

Questionario ECM FAD
disponibile dal 20 novembre 2023
su: www.siaip.it

L'asma nell'adolescente: uno sguardo approfondito sull'impatto fisico ed emotivo

Asthma in adolescents: an in-depth look at the physical and emotional burden

Francesco Macrì, Alessandra Gori, AnnaMaria Zicari, Marzia Duse
Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

RIASSUNTO

L'asma è una condizione cronica che colpisce milioni di adolescenti in tutto il mondo e che compromette il loro benessere fisico e psicosociale. Questa revisione esamina come l'asma impatta i molteplici aspetti dell'adolescenza per comprendere quali sfide i ragazzi debbano affrontare e le implicazioni per la loro qualità complessiva della vita: a partire dalle limitazioni nelle attività fisiche per arrivare a capire come si instauri l'effettiva diminuzione della funzionalità polmonare, l'interferenza con lo sviluppo polmonare e con le attività cerebrali. I sintomi persistenti possono ad esempio interrompere il sonno e portare a scarso rendimento scolastico. Inoltre, il carico psicosociale dell'asma sugli adolescenti è ugualmente significativo. Vivere con una condizione cronica può portare a un aumento dello stress, dell'ansia e dell'isolamento sociale, con un impatto sull'autostima e sulla salute mentale generale. Gli adolescenti con asma possono anche sperimentare la stigmatizzazione o l'esclusione dei coetanei a causa della loro condizione, esacerbando ulteriormente il disagio emotivo. È essenziale un approccio globale alla gestione dell'asma negli adolescenti. L'ottimizzazione dei piani di trattamento attraverso cure personalizzate e piani d'azione, può migliorare il controllo dei sintomi e mitigare i limiti fisici. Inoltre, fornire informazioni e un sostegno adeguati agli adolescenti e alle loro famiglie promuove l'adesione ai regimi terapeutici, consentendo ai giovani di assumere il controllo della propria salute. Affrontare gli aspetti psicosociali del carico dell'asma richiede uno sforzo collaborativo che coinvolga operatori sanitari, scuole e reti di supporto. Gli interventi psicosociali, come la terapia cognitivo-comportamentale e i gruppi di sostegno tra pari, offrono strumenti preziosi per migliorare le strategie di coping e promuovere la resilienza negli adolescenti che affrontano le sfide emotive legate all'asma. In conclusione, l'asma compromette negli adolescenti la dimensione fisica e psicosociale, influenzando vari aspetti della loro vita quotidiana. Comprendere l'entità delle molteplici implicazioni dell'asma è fondamentale per fornire assistenza e supporti consapevoli e convincenti agli adolescenti, consentendo loro di completare felicemente la maturazione fisica ed emotiva mantenendo una buona cura dell'asma (aderenza, compliance) ed evitando rischi per il futuro sviluppo di BPCO. Un buon piano sanitario e di gestione può consentire agli adolescenti di condurre una vita appagante e raggiungere il loro pieno potenziale.

PAROLE CHIAVE: asma, adolescenza, sistema immunitario, influenze neuro-ormonali, gender medicine, obesità, dipendenze, esercizio fisico, step-care, approccio multidisciplinare

SUMMARY

Asthma is a chronic condition affecting millions of adolescents worldwide, posing a substantial burden on their physical and psychosocial well-being. This review examines the multifaceted impact of asthma in this age group, encompassing the challenges faced by adolescents and the implications for their overall quality of life leading to limitations in physical activities and decreased lung function, affecting lung development and brain activities. These persistent symptoms may disrupt sleep patterns and result in poor academic performance and educational attainment. Moreover, asthma's psychosocial burden on adolescents is equally significant. Living with a chronic condition can lead to heightened stress, anxiety, and social isolation, impacting self-esteem and overall mental health. Adolescents with asthma may also experience stigmatization or peer exclusion due to their condition, further exacerbating emotional distress. A comprehensive approach to managing the burden of asthma in adolescents is essential. Optimizing treatment plans through personalized care and asthma action plans can improve symptom control and mitigate physical limitations. Furthermore, providing adequate education and support to adolescents and their families promotes adherence to treatment regimens, em-

CORRISPONDENZA

Alessandra Gori
alessandra.gori85@gmail.com

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Macrì F, Gori A, Zicari AM, et al. L'asma nell'adolescente: uno sguardo approfondito sull'impatto fisico ed emotivo. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2023;37(03):3-26. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2023-335>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

powering young individuals to take control of their health. Addressing the psychosocial aspects of the asthma burden necessitates a collaborative effort involving healthcare professionals, schools, and support networks. Psychosocial interventions, such as cognitive-behavioural therapy and peer support groups, offer valuable tools to enhance coping strategies and foster resilience in adolescents with asthma-related emotional challenges. In conclusion, the burden of asthma in adolescents encompasses physical and psychosocial dimensions, affecting various aspects of their daily lives. Understanding the multifaceted impact of asthma is crucial in providing comprehensive care and support to adolescents, enabling them to thrive physically and emotionally despite the challenges posed by this chronic respiratory condition and avoiding a possible risk of COPD in adult life. Healthcare providers and support systems can empower adolescents to lead fulfilling lives and achieve their full potential.

KEY WORDS: asthma, adolescence, immune system, neurohormonal influences, gender medicine, obesity, dependencies, physical exercise, step-care, multidisciplinary approach

Introduzione

Ormai sappiamo con certezza che l'asma e lo wheezing della prima infanzia sono o possono essere la spia di un difetto di maturazione polmonare che porta in prima istanza all'asma, ma che in età adulta può contribuire allo sviluppo di broncopneumopatia ostruttiva, una delle più frequenti malattie croniche invalidanti ¹.

Una buona cura dell'asma ha quindi ricadute non solo a breve termine, come benessere individuale, ma anche a lungo termine nell'ambito della medicina sociale per ridurre le invalidità e il rapido declino funzionale respiratorio da broncopneumopatia cronica in età adulta/senile. In questo senso la responsabilità dei pediatri è molto gravosa.

Nella consapevolezza dell'importanza di una buona gestione dell'asma, sono fiorite linee guida per la gestione dell'asma in ogni nazione e promosse da ogni società scientifica che se ne interessi nel mondo. Di fatto ha avuto grande diffusione il protocollo operativo GINA (*Global INitiative for Asthma*) supportato dal *National Institutes of Health* (NIH) e dalla *World Health Organization* (WHO) che dal 1993 fornisce raccomandazioni e direttive per la maggior parte dei casi basate su sostanziali evidenze scientifiche che deve la sua enorme diffusione non solo all'autorevolezza degli estensori ma anche alla sua attualità: rispetto alla lentezza con cui vengono aggiornate le altre linee guida, il Documento GINA viene aggiornato ogni anno e recepisce subito ogni nuova evidenza o suggestione emerga dalla letteratura internazionale ².

In ogni caso tutte le linee guida locali, nazionali e internazio-

nali, hanno enormemente contribuito alla diffusione della cultura dell'asma e all'adeguamento dell'approccio terapeutico e gestionale da parte dei medici di medicina generale e dei pediatri di famiglia, mantenendo rigorosamente distinte le indicazioni sia diagnostiche che gestionali per l'età pediatrica e per quella adulta.

