.

Fiziopatologie. Deși nu sunt complet înțelese, au fost propuse câteva mecanisme pentru a explica legătura dintre depozitele regionale de țesut adipos și apneea în somn, acestea includ creșterea potențială a sarcinii mecanice suplimentare

asupra sistemului respirator din cauza adipozității regionale, efecte posibile ale inflamației legate de obezitate asupra funcției neuromusculare și neuroventilatorii ale căilor aeriene superioare sau o combinație a acestor efecte. Factorii mecanici, reprezentați de orice caracteristică anatomică care scad dimensiunea căilor aeriene superioare și cresc riscul de apnee în somn, includ: anatomia căilor aeriene superioare, poziția gâtului și a maxilarului, forțele adezive de suprafață, semnul Oliver și gravitația.

Obezitatea este asociată cu modificări anatomice care predispun la obstrucția căilor aeriene superioare în timpul somnului, printre care:

- creșterea circumferinței gâtului și cu cantități mai mari de grăsime depuse în jurul căilor aeriene superioare;
- colapsabilitatea căilor respiratorii superioare este mai mare la obezi și mai puțin susceptibilă la tratament, cu avansarea mandibulară anterioară în timpul blocării neuromusculare complete;
- reducerea volumului pulmonar, în special în obezitatea de tip central, care poate crește colapsabilitatea căilor aeriene superioare prin scăderea tracțiunii longitudinale pe căile aeriene superioare.

În SAOS, căile aeriene superioare se prăbușesc la o presiune critică de închidere (P_{crit}). Se consideră că tulburările controlului neuromuscular al mușchilor dilatatori faringieni nu reușesc să protejeze căile aeriene superioare împotriva presiunilor extraluminale în creștere. Obezitatea pare să joace un rol important în creșterea presiunilor mecanice pasive, care contribuie la obstrucția căilor aeriene superioare prin creșterea depunerilor de grăsime în jurul țesuturilor moi ale gâtului și limbii, contribuind la creșterea presiunilor extraluminale în faringe care ridică P_{crit} , prin urmare crescând șansele colapsului căilor respiratorii.

S-a demonstrat, de asemenea, că nivelurile crescute de obezitate agravează hipoxemia nocturnă în SAOS, în mare parte din cauza creșterii cererii de oxigen. În timpul apneei, pacienții obezi desaturează la un nivel mai rapid decât martorii slabi.

Persoanele cu SAOS prezintă un risc mai mare de a dezvolta hipertensiune arterială, accident vascular cerebral și alte boli cardiovasculare. Mecanismele prin care apneea obstructivă în somn dezvoltă hipertensiunea arterială nu au fost pe deplin elucidate, fiind propusă implicarea mai multor factori, inclusiv factori neuronali, umorali și celulari. Cu toate acestea, dovezile convergente din studiile fiziologice la oameni și animale indică că hipoxia intermitentă și activarea sistemului nervos simpatic ca jucând roluri centrale. Episoadele repetitive de apnee obstructivă, hipoxie și hipercapnie acționează prin reflexe chemoreceptoare și alte mecanisme pentru a crește impulsul simpatic.

Activitatea neuromusculară a căilor respiratorii superioare scade odată cu somnul, iar la pacienții cu SAOS această scădere poate fi mai pronunțată și poate duce la obstrucția căilor aeriene superioare, mai ales dacă pacientul are căile aeriene superioare predispuse la colaps din cauze anatomice. Simptomele precum sforăitul, somnolența în timpul zilei, durerile de cap și somnul agitat pot duce la probleme profesionale și sociale.

Studiile au raportat că pacienții cu SAOS prezintă niveluri crescute de leptină, iar unele dintre ele au constatat că IAH sau severitatea hipoxemiei nocturne au fost predictorii independenți ai concentrației de leptină în plasmă, în timp ce altele au confirmat doar asocierea leptinei cu obezitatea, dar nici un efect independent asupra SAOS. Adiponectina, o adipokină protectoare metabolic, este scăzută proporțional cu severitatea hipoxemiei nocturne, la pacienții cu SAOS, sugerând posibilul rol fiziopatologic al stresului oxidativ în scăderea nivelului de adiponectină în SAOS. Un studiu recent a constatat că, în timp ce nivelurile de adiponectină în timpul zilei s-au corelat cu mai multe măsuri ale obezității, scăderea nocturnă a adiponectinei circulante la pacienții cu SAOS s-a corelat doar cu raportul talie-șold, sugerând că distribuția țesutului adipos poate modula nivelurile de adiponectină nocturnă.

Heinzer și colab. a demonstrat că o creștere de 1,3 litri a CRF în

timpul somnului a scăzut IAH de la 62,3 la 31,2 evenimente pe oră. Într-un studiu anterior al acelorași autori, s-a constatat că sunt necesare presiuni CPAP mai mari pentru a depăși obstrucția căilor aeriene superioare la volume pulmonare reduse. Numeroase studii longitudinale au demonstrat că creșterea greutateii agravează IAH, care definește severitatea SAOS. Evitarea creșterii în greutate este la fel de importantă ca și pierderea în greutate, doar că din păcate, pentru aceleași reduceri ale greutateii corporale, IAH scade într-un ritm mult mai mic.

Există dovezi care sugerează că somnul necalitativ poate exacerba creșterea în greutate printr-un efect direct asupra aportului alimentar. Într-un studiu pe subiecți sănătoși care au avut timpul de somn limitat la mai puțin de 4 ore pe noapte timp de două nopți, a fost raportat un aport crescut de carbohidrați și alimente bogate în calorii. În plus, s-a observat că au leptine serice mai scăzute și niveluri crescute de grelină, știindu-se că leptina acționează ca un supresor al apetitului, în timp ce grelina pare să stimuleze foamea.

Particularități clinice. Sforăitul frecvent este unul dintre cel mai frecvent simptom observat în apneea în somn. Sforăitul este fie un simptom precoce al limitării fluxului de aer al căilor respiratorii superioare, fie un factor care contribuie la dezvoltarea obstrucției căilor respiratorii cauzând deteriorare locală a țesuturilor și inflamație. Alte simptome includ senzația de sufocare sau lipsă de aer în timpul nopții, agitație sau alte tipuri de mișcări ale corpului în timpul somnului și nicturie.

SAOS este asociată cu suprimarea somnului, iar incidența fragmentării somnului este un factor critic care contribuie la somnolența în timpul zilei. În plus, pacienții cu apnee în somn au și simptome în timpul zilei, cum ar fi dureri matinale de cap, dureri și senzația de uscăciune în gât, letargie și somnolență excesivă în timpul zilei. Apneea în somn este, de asemenea, asociată cu deficiențe cognitive și funcționale, inclusiv pierderea memoriei, tulburări de concentrare, halucinații, depresie, iritabilitate și disfuncții sexuale.

Există o asociere puternică între SAOS și sindromul metabolic în ansamblu sau cu componentele sale individuale. Prevalența sindromului metabolic la pacienții cu SAOS este semnificativ mai mare decât în populația generală, fiind de 60%. Această asociere se explică parțial

prin faptul că pacienții cu SAOS au mai multe șanse de a avea adipozitate viscerală mare, precum și un metabolism anormal al glucozei. Există dovezi ample care sugerează că SAOS poate exacerba sau induce majoritatea componentelor sindromului metabolic. Unele dintre aceste efecte pot fi îmbunătățite prin utilizarea terapiei cu CPAP. Cu toate acestea, beneficiile modeste și inconsecvente obținute cu această tehnică sugerează că alți factori decât hipoxia intermitentă sau indicele apnee/hipopnee (IAH) pot juca un rol important.

Creșterea severității SAOS la adulți este asociată cu rezistența la insulină și sindromul metabolic, sugerând o legătură între SAOS, anomalii metabolice și morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. Somnolența excesivă în timpul zilei, un simptom major al SAOS și totodată marker al severității bolii, a fost raportată ca fiind un factor de risc al rezistenței la insulină și este asociată cu diabetul zaharat, la pacienții cu SAOS. Modificări ale profilului lipidic la pacienții SAOS, s-au asociat cu scăderea valorilor HDL și niveluri mai ridicate ale colesterolului total și LDH. Au fost determinate și niveluri crescute de Apolipoproteină B, dar care au scăzut după aplicarea unui tratament eficient pentru SAOS.

Principalele consecințe ale apneei în somn sunt morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară crescută, sechelele metabolice, accidentele de trafic sau de muncă datorate somnolenței și deteriorarea calității vieții. În plus, persoanele afectate pot suferi de somnolență severă în timpul zilei, care poate afecta performanța și funcția cognitivă. Într-un studiu privind sănătatea inimii în somn (Sleep Heart Health Study), un studiu de cohortă prospectiv al mortalității de toate cauzele la pacienții cu apnee în somn netratată, participanții cu tulburări severe de respirație în somn (IAH \geq 30) au avut de aproximativ 1,5 ori mai multe șanse de a muri din orice cauză, decât cei fără tulburări de respirație în somn.