Il fine di tutti questi documenti, che peraltro si differenziano come ben sappiamo per pochi dettagli e sono sostanzialmente sovrapponibili per schemi di intervento, è il controllo della malattia e delle recidive per consentire una vita normale e una qualità della vita buona. Ogni valutazione prende ovviamente l'avvio dall'accurata valutazione clinica che comprende non solo la dettagliata anamnesi, l'esame obiettivo e i test diagnostici appropriati che consentono l'inquadramento del tipo di asma e quindi l'applicazione della terapia, ma anche la valutazione nel tempo della risposta al trattamento. Nella gestione dell'asma basata sul controllo, i trattamenti – farmacologico e non farmacologico – vengono intramezzati da periodiche rivalutazioni e revisioni da parte di personale adeguatamente preparato (Fig. 1). L'accuratezza della revisione dipende anche dal continuo aggiornamento dei protocolli di diagnosi e cura che devono acquisire immediatamente e inserire nel piano ogni nuovo presidio terapeutico, ogni nuovo marcatore biologico che si sia rivelato utile e predittivo del rischio di recidive o di complicanze o del rischio di tossicità da farmaci ³. La terapia varia ed è differenziata per età, tuttavia lo schema, come è ben noto, rimane sostanzialmente invariato: graduale aumento o diminuzione del numero e della dose dei farmaci

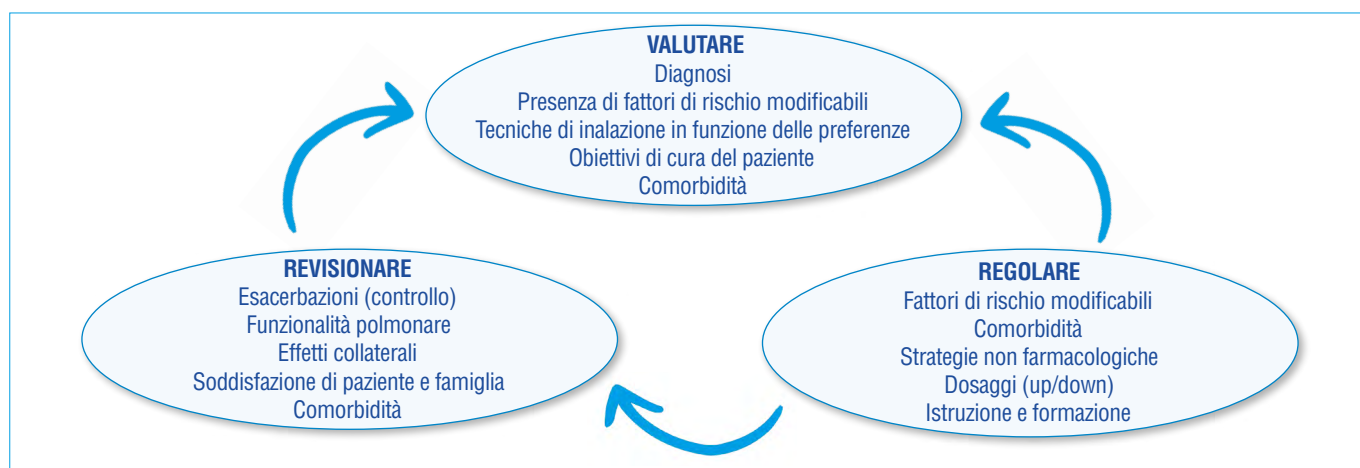


Figura 1. Schema base della gestione dell'asma ². *The basic scheme of asthma management* ².

al fine del raggiungimento del controllo ottimale dei sintomi, con un approccio step-care in cui la terapia antinfiammatoria a base di corticosteroidi somministrati per via inalatoria (ICS) rappresenta la pietra miliare. Anche se apparentemente questo approccio ha ottenuto risultati molto buoni, con un discreto controllo della malattia in molti pazienti, in età pediatrica abbiamo evidenze molto preoccupanti: nelle più recenti survey sull'asma pediatrico, emerge che oltre il 60% dei pazienti pediatrici, pur in trattamento presso centri pediatrici qualificati, rimangono sintomatici con scarso controllo dell'asma ^{4,5}. Una delle difficoltà maggiori nell'applicazione della terapia (ovvero nel rispetto delle prescrizioni del medico da parte della famiglia/paziente) è legata alla difficoltà di far partecipare pazienti e famiglie alla gestione della malattia con conseguente bassa aderenza terapeutica e soprattutto scarsa capacità di valutare in modo appropriato la gravità dei sintomi e di conseguenza di calibrare la terapia ⁶. Nemmeno la valutazione oggettivo/soggettiva della qualità della vita, notoriamente alterata in misura profonda nell'asma, ha potuto contribuire ad aumentare la consapevolezza dei pazienti.

Oggi, alla luce di questa unica ed eccezionale opportunità di ridurre la prevalenza di pneumopatie croniche in età matura, sta ai pediatri soprattutto di trovare strategie nuove o di migliorare quelle vecchie, consapevoli del profondo mutare dei tempi e quindi della necessità di trovare linguaggi e approcci comprensibili e condivisibili da un pubblico estremamente variegato, per età, cultura, sensibilità. Tuttavia, mentre per i pazienti in età infantile il pediatra è per sua natura portato a triangolare i messaggi con i bambini-genitori, per i pazienti in età adolescenziale non è preparato ad affrontare i problemi in modo consoni e certamente non è un approccio facile, proprio per l'estrema delicatezza dell'età e i continui, anche repentini cambiamenti somatici, cognitivi e psicologici dell'adolescente.

Nell'ambito di queste trasformazioni, la maturazione e lo sviluppo polmonare giocano un ruolo fondamentale nel plasmare la salute e il benessere degli adolescenti. Mentre questi giovani sono impegnati ad accogliere le sfide del mondo che li circonda, i loro polmoni subiscono silenziosamente e impercettibilmente la fisiologica metamorfosi, che permetterà loro di respirare più profondamente ed esplorare così i limiti del proprio corpo e le infinite possibilità della vita. Per alcuni di loro tuttavia questa sinfonia è interrotta da una condizione che colpisce milioni di persone in tutto il mondo: l'asma. Quando esordisce a questa età è come se una tempesta inaspettata alterasse ogni loro esperienza, gettando un'ombra su quotidianità e sogni. Ma anche quando la sintomatologia era preesistente, l'età dell'adolescenza rende i ragazzi particolarmente vulnerabili e le ricadute, soprattutto quando frequenti, costituiscono una fonte non solo di malessere, ma anche di ansia e di preoccupazione: un handicap particolarmente pesante, al limite dell'inaccettabile. Gli adolescenti con l'asma devono affrontare sfide uniche, esacerbate dalla loro preoccupazione per l'immagine corporea, lo sviluppo dell'identità personale, la necessità di accettazione tra pari e la tentazione verso comportamenti a rischio. I giovani con malattie croniche spesso enfatizzano la necessità di un'assistenza centrata sulla persona, piuttosto che un'assistenza centrata sulla condizione

e potrebbe essere proprio il punto di forza per coinvolgere il giovane a ragionare sull'impatto dell'asma sulla sua vita e a motivarlo in modo personalizzato ponendo obiettivi condivisi. E in questo processo di condivisione è fondamentale che il pediatra conosca a fondo quali sono i mutamenti somatici e psichici dell'adolescente e quale impatto ha l'asma su tutte le complesse componenti dello sviluppo. Solo con queste conoscenze, che qui di seguito verranno dettagliate punto per punto, gli operatori sanitari potranno strutturare un piano di intervento che utilizzi tutte le risorse disponibili – mediche e non – accettate dalle linee guida e personalizzate (ovvero rispondenti alle esigenze e alle attitudini di quell'adolescente) con l'obiettivo di controllare l'asma in modo che pur continuando a far parte della vita del paziente, non ne possa influenzare il destino.

Sviluppo polmonare e fattori che lo influenzano

Lo sviluppo polmonare segue specifiche traiettorie di sviluppo e decadenza. Fisiologicamente, nella popolazione generale il picco della funzione polmonare viene raggiunto in media intorno ai 22 anni per i maschi e leggermente prima per le femmine ⁷ dopodiché la funzione polmonare ha un breve plateau di stabilità di alcuni anni per poi iniziare la lunga fase del lento declino ^{8,9}. Ovviamente ci si è chiesti se e come l'asma potesse influenzare lo sviluppo e la crescita della funzionalità polmonare e le prime, fondamentali e rilevanti risposte sono derivate dagli studi originali della coorte di Tucson con la descrizione fenotipica delle diverse forme di wheezing ¹⁰, cui fecero seguito più approfonditi studi funzionali che confermarono come una ridotta funzionalità polmonare nei primi anni di vita condiziona poi la curva di sviluppo fino all'età adulta ^{11,12}.

Lo schema fenotipico di wheezing descritto da Martinez ha subito vari ritocchi e, proseguendo l'osservazione negli anni, si è rivelato strumento prezioso per studiare i singoli gruppi fenotipici e per studiarne il destino ¹³. Da allora si sono aggiunti molti altri studi per cercare di tracciare con precisione le possibili diverse traiettorie di sviluppo polmonare, con risultati più o meno simili e riassumibili nello schema proposto da McGeachie et al. sul potenziale impatto dell'asma sullo sviluppo della funzionalità polmonare dall'infanzia all'età adulta che descrive 4 traiettorie: "crescita normale", "crescita normale e declino precoce", "ridotta crescita" e "crescita ridotta e declino precoce" (Fig. 2) ⁹.

Viene quindi ovviamente da chiedersi quali siano le differenze che condizionano un destino polmonare così diverso. Sapere, avere una migliore conoscenza dei fattori più rilevanti, dei fattori predittivi, della sede (piccole o grandi vie aeree) e della tempistica dello sviluppo della compromissione della funzionalità polmonare potrebbero porre le basi per efficaci misure preventive volte a consentire un ottimale sviluppo polmonare tanto nei soggetti sani che nei soggetti asmatici. Ovviamente le variabili nell'arco della vita sono moltissime e lo sviluppo dell'apparato respiratorio può essere compromesso in ogni momento: addirittura in periodo prenatale, certamente nei pri-

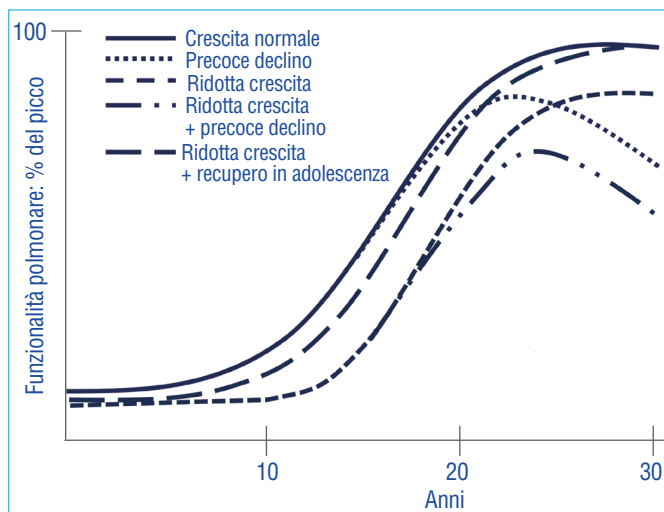


Figura 2. Traiettorie della funzione polmonare dall'infanzia all'età adulta in base ai più recenti dati della letteratura ^{9,14}. Based on the latest data, lung function trajectories from childhood to adulthood ^{9,14}.

missimi anni di vita e anche per tutta l'infanzia, ma può avere qualche influenza anche il periodo adolescenziale?

Il gruppo olandese di Koefoed et al. ha cercato di dare risposte a questi quesiti conducendo un'ambiziosa metanalisi su tutti i dati di letteratura disponibili nel 2021 con l'obiettivo di stabilire quando si osservano le alterazioni irreversibili più rilevanti, se la iperreattività bronchiale o le diverse comorbidità dell'asma abbiano un ruolo rilevante e se il loro peso cambia a seconda dell'età in cui esordiscono ¹⁴. Le conclusioni cui giungono gli autori sono di necessità piuttosto generiche, in quanto nei diversi studi cambia l'età di osservazione e cambiano gli outcome valutati rendendo difficile trarre conclusioni stringenti. Ad esempio, per quanto riguarda i rapporti tra sviluppo funzionale dei polmoni e asma, Sears et al. hanno riscontrato che l'asma più grave e il respiro sibilante persistente erano associati a ridotta crescita polmonare durante l'infanzia e l'adolescenza ¹⁵, mentre altri studi non hanno riscontrato alcuna associazione tra la ridotta crescita polmonare nei primi anni di vita e l'asma lieve o transitorio ^{10,16}. Ma oltre al diverso disegno degli studi, incidono sul peso dei risultati anche il numero delle variabili, dalla familiarità per asma all'età di insorgenza dell'asma o wheezing, dalla persistenza e gravità dei sintomi alla presenza ed età della sensibilizzazione allergica, nonché la compartecipazione degli altri organi/apparati, in particolare il naso (la rinite è notoriamente un fattore strettamente legato alla gravità/scarso controllo dell'asma) ¹⁷.

Anche se generici, i risultati di questa approfondita analisi sono comunque di grande interesse e sono riassumibili in alcuni punti essenziali:

1. gran parte dei bambini con asma o wheezing ha una funzionalità respiratoria inferiore alla norma e i parametri respiratori si sviluppano mantenendosi al di sotto di quelli dei soggetti sani, confermando appieno le originali segnalazioni di Martinez et al. per cui asma e wheezing nei primi

anni di vita si configurano come importanti fattori di rischio predisponenti lo sviluppo di broncopneumopatia ostruttiva (BPCO) dell'adulto ¹. Dopo la prima infanzia infatti la crescita delle funzionalità respiratorie anche dei bambini con asma segue una curva che rimane del tutto parallela a quella del polmone sano. In questa ottica la prima infanzia si configura definitivamente come un periodo particolarmente critico per lo sviluppo polmonare in cui wheezing e ogni forma di IRB deve essere tempestivamente curata per evitare recidive;

2. il più grave fenotipo è quello dell'*early transient wheezing* perché mantiene uno sviluppo polmonare inferiore anche a tutti gli altri fenotipi confermando indirettamente che questo gruppo di bambini è caratterizzato da una congenita ristrettezza delle vie respiratorie: nonostante con la crescita il calibro delle vie respiratorie aumenti – e quindi il sintomo wheezing scompaia – in questi soggetti il difetto funzionale persiste e condiziona anche in età adulta un gap respiratorio;
3. anche l'età adolescenziale appare critica: quando l'asma – lieve – e la IRB esordiscono nell'adolescenza, la curva di sviluppo funzionale del polmone si arresta assestandosi a livelli inferiori della norma. Per converso, se l'asma va in remissione, i giovani adulti mostrano valori spirometrici migliori rispetto ai coetanei con asma persistente;
4. la sensibilizzazione atopica (soprattutto precoce, entro il 2° anno di vita) la polisensibilizzazione e la coesistenza di rinite allergica sono tutti fattori che si confermano associati a una peggior curva di sviluppo polmonare ¹⁸.