Tratament. Deși există mai multe tratamente aprobate pentru apnee obstructivă în somn, cum ar fi ventilația cu presiune pozitivă, dispozitivele orale și tratament chirurgical, unul dintre pilonii în management pacienților cu apnee în somn implică abordarea factorilor de risc modificabili, cum ar fi obezitatea. S-a demonstrat că modificările stilului de viață prin pierderea în greutate, îmbunătățesc severitatea apneei

în somn, iar o scădere în greutate de 10% a fost asociată cu o scădere de 26% a IAH. Scăderea în greutate poate duce la rezoluția completă a apneei în somn, în special la pacienții cu SAOS ușor până la moderat. Reducerea greutății nu numai că va scădea severitatea apneei de somn, dar va atenua și în mod direct tulburările cardiometabolice. În concluzie, măsurile active care vizează controlul greutății ar trebuie să fie considerate ca fiind parte integrantă a managementului apneei în somn.

Regimurile actuale de management pentru controlul pe termen lung al apneei în somn au ca scop furnizarea de suport ventilator (CPAP) sau mecanic prin diverse dispozitive dentare (de exemplu, atele de avansare mandibulară) pentru căile aeriene superioare în timpul somnului ce trebuie aplicate noaptea. Deși anevoioase, aceste terapii pot avea mare succes (în special CPAP), dar aplicarea lor se confruntă cu probleme semnificative legate de complianța pacientului, acceptarea și resursele alocate. Colapsul căilor respiratorii superioare în timpul somnului poate fi prevenit prin aplicarea presiunii continue pozitive a căilor respiratorii, care este tratamentul de elecție pentru SAOS. În cazul SAOS moderat până la sever, o abordare terapeutică care combină CPAP cu dieta pentru a reduce greutatea ar putea fi mai adecvată.

O scădere semnificativă în greutate poate fi obținută prin chirurgia bariatrică, utilizată și la pacienții cu SAOS. Pierderea în greutate după operația bariatrică duce la reduceri ale sarcinilor mecanice ale căilor aeriene superioare și îmbunătățiri ale controlului neuromuscular faringian care sunt probabil legate de îmbunătățirea volumului pulmonar și a inflamației sistemice. În cohorta studiului suedez asupra obezității, prevalența simptomelor legate de SAOS după 2 ani de monitorizare a scăzut proporțional cu pierderea în greutate. Conform unei meta-analize SAOS s-a rezolvat la 85% dintre pacienți după intervenția chirurgicală bariatrică, așa cum au confirmat studiile care includ evaluarea polisomnografică.

Silbutramina, retrasă în Europa la începutul anului 2010 din cauza evenimentelor cardiovasculare crescute asociate cu administrarea prelungită a medicamentului, a provocat o scădere în greutate de 5 kg pe an și a modificat pozitiv saturația de oxigen în timpul somnului și somnolența diurnă, dar nu a îmbunătățit IAH. Prin comparație, terapia

prin CPAP a îmbunătățit variabilele respiratorii în timpul somnului și tensiunea arterială în timpul zilei, dar nu a avut ca și efect scăderea în greutate.

Sindromul de hipoventilație la obezi

Deși definiția actuală a SHO se bazează pe coexistența hipercapniei în timpul zilei, după excluderea altor cauze de hipoventilație alveolară de origine neuromusculare, mecanice sau metabolice, un grup de lucru al Societății Europene de Respirologie a sugerat să includă în cadrul definiției, prezența comorbidităților cardiometabolice în stadiul cel mai sever. O astfel de afirmație sugerează că comorbiditățile sunt de o importanță majoră, deoarece influențează utilizarea resurselor de asistență medicală și influențează managementul acestor pacienți. Bolile metabolice și cardiovasculare sunt cele mai prevalente comorbidități și sunt de obicei diagnosticate înainte de SHO.

Prevalența hipertensiunii arteriale la acești pacienți este foarte mare, variind între 55% și 88%, iar hipertensiunea pulmonară este afecțiunea care poate fi direct legată de hipoventilația cronică și este răspândită la aproximativ jumătate dintre pacienții cu SHO. În această ordine de idei, un studiu privind modificările echocardiografice prin ventilație non-invazivă (VNI) și CPAP în SHO, au constatat o îmbunătățire semnificativă a hipertensiunii pulmonare numai cu VNI și aceste îmbunătățiri au fost însoțite de o reducere concomitentă a hipertrofiei ventriculare stângi și de creșterea toleranței la efort, în schimb valorile tensiunii arteriale în timpul zilei nu s-au îmbunătățit. De cele mai multe ori pentru reducerea sarcinii cardiovasculare și metabolice ridicate în SHO, este nevoie de o abordare terapeutică multimodală care să combine NIV și CPAP la domiciliu, cu intervenții în stilul de viață și programe de reabilitare.

Pacienții cu SHO au adesea un IMC mai mare, hipercapnie diurnă mai severă și niveluri mai ridicate a IAH decât pacienții cu SAOS. Evenimentele nocturne de desaturare sunt adesea mai profunde și mai frecvente, ducând la niveluri mai mari de hipoxemie nocturnă și hipercap-

nie. Acest lucru poate predispuce la o activare simpatică mai evidentă, stres oxidativ crescut și creșterea factorilor de risc cardiovascular. Hipoxemia cronică diurnă și hipercapnia la pacienții cu SHO sunt asociate cu un risc ridicat de a dezvolta hipertensiune pulmonară, insuficiență cardiacă dreaptă și cord pulmonar. Nu este surprinzător nici faptul că mortalitatea și morbiditatea din cauza SHO s-au dovedit a fi mult mai mari decât cele din cauza SAOS și obezitate în mod exclusiv.

Apariția frecventă a SAOS în randul pacienților cu SHO, cu o prevalență apropiată de 90% la cei cu obezitatea morbidă, se explică printr-o combinație de factori coexistenți. Depunerile excesive de grăsime care înconjoară căile aeriene superioare și volumul pulmonar redus sunt caracteristici cheie prin care obezitatea scade, în mod sinergic, dimensiunea faringelui și crește colapsabilitatea, predispunând căile aeriene superioare la închidere sau la o îngustare semnificativă în timpul somnului. În ceea ce privește funcția pulmonară, pacienții cu SHO prezintă o reducere a complianței peretelui toracic de aproximativ 2,5 ori în comparație cu pacienții cu obezitate eucapnică, precum și o rezistență pulmonară crescută care este probabil secundară reducerii CRF.

În comparație cu pacienții obezi eucapnici, pacienții cu SHO au obstrucții mai severe a căilor respiratorii superioare, leziuni pulmonare restrictive, scădere a impulsunii respiratorii centrale, incidență crescută a hipertensiunii pulmonare și mortalitate crescută. Pe lângă comorbiditățile semnificative, pacienții cu SHO au și o mortalitate crescută. Mai multe studii observaționale au raportat o mortalitate de toate cauzele de 24% la 1,5-2 ani la pacienții cu SHO netratați, iar două studii observaționale care au inclus pacienți cu insuficiență respiratorie hipercapnică au descris o mortalitate la 1 an de 18% și la 3 ani de 31,3%.

Sindromul de hipoventilație la obezi, cunoscut și sub numele de sindromul Pickwick, SHO este definit ca hipercapnie în timpul stării de veghe ($\text{PaCO}_2 > 6 \text{ kPa}$ sau 45 mmHg) la un pacient obez ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), după excluderea altor cauze hipoventilație alveolară. Pe lângă cei cu SAOS, factorii de risc pentru a dezvolta sindromul de hipoventilație a obezității includ IMC ridicat, creșterea severității tulburărilor respiratorii în somn și prezența unui pattern restrictiv la efectuarea testelor funcționale pulmonare.

Epidemiologie. Deși în ceea ce privește prevalența SHO în populația generală, nu există foarte multe date, este estimată ca fiind la aproximativ 0,4% din populația adultă, în timp ce studiile din mai multe țări au constatat o prevalență a hipercapniei în rândul pacienților obezi cu SAOS ce variază între 10% și 20%, excluzând pacienții cu boală obstructivă a căilor respiratorii. Totodată, prevalența hipercapniei la pacienții obezi internați pare să fie mai mare. Conform unei analize prospective a pacienților obezi internați, 31% s-au dovedit a fi hipercapnici, chiar și după excluderea altor cauze ale hipercapnie, cum ar fi BPOC. Cu toate acestea, retenția de CO₂ în SHO pare să fie supusă unei multitudini de factori, alții decât un IMC crescut.

Într-adevăr, mulți pacienți obezi care dezvoltă SAOS nu progresează până la SHO și hipercapnie, iar o mică parte dintre pacienții cu SHO nu dezvoltă niciodată tulburări de respirație în timpul somnului sau SAOS și rămân ca pacienți cu SHO „puri” care prezintă hipoventilație cronică și hipercapnie în timpul zilei. La moment, nu au fost constatate diferențe semnificativ statistice între prevalența sau riscul de a dezvolta SHO și vârstă sau sexul pacienților.

Fiziopatologie. Pe lângă modificările de tip restrictiv caracteristice persoanelor obeze, persoanele cu SHO au reduceri mari ale CPT și CRF, iar obezitatea de tip central ar fi cauza acestor modificări. De asemenea, comparativ cu persoanele obeze, cei cu SHO, au o complianță pulmonară și a peretelui toracic mai scăzută, au o rezistență pulmonară de circa trei ori mai mare decât obezii eucapnici. Cauzele producției crescute de CO₂ la subiecții cu obezitate severă sunt determinate de creșterea efortului respirator și a țesutului adipos activ metabolic. Cu toate acestea, cei mai mulți dintre pacienții cu obezitate severă nu dezvoltă hipercapnie în timpul zilei din cauza unui răspuns adaptativ.

Efortul respirator la pacienții obezi hipercapnici îl depășește cu mult pe cel a pacienților cu un grad similar de obezitate și este de aproape trei ori mai mare decât la subiecții cu o greutate în limitele normei. Acest efort respirator crescut, duce implicit și la o creștere a consumului de oxigen. Prin comparație, subiecții normoponderali trebuie să mobilizeze 3% din consumul de oxigen în efortul respirator, comparativ cu 15% la subiecții cu obezitate morbidă, iar acest procentaj poate fi chiar mai

mare la pacienții hipercapnici. Senzația de dispnee în obezitate este legată de o cerere crescută de oxigen în timpul ventilației, care este agravată și mai mult de efort. Consumul de oxigen al mușchilor respiratori calculat în timpul ventilației (VO_2 în L/min) într-un grup de pacienți cu obezitate morbidă intubați și anesteziati comparativ cu grupul martor, subiecții obezi au prezentat o creștere cu 16% a activității respiratorii și a cererii de oxigen.

Studiile asupra efortului respirator la persoane cu SHO au scos în evidență mai multe aspecte, precum:

- efortul respirator la pacienții cu SHO este cu 250% mai mare față de cel al persoanelor normoponderali și de două ori mai mare față de cel al unui grup eucapnic cu un grad similar de obezitate;
- consumul de energie este de aproape trei ori mai mare la pacienții cu SHO în stadiul 2 de somn, comparativ cu persoanele normoponderale și cu 50% mai mare decât la obezii eucapnici;
- ventilația voluntară maximă este adesea redusă la subiecții obezi și este corelată cu IMC;
- pacienții cu SHO nu hiperventilează în același grad ca și pacienții cu un grad similar de obezitate, atunci când este creat un mediu hipercapnic, fapt cauzat de un defect în generarea impulsurilor la nivelul centrului respirator.

Țesutul adipos activ metabolic. Lepitina, secretată de adipocite, reprezintă un hormon al cărui valori elevate sunt caracteristice obezității, fiind un stimulator al ventilației, contribuind astfel la compensarea sarcinii crescute de CO_2 . S-a constatat că persoanele cu SHO și SAOS au niveluri mai mari de leptină decât persoanele normoponderale și fără tulburări de respirație în somn, chiar dacă nu este clar dacă aceste două entități nosologice contribuie în mod independent la creșterea nivelului de leptină. Pacienții cu SHO au niveluri mai mari de leptină decât subiecții cu SAOS, nivelul leptinei scăzând după terapia cu presiune pozitivă a căilor respiratorii. Reeșind din rolul său de menținere a unei respirații adecvate, ca urmare a creșterii valorilor de leptină, aceasta ar trebui să contribuie la îmbunătățirea ventilației și implicat să reducă riscul de dezvoltare a hipercapniei. Rezistența la leptină a fost sugerată ca

o posibilă explicație pentru această disparitate: capacitatea de a menține o ventilație adecvată și nivelul de hipercapnie.

Pentru ca leptina să acționeze asupra centrul respirator și să crească raportul minut-ventilație, trebuie să pătrundă în lichidul cefalorahidian (LCR). Raportul leptinei LCR/ser este de patru ori mai mare la persoanele slabe comparativ cu subiecții obezi. Este posibil ca diferența de penetrare a leptinei în LCR să explice de ce nu toți indivizii cu SAOS și obezitate severă dezvoltă SHO. Compensarea sarcinii respiratorii anormale în timpul somnului, atunci când există atonie musculară posturală generalizată este realizată, în primul rând, de activitatea diafremei și a impulsurilor asupra centrului respirator. Apariția repetitivă a hipoventilației, limitată inițial la faza REM a somnului, induce deprimarea secundară a centrului respirator ducând la hipercapnie diurnă și sindromul de hipoventilație a obezității.

Diagnostic. De cele mai multe ori SHO reprezintă un diagnostic de excludere. Stabilirea unui astfel de diagnostic este precedată de constatarea trei elemente cheie:

- prezența obezității ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$);
- prezența unei anumite forme de tulburări respiratorii în timpul somnului confirmate prin polisomnografie (SAOS sau hipoventilație în somn);
- hipercapnie în timpul zilei ($PaCO_2 \geq 45 \text{ mmHg}$).

Odată îndeplinite aceste condiții, toate celelalte cauze de hipercapnie trebuie excluse. Printre patologiile cu care se va realiza diagnosticul diferențiat se numără: bolile bronhopulmonare obstructive și parenchimotoase, deformări ale cutiei toracice, hipotiroidism sever (cauză mai rară a hipoventilației) etc. Examenul fizic ar trebui să pună în evidență slăbiciune musculară sau alte semne ale unei tulburări neuromusculare.

Nivelul seric de bicarbonat ridicat, datorat compensării metabolice a acidozei respiratorii este frecvent în SHO, indicând natura cronică a hipercapniei și poate fi utilizat ca test sensibil pentru screeningul hipercapniei, astfel încât un nivel seric de bicarbonat $\geq 27 \text{ mEq/L}$ ar trebui să-i determine pe clinicieni să efectueze o analiză de confirmare a gazelor din sângele arterial. De fapt, gazimetria sângelui arterial este un test definitiv pentru diagnosticarea hipoventilației alveolare. Pentru

evaluarea PaCO_2 există o varietate de tehnici de măsurare, fiecare din ele având avantaje și dezavantaje, cum ar fi gazele sanguine arteriale în timpul zilei, gazele sanguine în capilarele arterializate, gazele sanguine venoase, monitorizarea transcutanată a CO_2 , ETCO_2 .

Pacienții cu SHO au tendința de a avea un grad mai înalt de obezitate ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), au SAOS severă (≥ 30 de evenimente/h) și sunt de obicei hipersomnolenți. În comparație cu pacienții eucapnici cu SAOS și IMC similar, pacienții cu SHO sunt mai predispuși să raporteze dispnee și să manifeste cord pulmonar.

Tratament. *Măsurile generale.* Modificarea stilului de viață și a activităților fizice pot fi îmbunătățite printr-un program amplu de nutriție, exerciții și reabilitare.

Terapia cu oxigen. Terapia cu presiune pozitivă a căilor respiratorii (PAP), CPAP sau diferite moduri de VNI, reprezintă cel mai eficient și principala modalitate de tratament al SHO. Utilizarea CPAP-ului în tratamentul SHO a fost descrisă pentru prima dată în 1982, iar studiile ulterioare nu au făcut decât să-i confirme eficacitatea. Faptul că terapia cu presiune pozitivă a căilor respiratorii nu era eficientă la nivel universal i-a determinat pe unii să studieze utilizarea acesteia cu două niveluri.

Constatările făcute în urma studiilor au demonstrat că 80% dintre pacienții cu SHO pot fi tratați cu succes cu CPAP, iar terapia PAP pe două niveluri (BiPAP) nu este superioară acesteia. Totuși utilizarea acesteia este indicată atunci când pacientul nu tolerează o presiune mai mare la CPAP ($> 15 \text{ cm H}_2\text{O}$) sau dacă după 3 luni de utilizare a terpaiei CPAP, PaCO_2 nu revine la valorile normale. În timpul titrării BiPAP, PAP inspiratorie (IPAP) ar trebui să fie cu cel puțin 8-10 $\text{cm H}_2\text{O}$ deasupra PAP expiratorii (EPAP) pentru a crește volumul curent și a crește minut-ventilația. CPAP constă într-o presiune continuă prestabilită în timpul ciclului respirator pentru a preveni apneele și hipopneele obstructive, totodată permite descărcarea dioxidului de carbon acumulat în timpul evenimentelor obstructive, dar spre deosebire de VNI, nu oferă suport ventilator suplimentar.

Cea mai probabilă cauză a lipsei de îmbunătățire a hipercapniei este lipsa de aderență la terapia PAP, dar trebuie luate în considerare și alte cauze, cum ar fi titrarea inadecvată a PAP, eșecul terapiei CPAP sau

alte cauze de hipercapnie, cum ar fi BPOC, hipotiroidism sau alcaloză metabolică secundară administrării diureticelor. Pe lângă terapia PAP, până la 50% dintre pacienții cu SHO necesită administrarea de oxigen, pentru a menține saturația $\text{HbO}_2 > 90\%$. Necesitatea de oxigenoterapie poate fi redusă prin utilizarea regulată a terapiei cu PAP, reevaluarea efectuându-se după 4-8 săptămâni de terapie. Oxigenul trebuie utilizat cu prudență, în special la pacienții care prezintă insuficiență respiratorie acută, deoarece poate agrava hipercapnia la unii pacienți cu SHO.