Pubertà e ormoni

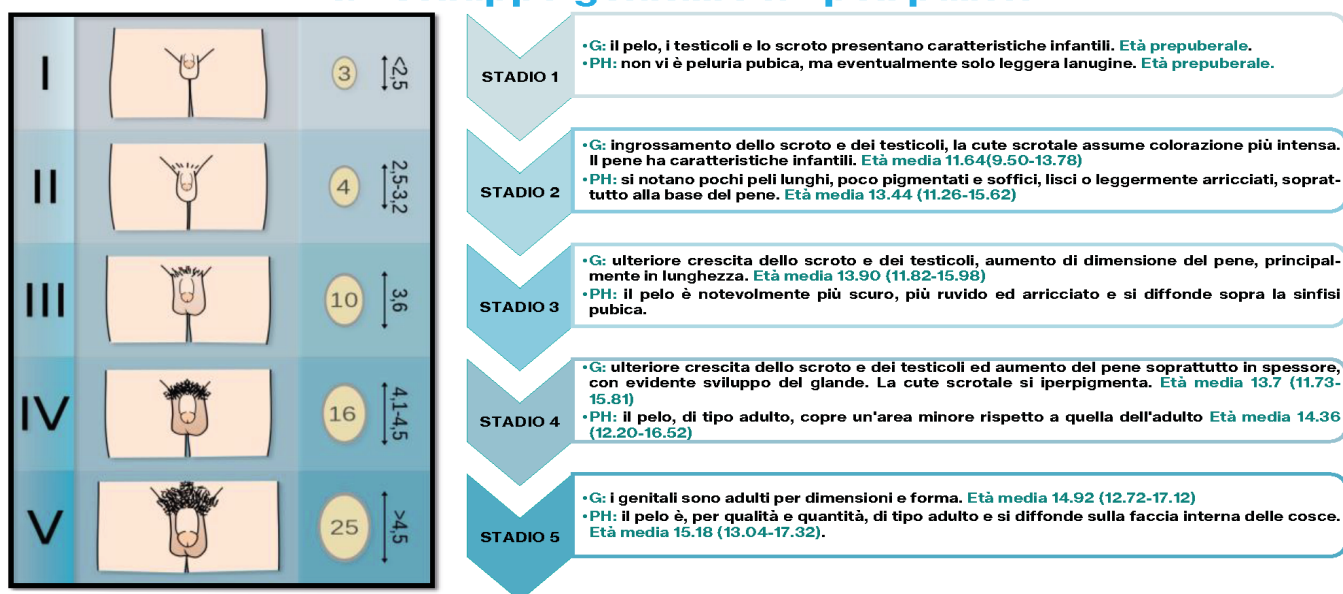
Tra i fattori determinanti la crescita e la funzionalità polmonare, nonché la storia naturale e la prevalenza dell'asma, sono stati ben studiati sia l'età che il genere, proprio sulla base dell'osservazione epidemiologica che la prevalenza dell'asma era più alta nei bambini rispetto alle bambine durante l'infanzia, ma poi in adolescenza il rapporto si invertiva, con maggiore prevalenza di asma nelle femmine rispetto ai maschi. In dettaglio, i maschi hanno una prevalenza di asma pari a 11,9% vs 7,5% nelle femmine, e un rischio doppio rispetto alle ragazze di essere ricoverati in ospedale per una riacutizzazione dell'asma ¹⁹; raggiunta l'età adolescenziale tuttavia prevalenza e morbilità dell'asma calano nei maschi (6,3%) in concomitanza con un aumento nelle femmine (9,6%). Questi valori raggiunti in adolescenza si mantengono poi nell'età adulta ^{20,21} e si accompagnano a una probabilità tre volte maggiore rispetto agli uomini di ricovero in ospedale per un evento correlato all'asma ^{22,23}. Questo aumento della prevalenza dell'asma nelle donne si mantiene fino al periodo della menopausa, per poi diminuire ²⁴. La diversa prevalenza dell'asma nei generi e nelle diverse età della vita coincide con i cambiamenti negli ormoni sessuali che contraddistinguono l'adolescenza e suggeriscono che gli ormoni sessuali contribuiscano a modulare i percorsi associati alla patogenesi dell'asma. Lo studio *Childhood Asthma Management Program* (CAMP) ha monitorato longitudinalmente il punteggio medio dei sintomi dell'asma e la progressione della malattia attraverso la pubertà, utilizzando la metrica dello stadio di Tanner (Fig. 3), in ragazzi e ragazze di età compresa tra 4 e 17 anni ²⁵. All'età di circa

BOX DI APPROFONDIMENTO 1: La scala di Tanner, stadiazione dello sviluppo puberale

- Gli stadi puberali, definiti dal pediatra britannico James Tanner negli anni '70, esprimono il grado di maturazione genitale e vanno dal grado 1, che corrisponde a un fenotipo prepubere, al grado 5, raggiunto al termine della maturazione genitale.
- Nel maschio si considerano il volume testicolare, la morfologia e le dimensioni del pene, la pigmentazione e lo sviluppo dello scroto, lo spessore e la distribuzione dei peli pubici.
- Nella femmina si valutano la morfologia e le dimensioni delle mammelle, la morfologia e le dimensioni dei genitali esterni (grandi e piccole labbra, clitoride), lo spessore e la distribuzione dei peli pubici.

STADIAZIONE DELLO SVILUPPO PUBERALE NEL MASCHIO

G= sviluppo genitali Ph= peli pubici



STADIAZIONE DELLO SVILUPPO PUBERALE NELLA FEMMINA

B= sviluppo mammelle Ph= peli pubici



Figura 3. Stadiazione dello sviluppo puberale secondo Tanner ²³³. *Staging of pubertal development, according to Tanner* ²³³.

10 anni, quando i punteggi di Tanner iniziano ad aumentare nelle ragazze, anche il punteggio medio dei sintomi dell'asma aumentava nelle femmine, mentre diminuiva nei maschi. Nelle femmine inoltre questo peggioramento, con aumento di gravità e di frequenza dei sintomi di asma, continuava il suo trend di aumento con l'aumentare degli stadi di Tanner 25¹⁷. Questi dati sono stati ulteriormente confermati da uno studio che ha dimostrato che il menarca precoce (≤ 11 anni) aumenta l'incidenza dell'asma²⁶. Cumulativamente, questi e altri studi costituiscono una forte evidenza epidemiologica che la prevalenza dell'asma nelle donne è aumentata durante l'adolescenza e che il menarca precoce ne aumenta ulteriormente il rischio.