Caracteristicile pacienților sau „fenotipul” SHO ar trebui să fie luate în considerare de către clinicieni atunci când încearcă să selecteze cel mai potrivit mod de terapie PAP. În consecință, pentru pacienții cu forme mai pure de hipoventilație și cu mai puține evenimente obstructive în timpul somnului (adică SAOS ușor sau absent), tratamentul de elecție ar fi VNI. În schimb, pentru pacienții cu un număr mai mare de evenimente obstructive în timpul somnului, prima alegere ar fi CPAP, iar în cazul eșecului terapeutic prin CPAP, este recomandat din punct de vedere clinic să se ia în considerare trecerea pacientului la VNI.

Tratament chirurgical. Chirurgia bariatrică are o eficacitate variabilă pe termen lung în tratamentul obezității și SAOS. Traheostomia este acum rezervată pacienților care nu sunt aderenți sau intoleranți la terapia PAP sau pacienților care prezintă mai multe episoade de insuficiență respiratorie acută care necesită intubare și ventilație mecanică invazivă. Pacienții cu traheostomii pot necesita ventilație mecanică nocturnă, deoarece hipoventilația centrală poate persista.

Tratament medicamentos. Stimulentele respiratorii, cum ar fi medroxiprogesteronul și acetazolamida, măresc ventilația la pacienții cu SHO și pot fi luate în considerare la pacienții cu intoleranță la PAP. O preocupare, în ceea ce privește stimulentele ventilatorii, este expunerea căilor aeriene superioare la o presiune intratoracică din ce în ce mai negativă, promovând astfel colapsul căilor aeriene superioare. Acest lucru este relevant din punctul de vedere clinic, deoarece aproape 70% dintre pacienții cu SHO au SAOS severă în concomitent. Acetazolamida induce acidoză metabolică prin inhibarea anhidrazei carbonice, care mărește minut-ventilația și reduce IAH la pacienții cu SAOS. La pacienții cu SHO și ventilați mecanic pentru insuficiență respiratorie acută, acetazo-

lamida crește impulsul hipercapnic și răspunsul ventilator hipercapnic.

Medroxiprogesteron acționează ca un stimulent respirator hipotalamic. Rezultatele tratamentului SHO cu medroxiprogesteron au fost inconsecvente, la unii pacienți normalizându-se gazele sanguine, iar la alții (cu traheostomie) rămânând neschimbate. Luarea în considerație a terapiei cu medroxiprogesteron la pacienții care nu răspund la terapia PAP ar trebui să țină cont de faptul că administrarea acestuia poate crește riscul de tromboembolism venos.

Cazuri clinice

Cazul clinic nr. 1

Pacient 42 ani, spitalizat cu următoarele acuzele la internare: tuse cu expectorații, dispnee mixtă, febră 39,2°C, astenie fizică marcată, mialgii, artralгии, cefalee.

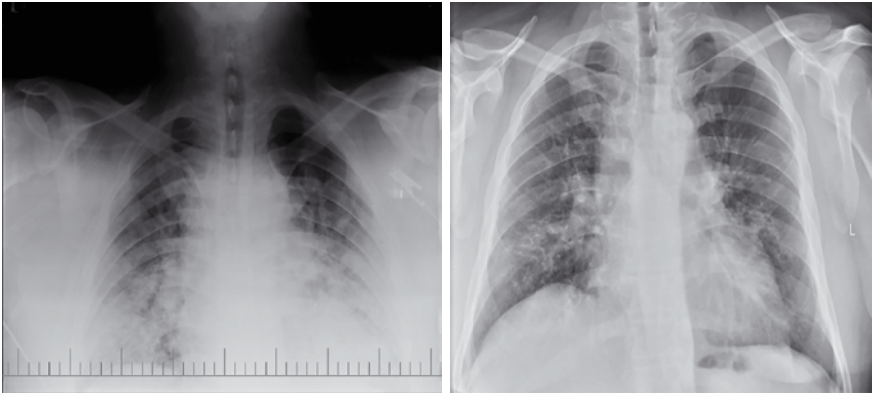
Istoricul bolii: starea este cu agravare de aproximativ 3-4 zile de când a debutat febra asociată cu mialgii, cefalee, artralгии, tuse și dispnee. A administrat tratament ambulator cu antipiretice, starea cu agravare în dinamică.

Anamneza familială: neagravată.

Date obiective: Tegumentele sunt palide. Tipul constitutional hiperstenic. Masa corporală – 120 kg; talia -1,78cm; IMC – 38 kg/m²; circumferința gât – 44 cm; circumferința braț – 48 cm; circumferința coapsă – 53 cm; circumferința abdomen – 120 cm; circumferința șold – 101 cm; raportul talie-șold 1,18; raportul talie-abdomen – 1,43; grosimea plicii cutanate – 5,6 cm. Tip respirator costo-abdominal. Vibrațiile vocale se transmit accentuate bilateral. Sunet percutor mat bazal bilateral. Auscultativ crepitații medio-bazal bilateral. Frecvența respiratorie - 20 respirații/minut, SpO₂ – 95%-96% la aerul ambiant. Zgomotele cardiace sunt atenuate, contracțiile ritmice; FCC- 104 bătăi/minut; TA -115/70 mm/Hg.

Datele investigațiilor de laborator la internare: Hemoglobina -121 g/l, Eritrocite – 4,0x10⁶/UL, Leucocite-11,2x10³/UL, Trombocite -157 x10³/UL, neutrofile – 80%, limfocite -19%, monocote -5,7%, eozinofile -0,4%, bazofile-0,1%, VSH - 50 mm/oră.

Radiografia cutiei toracice la internare și la a 12-a zi de tratament:



Strategia diagnostică:

1. Formularea și argumentarea diagnosticului prezumtiv.
2. Lista investigațiilor de laborator și argumentarea necesității efectuării acestora.
3. Descrierea radiografiei cutiei toracice.
4. Investigații instrumentale și necesității efectuării acestora.
5. Diagnostic final.

Strategia terapeutică:

1. Regimul, dieta.
2. Tratament medicamentos.

Răspuns:

Diagnostic prezumtiv: Prezența sindromului de impregnare infecțioasă (febră 39,2°C, astenie fizică marcată, milagii, artralгии, cefalee), prezența sindromului de condensare pulmonară (tuse cu expectorații, dispnee mixtă; obiectiv - vibrațiile vocale se transmit accentuate bilateral, sunet percutor mat bazal bilateral, auscultativ crepitații cu localizare medio-bazal bilateral), datele anamnestice – debut acut cu progresarea simptomelor pe parcursul a 3-4 zile, sunt confirmative pentru diagnosticul prezumtiv de: Pneumonie comunitară medio-bazală bilaterală,

evoluție de gravitate medie, de etiologie posibil bacteriană. Insuficiență respiratorie acută.

Investigații obligatorii:

Hemoleucograma desfășurată ne permite să apreciem numărul leucocitelor și formula leucocitară; unde vom determina leucocitoza, ce sugerează etiologia bacteriană a PC, devierea formulei leucocitare spre stînga din contul creșterii numărului neutrofilelor nesegmentate sau leucopenia, care indică un prognostic nefavorabil; putem identifica numărul limfocitelor, care sunt sugestive pentru originea virală a pneumoniei și VSH, care este sugestiv pentru prezența procesului inflamator și severitate acestuia.

Glicemia, deoarece hiperglicemia este caracteristică pentru pacienții cu PC și reprezintă un predictor al evoluției severe.

Examenul radiologic al cutiei toracice confirmă prezența infiltratului inflamator, stabilirea localizării, extinderii, formei clinicomorfologice; permite evaluarea în dinamică a condensatului pulmonar (resorbție sau progresie), prezența complicațiilor și eficienței tratamentului antibacterian.

Descrierea radiografiei cutiei toracice la internare: Glilaj costal integru. Desenul pulmonar accentuat din contul componentului bronhovascular și interstițial. Prezența infiltratului inflamator extins cu localizare medio-bazală bilaterală, de intensitate costală, neomogenă, contur difuz. Diafragma situat la nivelul coastei a VI-a. Cord mărit în dimensiuni.

Radiografia cutiei toracice la externare: Glilaj costal integru. Desenul pulmonar accentuat din contul componentului bronhovascular și interstițial. Infiltrat inflamator resorbție incompletă medio-bazal bilateral. Cord dilatat.

Analiza sputei la BAAR pentru diagnostic diferențial cu tuberculoza pulmonară.

Spirografia cu scop de evaluare a severității modificărilor restrictive pulmonare.

Pulsoximetria pentru determinarea saturației periferice, prezența insuficienței respiratorii, severitatea acesteia și necesitatea O₂ terapiei.

Sumarul urinei pentru excluderea infecției urinare concomitente și comorbidităților renale asociate.

Investigații recomandate:

Analiza biochimică a sângelui: ureea, creatinina, enzimele hepatice, LDH, proteina serică, fibrinogenul, Proteina C reactivă, ionograma, protrombina.

Ureea -8,0 mmol/l, creatinina – 115 μ mol/l, Bilirubina totală -8,0 μ mol/l, glucoza-5,9 mmol/l, ALAT-37 U/L, ASAT-31 U/L, amilaza – 62 U/L, LDH-263 U/L, proteina C reactivă - 30 mg/L, fibrinogen-7,3 g/l, protrombina-118%, INR-0,96.

Bacterioscopia sputei confirmă prezența celulelor epiteliale squamoase și leucocitelor.