Pertanto sono ben noti anche i cambiamenti dell'intensità dei sintomi di asma durante il ciclo mestruale: circa il 30-40% delle donne con asma riferisce un peggioramento pre- o perimestruale²⁷⁻²⁹. Durante la fase pre- o perimestruale del ciclo sono stati messi in rilievo in particolare una diminuzione del picco di flusso espiratorio, un aumento dei sintomi dell'asma e un maggiore uso di farmaci²⁹. Ulteriori studi hanno messo in evidenza che le donne con sintomi di asma premenstruale presentavano un aumento dell'ossido nitrico esalato (FeNO) – che come è noto misura l'ossido nitrico prodotto dall'epitelio respiratorio e correla con l'infiammazione eosinofila – e degli eosinofili nell'espettorato nella fase premenstruale rispetto al settimo giorno di ciclo^{30,31}. A oggi non è ancora ben noto in che modo gli estrogeni, il progesterone o potenzialmente altri ormoni che sono regolati in modo differenziato attraverso il ciclo mestruale, influenzano l'infiammazione delle vie aeree: gli studi mirati a comprendere se gli ormoni ovarici aumentassero l'infiammazione delle vie aeree nelle donne che assumevano contraccettivi orali ormonali (monitorandone i sintomi d'asma rispetto alle donne che non assumevano contraccettivi) hanno dato risultati discordanti e non conclusivi, per cui il ruolo della pillola contraccettiva orale è ancora dibattuto; al contrario gli estrogeni in terapia sostitutiva sembrano associarsi a un maggior rischio di asma³²⁻³⁷.

I recettori degli estrogeni sono costitutivamente espressi nei tessuti polmonari, comprese le cellule muscolari lisce, senza alcuna differenza tra maschi e femmine e il relativo ruolo reciproco tra recettori alfa e beta (ER α e ER β) viene influenzato dal microambiente e dal livello ormonale. Si è visto che ER α ed ER β regolano il passaggio transcellulare del Ca⁺⁺: attraverso i canali del Ca⁺⁺, ER α ne aumenta l'ingresso ed ER β ne diminuisce il passaggio attivando rispettivamente la contrazione o il rilassamento del tessuto muscolare peribronchiale^{38,39}. Tuttavia a oggi solo i dati clinici ed epidemiologici sono sufficientemente robusti per farci ipotizzare il ruolo degli ormoni sessuali nell'influenzare i sintomi, la prevalenza e la gravità dell'asma e gran parte delle informazioni sulla regolazione dell'infiammazione delle vie aeree da parte degli ormoni sessuali derivano esclusivamente da studi in modelli murini di asma e non sono stati ancora confermati nell'uomo. I dati in nostro possesso grossolanamente indicano che gli ormoni ovarici, inclusi estrogeni e progesterone, sono peggiorativi sull'asma, mentre gli androgeni, inclusi testosterone e 5-alfa diidrotestosterone (5 α -DHT), sopprimendo le risposte immunitarie innate e adattative che guidano l'infiammazione delle vie aeree, possono esercitare un effetto protettivo sull'asma,

anche se in realtà queste interazioni sono molto più complesse^{37,40}. Anche un recente studio italiano sull'asma grave ipotizza un meccanismo simile; curiosamente gli autori riscontrano un livello simile di FEV1 e un tasso simile di riacutizzazioni gravi nei maschi e nelle femmine, ma confermano la maggiore prevalenza di asma, minor tasso di remissione, un controllo dei sintomi più scarso (in parte attribuito a una maggiore prevalenza delle comorbidità come obesità e reflusso gastroesofageo) e un numero maggiore di ricoveri per attacchi di asma nelle femmine adulte rispetto ai maschi³⁸. Dal momento che in queste pazienti con asma grave gli autori riscontrano un significativo aumento in circolo di cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2), ipotizzano che queste differenze possano essere riconducibili all'azione degli estrogeni con conseguente aumento del substrato infiammatorio³¹. A supporto di questa ipotesi, modelli sperimentali in vivo hanno dimostrato che l'ovariectomia riduce fortemente la produzione di sia le cellule linfoidi innate di tipo 2 che le cellule che secernono IL-17 e IL-1, coinvolte rispettivamente negli endotipi eosinofilo e neutrofilico di asma⁴¹. Un'ipotesi alternativa – comunque non mutuamente esclusiva – è che le donne mostrino un fenotipo più aggressivo dell'asma perché manca l'attività protettiva degli ormoni sessuali maschili, noti come potenti down regolatori delle risposte immunitarie sia innate che adattative⁴²⁻⁴⁴. In ogni caso, utilizzando i marcatori dell'infiammazione di tipo 2 (livelli sierici di IgE e di eosinofili e valori di FeNO) si è osservata una maggior frequenza di infiammazione di tipo 2 nei maschi³⁸. Forse la maggior frequenza di pattern infiammatorio di tipo 1 nelle femmine può essere almeno in parte giustificato dal fatto che vi è maggiore prevalenza di alcune comorbidità, come l'obesità e la malattia da reflusso gastro-esofageo, che sono spesso associate a un'infiammazione non eosinofila, e dalla minore prevalenza di poliposi nasale, tipicamente associata a un alto grado dell'infiammazione eosinofila^{39,45}. Dal momento che l'infiammazione di tipo 1 risponde meno agli steroidi, questo può in parte spiegare anche il controllo dell'asma più scarso nelle femmine rispetto ai maschi³⁸.

Poiché i sintomi dell'asma mostrano di essere influenzati dai cambiamenti ciclici dei livelli ormonali nelle donne in età fertile, l'uso di contraccettivi potrebbe aiutare a trattare le pazienti con asma perimestruale e asma grave. In generale: il testosterone sembra sopprimere l'asma e anche il deidroepiandrosterone (DHEA), un androgeno meno virilizzante, sembra efficace nel trattamento dell'asma e ne è stato dimostrato un discreto effetto terapeutico e sul risparmio di steroidi⁴⁵. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare il dato e per determinare dosi ottimali e via di somministrazione del DHEA per ciascun sesso. Certamente è consigliabile attuare un monitoraggio del livello sierico di DHEA-S nei pazienti con asma in trattamento con steroidi per via inalatoria e può essere presa in considerazione la terapia sostitutiva per i pazienti con un basso livello di DHEA⁴⁶.

Determinanti di genere

Nella fisiologia respiratoria, c'è sempre una criticità tra valori che fanno parte del normale continuum e valori che caratterizzano la malattia (sano/malato). Lo stesso si può dire per l'area e il modello di crescita polmonare. Sappiamo che mentre