Examenul bacteriologic al sputei cu scop de a determina prezența agentului bacterian, titrul unității formatoare de colonii și antibioticograma.

S-a determinat *Streptococcus pyogenes* 10⁸ UFC, sensibil la : Cefuroxim, Ceftriaxon, Eritromicin, Claritromicin, Levofloxacin, Gentamicin.

ECG cu scop de a determina ritmul, modificărilor de ritm, frecvența contracțiilor cardiace, axa electrică a cordului, modificări ischemice.

ECG: Ritm sinusal, FCC-100/min., AEC-orizontală, semne de hipertrofie a ventriculului stâng.

Examenul ecografic al organelor interne pentru evaluarea morfologiei, dimensiunii organelor parenchimotoase.

Concluzie: Hepatosplenomegalie, modificări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului.

Tomografia computerizată a cutiei toracice – poate fi efectuată la necesitate.

Gazimetria sângelui arterial – va fi efectuată în caz de scăderea SaO₂ sub 90%.

Diagnostic final: Pneumonie comunitară medio-bazală bilaterală, evoluție de gravitate medie, de etiologie bacteriană, cauzată de *Streptococcus pyogenes* 10⁸ UFC, scor CURB-65-1 punct. Insuficiență respiratorie acută. Obezitate gradul II (OMS). IMC-38kg/m². Sindrom metabolic.

Tratament. Respectarea regimului fizic dozat pe durata perioadei febrile cu schimbarea frecventă a poziției corpului pentru a ameliora

respirația și expectorarea sputei; aport hidric adecvat; regim alimentar echilibrat; oxigenoterapie prin mască 4-6 l/minut.

Tratamentul medicamentos va fi inițiat cu preparate antibacteriene administrate parenteral cu trecerea la administrare enterală după 3-4 zile cu condiția stabilizării stării pacientului. Preparate de linia I se recomandă betalactame (amoxicilina/acid clavulanic sau cefalosporine de generația II-III) în asociere cu un macrolid; iar preparatele de alternativă vor fi cefalosporine de generația III asociate cu macrolid sau fluorochinolone. Concomitent preparate antipiretice – paracetamol și expectorante – ambroxol.

Cazul clinic nr. 2

Pacient, 59 ani, se adresează în DMU cu acuzele la dispnee marcată de caracter mixt, tuse seacă chinuitoare, febră până la 38,7°C, fatigabilitate, transpirații.

Istoricul bolii: starea este cu agravare de o săptămână, fiind prezente la debut semne catarale – rinoree, dureri în gât, asociate cefalee, fatigabilitate, mialgii, tuse și febră. S-a adresat la medicul de familie fiind testat la infecția COVID-19, testul PCR pozitiv. A administrat tratament la domiciliu (Paracetamol, Difenhidramin, atniseptice locale sub formă de spray) fiind la supravegherea medicului de familie. Stare fără ameliorare clinică.

Anamneza eredo-colaterală: neagravată.

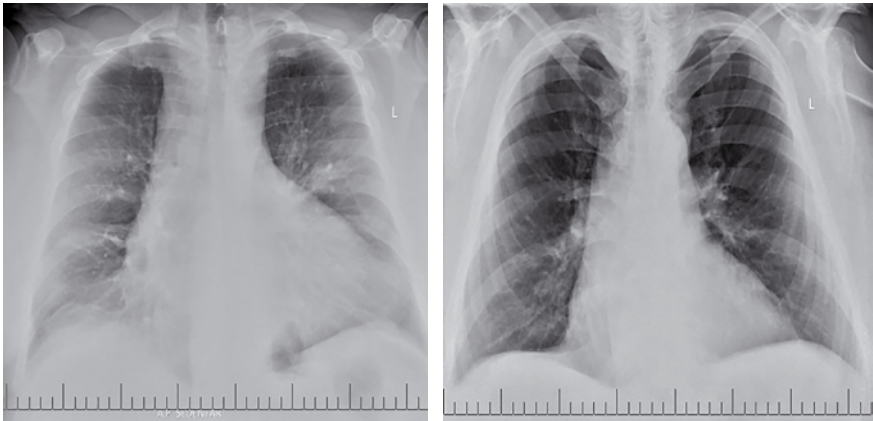
Date obiective: Tegumentele sunt palide. Tipul constitutional hiperstenic. Masa corporală – 139 kg, talia -1,70cm, IMC – 40,8 kg/m²; circumferința gât – 46 cm; circumferința braț – 49,5 cm; circumferința coapsă – 57 cm; circumferința abdomen – 129 cm; circumferința șold – 109 cm; raportul talie-șold 1,5, raportul talie-abdomen – 1,31; grosimea plicii cutanate – 5,8 cm. Tip respirator costo-abdominal. Implicarea mușchilor respiratori auxiliari în procesul de respirație. Vibrațiile vocale se transmit accentuate bilateral. Sunet percutor mat medio-bazal bilateral. Auscultativ murmur vezicular înăsprit. Frecvența respiratorie 23 r/min, SpO₂ – 92%. Zgomotele cardiace sunt atenuate, contracțiile ritmice; FCC- 110 b/min; TA -130/85 mm/Hg.

Boli concomitente: Diabet zaharat tip 2, subcompensat, tratat cu Metformină.

Anamneza epidemiologică: contact cu persoane confirmate cu infecția COVID-19.

Datele investigațiilor de laborator la internare: Hemoglobina-142 g/l, Eritrocite – $4,7 \times 10^6$ /UL, Leucocite- $11,9 \times 10^3$ /UL, Trombocite- 561×10^3 /UL, neutrofile – 78%, limfocite-16%, monocite-13%, eozinofile-3%, bazofile-0,5%, VSH-67 mm/oră.

Radiografia cutiei toracice la internare și peste 10 zile de tratament antibacterian



Strategia diagnostică:

1. Formularea și argumentarea diagnosticului prezumtiv.
2. Lista investigațiilor de laborator și argumentarea necesității efectuării acestora.
3. Descrierea radiografiei cutiei toracice.
4. Investigații instrumentale și necesității efectuării acestora.
5. Diagnostic final.

Strategia terapeutică:

1. Regimul, dieta.
2. Tratament medicamentos.

Răspuns:

Diagnostic prezumtiv: În conformitate cu prezența semnelor catarale la debut asociate cu sindromul de impregnare infecțioasă, tuse, dispnee, tahipnee, anamneza – test PCR la detecția virusului SARS-COV-2, prezența factorilor de risc – fumat, expunerea la temperaturi scăzute, contact cu persoane bolnave, prezența semnelor de condensate pulmonară și insuficiență respiratorie la examenul clinic, poate fi presupus diagnosticul de: Pneumonie comunitară subtotală bilaterală de etiologie viruso-bacteriană (SARS-COV-2), forma gravă. Insuficiența respiratorie acută.

Investigații obligatorii:

Hemoleucograma – cu scopul aprecierii numărului de leucocite și a formulei leucocitare (prezența leucocitozei cu devierea formulei leucocitare spre stânga din contul creșterii numărului neutrofilelor ne-segmentate – sugerează originea bacteriană a PC, numărul limfocitelor, care sunt sugestive pentru originea virală a pneumoniei și VSH, care este sugestiv pentru prezența procesului inflamator și severitate acestuia.

Glicemia – indice al evoluției severe a pneumoniei comunitare.

Examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidente confirmă prezența infiltratului inflamator, stabilirea localizării, extinderii, formei clinico-morfologice; permite evaluarea în dinamică a condensatului pulmonar (resorbție sau progresie), prezența complicațiilor și eficienței tratamentului antibacterian.

Descriere: Glilaj costal integru. Desenul pulmonar accentuat din contul componentului bronhovascular și interstițial. Prezența focarelor pneumonice în ariile pulmonare medio-bazale, bilateral, de diferite dimensiuni și intensitate cu tendință spre confluere. Hilii astructurați. Diafragma la nivelul coastei a VI-a. Cordul dilatat. În dinamică (la a 10-a zi de tratament): dinamica pozitivă, reabsorbția importantă a consolidărilor bilaterale.

Analiza sputei la BAAR pentru diagnostic diferențial cu tuberculoza pulmonară.

Spirografia cu scop de evaluare a severității modificărilor restrictive pulmonare.

Pulsoximetria pentru determinarea saturației periferice, pereznța insuficienței respiratorii, severitatea acesteia și necesitatea O₂ terapiei.

Sumarul urinei pentru excluderea infecției urinare concomitente și comorbidităților renale asociate.

Investigații recomandate:

Analiza biochimică a sângelui: ureea, creatinina, enzimele hepatice, LDH, proteina serică, fibrinogenul, proteina C reactivă, ionograma, protrombina, colesterol, trigliceride, (selectiv: la pacienții cu boli asociate în PC)

Ureea -8,8 mmol/l, Creatinina – 82,2 μmol/l, Bilirubina totală-11,5 μmol/l, glucoza-22 mmol/l, ALAT-19 U/L, ASAT-47 U/L, amilaza – 90 U/L, trigliceride-1,70 mmol/l, LDH-290 U/L, colesterol total- 5,7 mmol/l, proteina C reactivă -27 mg/L, fibrinogen-6,2 g/l, IP-101%, INR-0,96, K-5,21 mmol/l, Na-130 mmol/l, Cl- 96 mmol/l, iCa-1,18 mmol/l, TCa-2,30 mmol/l.