il polmone cresce e matura, la lunghezza e il diametro delle vie aeree crescono in proporzioni simili, rendendo la resistenza al flusso d'aria simile tra gli individui, indipendentemente dal volume raggiunto. Ad esempio, indipendentemente dalla capacità vitale di un individuo, ogni soggetto sano dovrebbe essere in grado di espellere con forza circa l'80% della sua capacità vitale in 1 secondo, ovvero il FEV1/FVC dovrebbe essere di circa 0,8 per tutti. Disponiamo quindi di valori di riferimento basati su rilievi fatti della popolazione generale che indicano i limiti di normalità dei valori di FEV1, FVC e FEV1/FVC⁴⁷. In realtà, non è necessariamente così, poiché il rapporto tra calibro delle vie aeree e volume polmonare non è coerente⁴⁸. Cosa significa, ad esempio, quando le dimensioni polmonari (VC o FVC) e il FEV1 rientrano nei limiti normali, ma sono presenti valori che indicano un'ostruzione del flusso aereo clinicamente significativa: FEV1/FVC inferiore al limite inferiore della norma o utilizzando il cut-off fisso di FEV1/FVC < 0,7 o 0,8? Sono necessariamente segno di patologia – l'ostruzione del flusso d'aria è grave – o il quadro può far parte del normale continuum? È davvero un problema clinico? Già nel 1974 Green et al. avevano valutato l'associazione tra vie aeree e dimensioni polmonari nelle donne e negli uomini adulti come rapporto tra una misurazione sensibile alla dimensione polmonare (capacità vitale) e una misurazione sensibile alla dimensione delle vie aeree (flusso espirato, rebound statico)⁴⁹. Avevano osservato così ampie variazioni nei flussi espiratori massimi in soggetti normali con dimensioni polmonari simili e avevano definito "crescita disanaptica" la crescita sproporzionata tra dimensioni polmonari e calibro delle vie aeree. Hanno postulato che le differenze nei flussi espiratori massimi osservati fossero dovute a differenze interindividuali nel calibro e nella geometria delle vie aeree (calibro rispetto alla lunghezza) e hanno concluso che la disconnessione tra le dimensioni del polmone e le dimensioni delle vie aeree fosse effettivamente una variante normale. Mead et al. hanno continuato il lavoro dimostrando che non vi era alcuna associazione tra il calibro delle vie aeree (stimato come flusso espiratorio massimo/pressione statica di ritorno al 50% della capacità vitale) e le dimensioni del polmone, ma osservando anche che vi erano differenze nel calibro delle vie aeree tra individui di sesso maschile e femminile con volumi polmonari comparabili⁵⁰. Il lavoro di Green e Mead è stato ulteriormente sviluppato utilizzando tecniche più sofisticate, come la riflettanza acustica e la tomografia computerizzata^{48,51,52} che hanno definitivamente confermato che gli uomini adulti sani hanno mediamente vie aeree di diametro maggiore del 17% rispetto a quelle delle donne⁵³. La misurazione della riflettanza acustica, pur con il limite di fornire solo le dimensioni della "regione" tracheale, ha dimostrato che l'area della sezione tracheale è più piccola del 29% nelle donne rispetto agli uomini con la medesima capacità polmonare totale⁵⁴. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione ha dimostrato che negli ex fumatori più anziani, le aree luminali delle vie aeree più grandi e centrali sono più piccole del 14-31% nelle donne rispetto agli uomini anche quando abbinate alla dimensione del polmone⁵⁵.

Viene ovvio a questo punto chiedersi se queste importanti misurazioni e variazioni fisiologiche abbiano anche una rilevanza clinica e se possano contribuire a spiegare l'inversione della

prevalenza dell'asma in adolescenza quando si raggiungono le dimensioni polmonari dell'età adulta. Effettivamente le differenze di genere nell'anatomia delle vie aeree acquistano importanza se si considerano i principi del flusso aereo. I principali siti di resistenza (80%) sono le vie aeree più grandi, mentre le vie aeree più piccole contribuiscono per meno del 20% e la resistenza al flusso d'aria è inversamente proporzionale al raggio alla quarta potenza⁵³. Ne consegue che durante l'esercizio dinamico, quando la ventilazione e i flussi sono elevati, una donna della stessa dimensione polmonare di un uomo avrebbe una maggiore resistenza delle vie aeree e un flusso d'aria più turbolento. Ovviamente l'elevata resistenza delle vie aeree condiziona la tendenza alla costrizione ventilatoria meccanica che si accompagna a un maggior costo meccanico e metabolico della ventilazione⁵³. Il volume polmonare significativamente inferiore delle donne rispetto agli uomini è con ogni verisimiglianza correlato a un minore numero totale di alveoli, come suggerito peraltro dall'esame *post-mortem* dei polmoni ottenuto da ragazzi e ragazze (da 6 settimane a 14 anni)⁵⁶. Volumi polmonari più piccoli e flussi espiratori massimi inferiori spiegano perché le donne abbiano una capacità ventilatoria relativamente ridotta rispetto agli uomini, il che si riflette nelle dimensioni dei loro rispettivi flusso-volume massimo espiratori. Inoltre è stato osservato che l'ipoventilazione alveolare relativa della disanapsi porta a una diminuzione della tensione arteriosa dell'ossigeno e a un aumento della tensione arteriosa dell'anidride carbonica⁵³. In effetti, alcuni studi suggeriscono che il raggiungimento dei limiti ventilatori meccanici del sistema respiratorio possa portare o esacerbare l'ipossipemia arteriosa indotta dall'esercizio^{54,57,58}. Se ne conclude che la disanapsi è un reale facilitatore dell'insorgenza di patologie respiratorie, che è alla base della maggiore prevalenza e gravità dell'asma nelle donne, come peraltro documentato dal maggiore utilizzo dell'assistenza sanitaria, maggior ricorso a ricoveri e accessi in pronto soccorso e addirittura maggior mortalità per asma^{59,60}. Infatti, anche se negli ultimi 15 anni è stata osservata una riduzione globale della mortalità per asma, esiste tutt'oggi un divario tra i due sessi, con maggiore prevalenza di decessi per asma nelle donne⁶¹.

In conclusione, la somma di questi dati conferma che l'adolescenza è caratterizzata da una rapida crescita somatica, nella fattispecie la maturazione fisiologica della funzione e la crescita del volume polmonare, e da cambiamenti comportamentali ampiamente influenzati dal genere, per cui le femmine hanno maggiori probabilità di soffrire di asma, maggior difficoltà a controllare i sintomi e più facilità a soffrire di effetti avversi ai farmaci e di questo dobbiamo tener conto sia in fase diagnostica che nel management terapeutico^{62,63}.

Il sistema immune nell'adolescente asmatico

L'asma è una malattia infiammatoria cronica, caratterizzata da un'ostruzione variabile e reversibile del flusso aereo in risposta a specifici trigger, ma quando si instaura una condizione di iperreattività bronchiale, la risposta broncostruttiva viene indotta da qualunque stimolo irritante delle vie respiratorie,

compreso lo sforzo fisico. Si potrebbe quindi definire una malattia in cui l'orchestrazione immunologica dell'infiammazione è parte fondante della malattia.

Atopia e infiammazione allergica

L'asma è stata in passato classificata in intrinseca ed estrinseca. La forma intrinseca di asma viene innescata da numerosi fattori aspecifici, come l'aspirina, le infezioni polmonari, l'esercizio fisico, il freddo, lo stress, l'obesità, ecc.⁶⁴. La forma estrinseca invece identifica di fatto l'asma allergico, che è causato dall'esposizione ad allergeni cui il soggetto è sensibilizzato, capaci di innescare la cascata di eventi che attiva la via infiammatoria Th2-mediata. Attualmente si preferisce differenziare i tipi di asma secondo l'endotipo, ovvero secondo il meccanismo fisiopatologico che la sottende. Nell'infanzia e nell'adolescenza, l'asma è prevalentemente allergica e la condizione atopica, ovvero la predisposizione genetica a rispondere ad antigeni ambientali (allergeni) con alta produzione di Immunoglobuline di classe IgE è sicuramente un importante determinante della funzione e dello sviluppo delle vie aeree e un importante, se non il più importante, fattore di rischio per l'asma⁶⁵. Ormai del meccanismo immunologico che sottende la sensibilizzazione allergica sappiamo molto e proprio attraverso la conoscenza dettagliata della tempesta immunologica allergica e delle vie infiammatorie coinvolte abbiamo elaborato strategie più sofisticate per bloccare la cascata infiammatoria con l'impiego degli anticorpi monoclonali diretti verso i componenti chiave della infiammazione e per individuare attraverso specifici marker biologici i pazienti meritevoli di trattamento.