ECG cu scop de a determina ritmul, frecvența contracțiilor cardiace, axa electrică a cordului, modificări ischemice.

ECG: Ritm sinusal, FCC-105/minut, AEC intermediară, semne de hipertrofie a ventriculului stâng.

Examenul ecografic al organelor interne pentru evaluarea morfologiei, dimensiunilor organelor parenchimotoase, a modificărilor de structură. Concluzie: Hepatomegalie, modificări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului.

Tomografia computerizată a cutiei toracice – poate fi efectuată la necesitate, cu scop de apreciere a procesului de resorbție/progresie a infiltratului inflamator pulmonar, modificările fibrotice.

Gazimetria sângelui arterial – va fi efectuată în caz de scăderea SpO₂ sub 90%.

Diagnostic final –Pneumonie comunitară medio-bazală bilaterală, evoluție gravă, de etiologie viruso-bacteriană (SARS-COV-2), scor CURB-65-1 punct. Insuficiență respiratorie acută. Obezitate gradul III (OMS). IMC- 40,8 kg/m². Sindrom metabolic. Diabet zaharat tip 2, dezechilibrat. Boala ficatului metabolic asociată.

Tratament. Regim fizic restricționat, încurajarea schimbării frecvente a poziției, O₂ terapie prin mască sau suport respirator non-inva-

ziv (în cazul progresiei insuficienței respiratorii). **Tratamentul medicamentos.** Inițierea tratamentului antibacterian se va efectua parenteral cu preparatele de elecție din grupul cefalosporine de generația III–IV combinate cu macrolide sau fluoroquinolone din primele generații; antibacterienele de alternativă - fluoroquinolonele respiratorii combinate cu cefalosporine de generația III–IV. Concomitent preparate antipiretice – paracetamol, expectorante – ambroxol. Tratamentul diabetului zaharat cu insuline rapide pe toată durata tratamentului antibacterian, apoi – revenirea la administrarea perorală a Metforminei.

Teste de evaluare

1. Care este valoarea IMC care determină prezența obezității:
 - a. $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$
 - b. $IMC = 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$
 - c. $IMC = 25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$
 - d. $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$
 - e. Toate variantele sunt corecte

2. Selectați afirmația corectă:
 - a. Obezitatea este mai frecvent asociată cu infecțiile tractului respirator superior
 - b. Obezitatea este mai frecvent asociată cu infecțiile tractului respirator inferior
 - c. Obezitatea este asociată cu infecțiile tractului respirator superior și inferior, în egală măsură
 - d. Obezitatea nu reprezintă un factor de risc pentru infecțiile tractului respirator
 - e. Obezitatea este asociată frecvent cu rinita alergică și simptome asemănătoare gripei

3. Care sunt substanțele biologic active produse exclusiv în adipocite:
 - a. Histamina
 - b. Leptina
 - c. Adiponectina
 - d. Rezistina
 - e. Insulina

4. Cei mai comuni agenți etiologici ai pneumoniei la obezi sunt:
 - a. *Streptococcus pneumoniae*
 - b. *Streptococcus viridans*
 - c. *Staphylococcus aureus*
 - d. *Pneumocystis jiroveci*
 - e. *Legionella pneumophila*

5. Care sunt efectele obezității severe asupra mecanicii respirației:
 - a. Scăderea VEMS-ului
 - b. Scăderea CVP (capacitatea vitală pulmonară)
 - c. Scăderea DLCO (capacitatea de difuziune)
 - d. Creșterea DLCO
 - e. Creșterea VEMS-ului

6. Care sunt criteriile care definesc sindromul de apnee în somn:
 - a. Indicele apnee/hipopnee > 5 evenimente/oră
 - b. Somnolență excesivă
 - c. Reducerea $\geq 90\%$ a fluxului de aer timp de 10 secunde
 - d. Lipsa somnolenței
 - e. Indicele apnee/hipopnee > 30 evenimente/oră

7. Selectați criteriul pentru gradul sever al sindromului de apnee în somn:
 - a. Indicele apnee/hipopnee > 5 evenimente/oră
 - b. Indicele apnee/hipopnee > 15 evenimente/oră
 - c. Indicele apnee/hipopnee > 30 evenimente/oră
 - d. Indicele apnee/hipopnee < 20 evenimente/oră
 - e. Indicele apnee/hipopnee < 15 evenimente/oră

8. Selectați care sunt efectele obezității asupra căilor respiratorii:
 - a. Determină modificări mecanice datorate depunerii de grăsimi
 - b. Mărește efortul respirator
 - c. Micșorează efortul respirator
 - d. Crește impulsul respirator neuronal
 - e. Scade impulsul respirator neuronal

9. Determinați care sunt efectele mecanice ale obezității asupra funcției pulmonare:
 - a. Scăderea complianței peretelui toracic
 - b. Diminuarea forței și funcției mușchilor respiratori
 - c. Micșorarea volumelor pulmonare

- d. Scăderea rezistenței sistemului respirator
 - e. Modificări structurale ale căilor respiratorii
10. Care factori ar putea favoriza creșterea hiperreactivității bronșice la obezi:
- a. Presiunea intraabdominală și pleurală ușor crescută
 - b. Reducerea volumului pulmonar funcțional
 - c. Modificare diametrului căilor respiratorii
 - d. Interdependența căilor respiratorii și a parenchimului pulmonar adiacent
 - e. Prezența modelului pulmonar restrictive
11. Care sunt principalii determinanți ai sindromului de apnee în somn:
- a. IMC
 - b. Circumferința gâtului
 - c. Gradul scăzut de colapsabilitate al căilor respiratorii
 - d. Scăderea efortului inspirator
 - e. Dimensiunea spațiului retroglos
12. Care din nosologiile enumerate mai jos au un risc ridicat de a fi dezvoltate de pacienții cu sindromului de apnee în somn:
- a. Pneumopatii interstițiale difuze
 - b. Boli cardiovasculare
 - c. Hipertensiune arterială
 - d. Accident vascular cerebral
 - e. Astm bronșic

Răspunsuri corecte la teste

1. d
2. b
3. b, c, d
4. a, b
5. a, b, c
6. a, b, c
7. c
8. a, b, d
9. a, b, c, e
10. b, c, d
11. a, b, e
12. b, c, d

Bibliografie

1. Arismendi E., Bantulà M., Perpiñá M., Picado C. Effects of obesity and asthma on lung function and airway dysanapsis in adults and children. *J Clin Med.* 2020; 9:1–9.
2. Babb T.G., Ranasinghe K.G., Comeau L.A., Semon T.L., Schwartz B. Dyspnoea on exertion in obese women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 116–123.
3. Baffi C.W., Wood L., Winnica D., Strollo P.J., Gladwin M.T., Que L.G., Holguin F. Metabolic Syndrome and the Lung. *Chest.* 2016; 149:1525–1534.
4. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:661–666.
5. Blaszczak A.M., Jalilvand A., Hsueh W.A. Adipocytes, Innate Immunity and Obesity: A Mini-Review. *Front Immunol.* 2021; 12: 650768. doi: 10.3389/fimmu.2021.650768.
6. Bonsignore M.R., McNicholas W.T., Montserrat J.M., Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2012; 39:746–767.
7. Botnaru V., Corlăteanu A., Sîrcu V., Scutaru E., Covașev S. Obezitatea morbidă cu manifestări respiratorii. *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.* 2018, vol. 3, pp. 90-93.
8. Brock J.M., Billeter A., Müller-Stich B.P. Obesity and the Lung: What We Know Today. *Respiration.* 2020; 99: 856–866.
9. Butorov S., Calancea V., Talmaci C., Barba D., Podoroghin M., Andronati V. Particularitățile evoluției bronhopneumopatiei obstructive cronice la pacienții cu sindrom metabolic. *Arta Medica.* 2014, vol. 2 (53), pp. 112-114.
10. Byford-Richardson L. Adult pneumonia: pathogenesis and clinical findings. *The Calgary guide, 2022*, <https://calgaryguide.ucalgary.ca/adult-pneumonia-pathogenesis-and-clinical-findings/adult-pneumonia-2022>
11. Calancea V., Matcovschi S., Sirbu I., Chicu N., Chihai V., Cascaval V., Dumitras T. COVID-19: pneumonia and comorbidities at three sites of