Nell'asma allergico IgE-mediato, quindi su base atopica, l'allergene viene intercettato e internalizzato dalle Cellule Dendritiche (DC) specializzate presenti sulla superficie mucosa, che poi migrano nella sottomucosa verso i linfonodi locali drenanti, dove attivano le cellule T CD4+ naïve a differenziarsi in cellule Th2 mature. Da qui i Th2 migrano nei tessuti lesi/infiammati dove contribuiscono ad aumentare e mantenere l'infiammazione con la secrezione di numerose citochine effettrici tra cui IL-4, IL-5 e IL-13⁶⁶. Nel corso dell'ultimo decennio sono emersi due importantissimi concetti che hanno ben integrato le nostre conoscenze sulla patogenesi (e quindi la terapia!) dell'asma. La prima considerazione è la lesione del tessuto polmonare, che, insieme all'atopia, è emersa come una componente essenziale dell'innescamento infiammatorio, tanto che ora si è enfatizzato il concetto definendo l'asma come una malattia causata da difetti di barriera epiteliale⁶⁷. Ovviamente non è solo il difetto di membrana a innescare l'asma, ma certamente ne è componente fondamentale anche perché ormai sappiamo bene che le cellule epiteliali sono a tutto diritto da considerarsi cellule immunologicamente attive e parte portante dell'immunità naturale in genere e del polmone per quanto riguarda l'asma e la rinite⁶⁸. Le cellule epiteliali danneggiate o stimulate da citochine producono chemochine e citochine (le allarmine) che di fatto danno l'innescamento all'orchestrazione immunologica della risposta infiammatoria⁶⁹. Il secondo nuovo concetto emerso di recente riguarda il riconoscimento di una nuova linea cellulare linfoide che – a differenza dei linfociti – è residente nel tessuto polmonare e, pur essendo sia strutturalmente che funzional-

mente molto simile ai linfociti, è tra i maggiori protagonisti delle difese innate del polmone: queste cellule sono state perciò denominate Cellule Linfoidi Innate (ILC)⁷⁰.

A loro volta le ILC contemplano diverse sottopopolazioni: le ILC1, per molti versi analoghe ai linfociti Th1, secernono IFN- γ e TNF- α ponendosi quindi, insieme alle cellule NK come punto di forza per la difesa dai patogeni intracellulari⁷¹. Le ILC2 sono a loro volta simili nel comportamento ai Th2 e ne sinergizzano l'azione producendo preferenzialmente citochine di tipo 2 (come IL-4, IL-5 e IL-13)⁷¹, ed entrano quindi in gioco sia nella difesa del polmone da parassiti e patogeni extracellulari che nella risposta allergica. Inoltre giocano un ruolo importante nel riparo dei tessuti dopo infiammazione^{71,72}. L'attività ILC2s è stimolata da IL-33, IL-25, linfopoietina stromale timica (TSLP) e in generale dalle allarmine prodotte dall'epitelio delle vie aeree^{69,73}.

Le cellule ILC3 hanno una funzione ancora da chiarire pienamente; una volta stimulate, hanno un profilo di risposta simile alla risposta Th17, producendo grandi quantità di IL-17, IL-22 e GM-CSF⁷⁴. È interessante sapere che queste sottopopolazioni di ILCs possono differenziarsi una nell'altra sotto stimolo citochinico: ad esempio ILC2s possono differenziarsi in ILC3 o in ILC1⁷⁵. Si è visto che quando si instaura un'infezione batterica virale, si attiva un fattore trascrizionale (STAT-1) che fa shiftare le ILC2 e le ILC3 a ILC1 con soppressione della risposta originaria⁷⁶.

Ma tornando all'asma allergico integrato da queste due importanti acquisizioni; alla luce di questi chiarimenti possiamo ora vedere l'epitelio respiratorio come un hub per orchestrare la risposta immunitaria: a seguito del contatto tra l'allergene e le cellule dendritiche (CD), le cellule epiteliali rilasciano le allarmine (principalmente IL-33, IL-25 e TSLP) che attivano appunto le ILC2 e le stimolano a produrre citochine di tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-12, IL-33, ecc.) in sinergia con quelle prodotte dai Th2⁶⁸. Attraverso questi meccanismi si amplifica il reclutamento e l'attivazione di granulociti, inclusi eosinofili, mastociti e basofili. La tempesta infiammatoria ovviamente fa sì che le cellule Th2 e ILC2 possano interagire direttamente e reciprocamente attivarsi, promuovendo così la reciproca espansione⁶⁹. In particolare è stata ultimamente molto enfatizzata la IL-33 perché sembra giocare un ruolo preminente nella patogenesi dell'asma, anche perché particolarmente abbondante, essendo prodotta non solo da cellule immunitarie (soprattutto macrofagi, DC, cellule epiteliali ed endoteliali) ma anche da fibroblasti, osteoblasti, dalle cellule muscolari lisce e da adipociti^{77,78}. Molti di questi componenti chiave della cascata infiammatoria si sono rivelati eccellenti marker predittivi di risposta alla terapia con biologici nell'asma grave e non possiamo dimenticare che anche questi marcatori possono subire interferenze per influenze ormonali e ambientali^{79,80}. Ad esempio, diverse linee cellulari, come le cellule mieloidi e i linfociti, esprimono recettori per estrogeni, progesterone e androgeni (testosterone, diidrotestosterone e androstenedione) e sono passibili di pesanti interferenze che ne influenzano intensità ed efficienza nella partecipazione alle risposte immunitarie sia innate che adattative⁸¹. Hepworth et al., hanno studiato gli effetti degli ormoni sessuali sulle popolazioni Th2 e sulle cellule ILC2, durante l'infezione da elminti in modelli murini. L'estra-

diolo femminile sembra aumentare le risposte Th2 in vitro ma non in vivo; il testosterone maschile sembra sopprimere la risposta delle cellule T alla stimolazione da parte delle DC; inoltre – e questo è il dato più significativo – sia le risposte immunitarie che la clearance di *Trichuris muris* vengono ripristinate dopo la castrazione⁸². Il metabolita attivo del testosterone è il diidrotestosterone che si lega irreversibilmente al recettore degli androgeni (AR)⁸³. I recettori AR sono espressi non solo da neutrofili e macrofagi, ma anche dalle cellule ILC2. L'ingaggio di questi recettori da parte del diidrotestosterone riduce la reattività – e quindi l'espansione clonale – delle ILC2 indotta dall'IL-33 e attenua così l'infiammazione polmonare^{84,85}. Queste recenti segnalazioni forniscono una buona spiegazione del potenziale ruolo protettivo sull'asma allergico svolto dagli androgeni dopo la pubertà. In quest'ottica l'adolescenza potrebbe essere una finestra di opportunità da studiare per avere nuove possibilità terapeutiche nell'asma di nuova insorgenza o per un più corretto management dell'asma insorta in epoca infantile. Ci si è chiesti se questo assetto potesse essere in qualche modo alterato nel corso dell'adolescenza.

Le influenze neuro-ormonali

Lo studio dello sviluppo del sistema immunitario in età prenatale e neonatale è proseguito anche in adolescenza ma con risultati deludenti. Qualunque ricerca in adolescenza è difficile, a maggior ragione il tentativo di valutare gli effetti di pubertà e adolescenza sul sistema immunitario e non sorprende che i risultati degli studi condotti siano variabili, spesso vaghi e a volte conflittuali in quanto variano le popolazioni studiate per età, sesso, provenienza geografica, diverso assetto genetico, diverso setting ambientale, diverse abitudini alimentari, differenti condizioni di salute (soggetti sani e con asma di diversa gravità). Anche restringendo gli studi alla sola adolescenza, non si raggiunge uniformità perché spesso i termini “adolescenza” e “pubertà” vengono usati in modo intercambiabile, anche se pubertà e adolescenza delineano due processi distinti.