- medical care. *European Respiratory Journal*. 2021; 58 (65). PA 291. doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA291
12. Chapman DG, Irvin CG, Kaminsky DA, Forgiione PM, Bates JHT, Dixon AE Influence of distinct asthma phenotypes on lung function following weight loss in the obese. *Respirology*. 2014; 19:1170–1177.
 13. Chen Y., Rennie D., Cormier Y.F., Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85:35–39.
 14. Cocoros N.M., Lash T.L., Demaria A., Klompas M. Obesity as a risk factor for severe influenza-like illness. *Influenza Other Respi Viruses*. 2014; 8: 25–32.
 15. Cordeiro A., Ribamar A., Ramalho A. Adipose tissue dysfunction and MAFLD in obesity on the scene of COVID-19. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol*. 2021; 46:101-107.
 16. Corral J., Mogollon M.V., Sánchez-Quiroga M.Á. Echocardiographic changes with non-invasive ventilation and CPAP in obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2018; 73:361–368.
 17. Caproș N., Dumitraș T., Nichita S., Draguța N., Vlasov L., Corlăteanu O. *Differential Diagnosis in Internal Medicine*. Chișinău. 2019, 447 p.
 18. Corlăteanu A., Covanțev S., Botnaru V., Sircu V., Nenna R. To sleep, or not to sleep - that is the question, for polysomnography. In: *Breathe*. 2017, vol. 13, pp. 137-140.
 19. Dixon A.E., Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev. Respir. Med*. 2018; 12:755–767.
 20. Drager L.F., Bortolotto L.A., Maki-Nunes C., Trombetta I.C., Alves M.J.N.N., Fraga R.F., Negrão C.E., Krieger E.M., Lorenzi-Filho G. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010; 208:490–495.
 21. Dumitras T., Fetco-Mereuta D., Matcovschi S., Grib L., Andronache L., Cascaval V., Pantea V., Gudumac V. Antioxidative stress markers in obese patients with community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal* 2022. 60: 1469. doi: 10.1183/13993003.congress-2022.1469
 22. Dumitraș T., Guțu-Bahov C., Matcovschi S., Țerna E., Dumitraș G. Aspecte clinice și histopatologice ale sindromului de detresă respiratorie

- acută în cadrul infecției cu virusul gripal A (H1N1). Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2016, vol. 1, nr. 50, pp. 99-101.
23. Dumitraș T., Guțu-Bahov C., Matcovschi S., Dumitraș G., Cotelnic A. Procalcitonina. Elaborare metodică. Chișinău. 2017, 85 p.
 24. Dumitraș T., Matcovschi S., Talmaci C., Popescu A., Micleușanu A. Pneumoniile comunitare la pacienții obezi: revista literaturii. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2015, vol. 1, nr. 46, pp. 54-58.
 25. Eremciuc S., Matcovschi S., Țerna E., Calancea V. Bronhopneumopatia obstructivă cronică (diagnostic și tratament): Recomandare metodică. Chișinău. 2020, 58 p.
 26. Fetco-Mereuță D. Considerații clinico-paraclinice în pneumonia de etiologie virală SARS-CoV-2 la pacienții obezi. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2021, vol. 26, nr. 1, pp. 65-72.
 27. Fetco-Mereuță D. Particularitățile pneumoniei comunitare la pacienții vârstnici cu obezitate. Sănătate publică, economie și management în medicină. 2020, vol. 4, nr. 86, pp. 65-70.
 28. Fetco D., Dumitraș T., Matcovschi S., Dumitraș G., Chimacovschi V. Particularitățile evoluției procesului inflamator în pneumoniile comunitare asociate cu obezitatea (revista literaturii). In: Culegere de articole științifice consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu. 2017, pp. 95-100.
 29. Franssen F.M.E., O'Donnell D.E., Goossens G.H., Blaak E.E., Schols A.M.W.J. Obesity and the lung: Obesity and COPD. *Thorax*. 2008; 63:1110–1117
 30. Frasca D., McElhaney J. Influence of obesity on pneumococcus infection risk in the elderly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10:1–8.
 31. Frühbeck G., Catalán V., Rodríguez A. Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation. *Nutrients*. 2019; 11: 454.
 32. Frühbeck G., Catalán V., Rodríguez A. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. *Sci. Rep*. 2017; 7: 6619.
 33. Gasa M., Salord N., Fortuna A.M., Mayos M., Vilarrasa N., Dorca J., Montserrat J.M., Bonsignore M.R., Monasterio C. Obstructive sleep ap-

- noea and metabolic impairment in severe obesity. *Eur Respir J.* 2011; 38:1089–1097.
34. Heinzer R.C., Stanchina M.L., Malhotra A., Jordan A.S., Patel S.R., Lo Y.L., Wellman A., Schory K., Dover L., White D.P. Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax.* 2006; 61:435–439.
 35. Hornung F., Rogal J., Loskill P. The Inflammatory Profile of Obesity and the Role of Pulmonary Bacterial and Viral Infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22:34–56.
 36. Laghi F., Tobin M.J. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 168:10–48.
 37. Landecho M., Marin-Oto M., Recalde-Zamacona B. Obesity as an adipose tissue dysfunction disease and a risk factor for infections—Covid-19 as a case study. *Eur. J. Intern. Med.* 2021; 91:3–9.
 38. Leone N., Courbon D., Thomas F., Bean K., Jégo B., Leynaert B., Guize L., Zureik M. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179:509–516.
 39. Maccioni L., Weber S., Elgizouli M., Stoehlker A.S., Geist I., Peter H.H., Vach W., Nieters A. Obesity and risk of respiratory tract infections: Results of an infection-diary based cohort study. *BMC Public Health.* 2018; 18:1–13.
 40. Mafort T.T., Madeira E., Madeira M., Guedes E.P., Moreira R.O., De Mendonça L.M.C., Farias M.L.F., Lopes A.J. Six-month intragastric balloon treatment for obesity improves lung function, body composition, and metabolic syndrome. *Obes Surg.* 2014; 24:232–240.
 41. Mafort T.T., Rufino R., Costa C.H., Lopes A.J. Obesity: Systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med.* 2016; 11:1–11.
 42. Malhotra A., Hillman D. Obesity and the lung: Obesity, respiration and intensive care. *Thorax.* 2008; 63:925–931.
 43. Masa J.F., Pépin J.L., Borel J.C., Mokhlesi B., Murphy P.B., Sánchez-Quiroga M.Á. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev.* 2019; 28:1–14.
 44. Mascie-Taylor C.G.N, Goto R. Human variation and body mass index: a

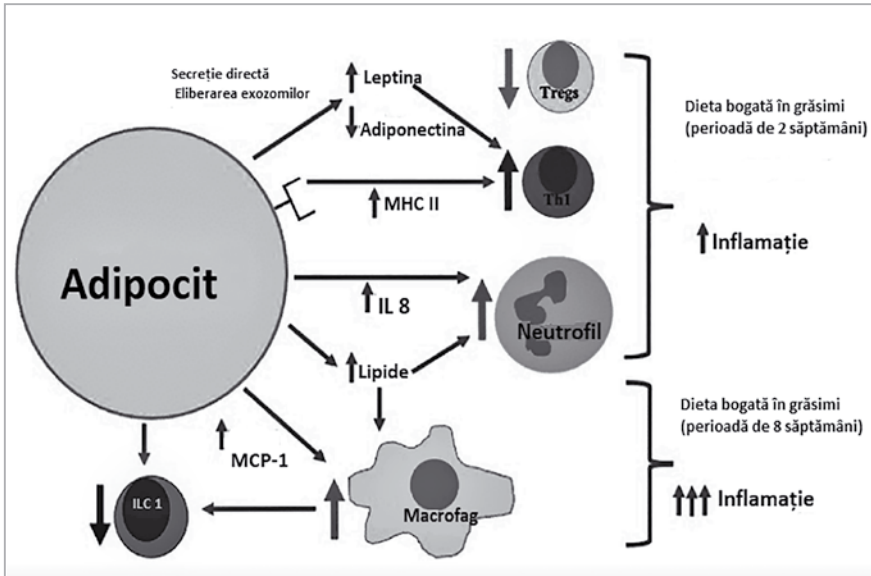
- review of the universality of BMI cut-offs, gender and urban-rural differences, and secular changes. *J Physiol Anthropol.* 2007; 26(2):109-112.
45. Matcovschi S., Dumitraș T., Popa A., Domentî M., Fetco D., Dumitraș G. Markerii biologici ai inflamației în pneumoniile comunitare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2015, vol. 1, nr. 46, pp.193-196.
46. McClean K.M., Kee F., Young I.S. Obesity and the lung. *Thorax.* 2008; 63(7):649-54.
47. Nakagawa Y., Kishida K., Kihara S., Yoshida R., Funahashi T., Shimomura I. Nocturnal falls of adiponectin levels in sleep apnea with abdominal obesity and impact of hypoxia-induced dysregulated adiponectin production in obese murine mesenteric adipose tissue. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18:240–247.
48. Nouri-Keshtkar M., Taghizadeh S., Farhadi A. Potential Impact of Diabetes and Obesity on Alveolar Type 2 (AT2)-Lipofibroblast (LIF) Interactions After COVID-19 Infection. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 676150.
49. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology.* 2011;11(2): 85–97.
50. Piperschi C., Vudu S., Zota L., Vudu L. Pacientul cu obezitate în practica medicului de familie. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2018, nr. 1-2 (75-76), pp. 53-57.
51. Popa A., Caproș N., Dumitraș T., Corlăteanu O., Dogot M., Smolenschi I., Sîrbu I., Dumitraș M. Non-invasive Monitoring of Pulse Rate and Desaturation Events with Oximeter in Copd Patients with Cardiovascular Comorbidities. In: Tiginyanu I., Sontea V., Railean S. (eds). 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2021. IFMBE Proceedings, vol 87, p. 743-749. https://doi.org/10.1007/978-3-030-92328-0_94
52. Ramos-Ramírez P., Malmhäll C., Johansson K. Lung Regulatory T Cells Express Adiponectin Receptor 1: Modulation by Obesity and Airway Allergic Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 8990.
53. Ramos-Ramírez P., Malmhäll C., Tliba O. Adiponectin/AdipoR1 Axis Promotes IL-10 Release by Human Regulatory T Cells. *Front. Immunol.* 2021; 12:1796.
54. Ruan H., Dong L.Q. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J. Mol. Cell Biol.* 2016;8(2):101–109.

55. Salome C.M., King G.G., Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol*. 2010; 108:206–211.
56. Sanchez-Pino M.D., Gilmore L.A., Ochoa A.C., Brown J.C. Obesity-Associated Myeloid Immunosuppressive Cells, Key Players in Cancer Risk and Response to Immunotherapy. *Obesity (Silver Spring)*. 2021; 29(6): 944-953.
57. Schachter L.M., Salome C.M., Peat J.K., Woolcock A.J. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax*. 2001; 56:4–8.
58. Schokker D.F., Visscher T.L.S, Nooyens A.C.J, Van Baak M.A., Seidell J.C. Prevalence of overweight and obesity in the Netherlands. *Obes Rev* 2007; 8:101–107.
59. Sîrcu V. Impactul comorbidităților asupra severității sindromului de apnee obstructivă în somn. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, vol. 2, nr. 54, pp. 145-149.
60. Tebar W.R., Gil F.C.S., Delfino L.D. Relationship of Obesity with Lifestyle and Comorbidities in Public School Teachers—A Cross-Sectional Study. *Obesities* 2022, 2, 52–63.
61. Trombetta I.C., Somers V.K., Maki-Nunes C. Consequences of Comorbid Sleep Apnea in the Metabolic Syndrome—Implications for Cardiovascular Risk. *Sleep*. 2010; 33:1193.
62. Umbrello M., Fumagalli J., Pesenti A. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Obese Patients. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 40:40–56.
63. Vulturar D.M., Crivii C.B., Orăsan O.H., Palade E., Buzoianu A.D., Zehan I.G., Todea D.A. Obesity Impact on SARS-CoV-2 Infection: Pros and Cons “Obesity Paradox”- A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(13):3844. doi: 10.3390/jcm11133844.
64. Ward Z.J., Bleich S.N., Cradock A.L. Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med*. 2019; 381(25): 2440-2450.
65. Zammit C., Liddicoat H., Moonsie I., Makker H. Obesity and respiratory diseases. *Am J Clin Hypn*. 2011; 53:335–343.

Anexe

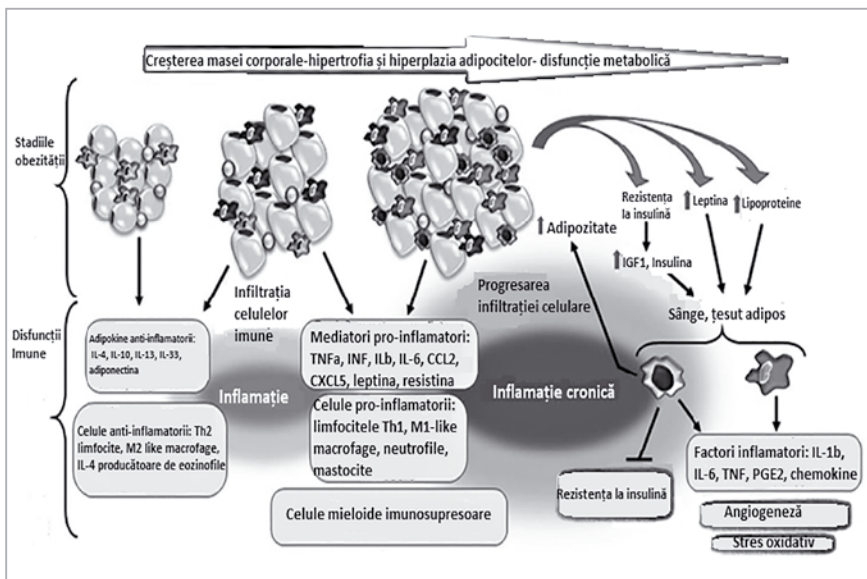
Anexa 1

Implicarea țesutului adipos în dereglările funcției imune și celulare [5, adaptat]



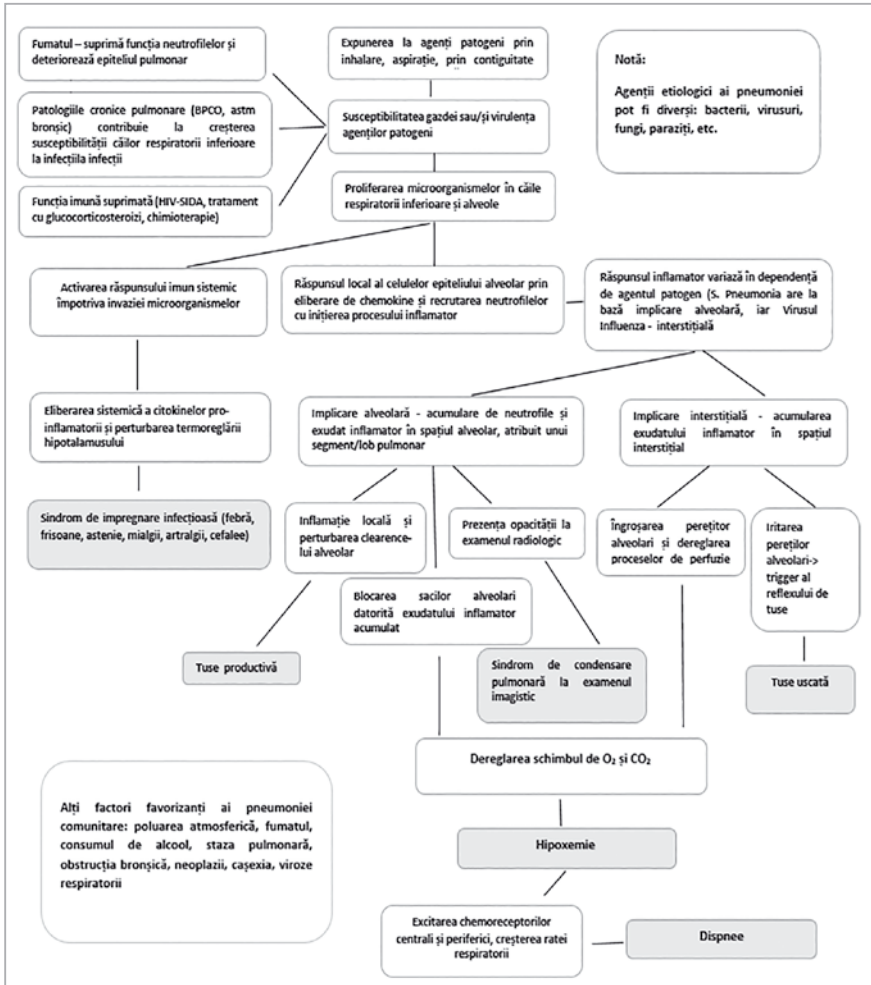
Abrevieri: ILC 1 (Innate lymphoid cells) - celule limfoide înnăscute; MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) - proteina 1 chemotactică a monocitelor; MHC II (major histocompatibility complex class II) - complexul major de histocompatibilitate clasa II; IL 8 - Interleukina 8; Th1 (T lymphocytes- Th1-type cytokines) limfocite tip 1 citokine; Tregs (regulatory T cells) – cellule T regulatorii.

Rolul obezității în patogenia procesului inflamator și al disfuncției metabolice [54, adaptat]



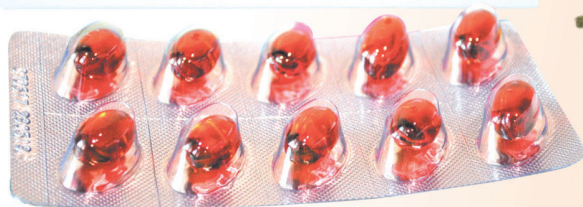
Abrevieri: IL-4 – interleukina 4; IL-10-interleukina 10, IL-13 – interleukina 13; IL-33 – interleukina 33; TNF alpha – tumor necrosis factor alpha; INF – interferon; ILb – interleukina beta; IL-6 – interleukina 6; CCL2 (chemokine (C-C motif) ligand 2) – C-C chemotactic ligand tip 2; CXCL5 (C-X-C motif chemokine 5) citokină ce aparține clasei CXC chemokine; IGF1 (Insulin-like growth factor 1) – factor de creștere insulin-like; PGE2 (prostaglandin E2) – prostaglandina E2.

Mecanismele patogenetice și manifestările clinice ale pneumoniei comunitare [10, adaptat]



Eyelight **GANAT**

Natural **Antioxidant**



**Fructul
GAC**



***Ulei de *Momordica cochinchinensis*
(Gac)- 200 mg***

Beta-caroten

Licopen

Zeaxantină

Vitamina E

Vitamina C

Omega 6 și 9

COMBATE STRESUL OXIDATIV