Il termine pubertà si riferisce alla maturazione del solo sistema riproduttivo; il termine adolescenza si riferisce alla maturazione del comportamento sociale e cognitivo insieme a quella del sistema riproduttivo⁸⁶. Nell'uomo, l'adolescenza si estende dai 12 ai 18 anni di età⁸⁷, con ampie variazioni nelle tempistiche dei singoli step di maturazione che hanno tempi e velocità di realizzazione diversi sia a livello individuale, che di popolazione⁸⁸. Generalizzando, le ragazze hanno mediamente un periodo puberale leggermente anticipato rispetto ai ragazzi, che inizia intorno ai 10-11 anni e continua fino ai 15-16 anni mentre nei maschi inizia e si conclude circa 2 anni dopo, dai 12 anni fino ai 16-18 anni⁸⁷. Questa differenza è tutt'altro che da sottovalutare perché, come si è già visto, i cambiamenti ormonali che comporta possono incidere sulla maturazione dell'immunità oltre che condizionare variazioni di comportamenti, di abitudini e di frequentazioni che a loro volta influiscono sul buon funzionamento del sistema immunitario⁸⁸. Se noi immaginiamo il sistema immunitario come una sorta di sistema sensoriale che deve adattarsi alle condizioni ambientali e rispondere agli stimoli esterni e interni (stato di salute/malattia), ne risulta facilmente comprensibile il nes-

so⁸⁹⁻⁹¹. Ben sappiamo come le condizioni sociali e ambientali che includono fattori socioeconomici, demografici, ambientali e culturali, insieme alla facilità di accesso all'assistenza sanitaria incidano sullo stato di salute, espressione peraltro delle condizioni immunologiche individuali^{89,91,92}. Abbiamo accumulato ormai una sostanziosa mole di dati epidemiologici che suggeriscono come determinanti sociodemografici, ambientali e assistenziali come quantità di antigeni inalati, infezioni, vaccinazioni e abitudini comportamentali, che nel loro insieme costituiscono quello che viene detto per semplicità “esposoma”, siano in grado di influenzare numero e funzione delle cellule del sistema immunitario, in particolare della componente innata^{89,93-95}. Il meccanismo fisiopatologico sotteso non è chiaro, ma probabilmente lo stress gioca un ruolo chiave e le condizioni socioeconomiche avverse con la conseguente esposizione a circostanze stressanti possono essere un innesco dell'infiammazione. In altre parole, lo stress crea un ambiente proinfiammatorio che da un canto favorisce l'innescamento della cascata infiammatoria e dall'altro ne potenzia l'intensità e ridondanza⁹⁶⁻⁹⁸. D'altro canto ben sappiamo che ogni stress, soprattutto se prolungato influisce anche sul comportamento e alcuni dati indiretti sembrano suggerire che alla base ci possa essere un meccanismo neuro-immune^{99,100}. La potatura sinaptica, la crescita dei neuriti e il rilascio di neurotrasmettitori durante l'adolescenza regolano e sono regolati probabilmente da segnali immunitari, in gran parte ancora da chiarire¹⁰⁰. Un ruolo importante potrebbe giocare la barriera ematoencefalica (BEE), che in età adolescenziale sembrerebbe consentire un accesso differenziale a diverse citochine¹⁰⁰. Ma sono tutti dati indiretti e circostanziali che ci danno spiegazioni frammentarie e soltanto indicative delle potenziali e reciproche influenze tra citochine e funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)¹⁰¹⁻¹⁰³. È sorprendente realizzare quanto poco si sappia sulla funzione BEE durante l'adolescenza; comprenderlo migliorerà la nostra precisione nella terapia e aprirà forse nuove prospettive, così come fino a ora è accaduto per gli anticorpi monoclonali: a partire da quelli diretti contro le IgE, siamo arrivati a usare ampiamente quelli diretti contro IL-4, IL-13, IL-33 e altre citochine coinvolte nelle diverse vie infiammatorie. C'è ampio spazio per introdurre e potenziare la *Specific Gender Medicine*, per lo meno a partire dall'adolescenza¹⁰⁴.

L'obesità

Secondo i dati della WHO nel 2016 oltre 340 milioni di bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 19 anni erano in sovrappeso o obesi. La prevalenza di sovrappeso e obesità tra i bambini e gli adolescenti è più che quadruplicata, passando da appena il 4% nel 1975 a poco più del 18% nel 2016¹⁰⁵. L'aumento si è verificato in modo simile sia tra i ragazzi che tra le ragazze: nel 2016 il 18% delle ragazze e 19% dei ragazzi era in sovrappeso/obeso e anche limitando i numeri alla sola obesità, poco meno dell'1% era obeso nel 1975, mentre più di 124 milioni (6% delle ragazze e 8% dei ragazzi) lo erano nel 2016¹⁰⁵. Dal 2016 a oggi il trend di aumento si è mantenuto per cui i numeri sono destinati a un ulteriore incremento nel prossimo decennio se non verranno intraprese azioni concrete (Tab. I).

Addirittura le persone sovrappeso oggi nel mondo sono più

Tabella I. Stima e proiezioni della prevalenza di sovrappeso e obesità in bambini e adolescenti e numero di individui affetti (adattato da WHO 2023) ¹⁰⁵. *Estimate and projections of the prevalence of overweight and obesity in children and adolescents and the number of affected individuals (adapted from WHO 2023)* ¹⁰⁵.

INDICATORE	2000	2020	2030
Bambini sotto 5 anni in sovrappeso	5,4%, 33.3 milioni	5,7%, 38.9 milioni	5,9%, 40.1 milioni
	2000	2016	2030
Bambini e adolescenti tra 5-19 anni con obesità	2,9%, 52.3 milioni	150 milioni	254 milioni

numeroso di quelle sottopeso (con l'eccezione di minuscole regioni dell'Africa subsahariana e dell'Asia) e questo è molto preoccupante se si pensa che sovrappeso e obesità sono correlati in tutto il mondo a una maggior mortalità rispetto al sottopeso ¹⁰⁶.

In Italia la situazione è analoga: oltre 25 milioni di persone (il 46% della popolazione) presenta un eccesso di peso; limitandosi alla fascia di età dell'infanzia/adolescenza, il 26,3% degli individui tra i 3 e i 17 anni (circa 2 milioni e 200mila persone) è sovrappeso ¹⁰⁷. Una tendenza in costante crescita anche nel nostro paese, con un incremento di incidenza del 30% nell'ultimo trentennio. Sono alcuni dei dati che emergono dall'*Italian Barometer Diabetes Observatory* (IBDO) Foundation, la quarta edizione dell'*Italian Obesity Barometer Report* realizzato in collaborazione con Istat tra maggio e settembre 2022. In Italia, la prevalenza di persone in sovrappeso e con obesità cresce al crescere dell'età, tanto che se l'eccesso di peso riguarda 1 minore su 4, la quota quasi raddoppia tra gli adulti, raggiungendo il 46,1 per cento (23 milioni) tra le persone di 18 anni e oltre, quasi 18 milioni in sovrappeso (35,5%) e oltre 5 milioni con obesità (10,5%). L'obesità in età adolescenziale (dai 10 ai 19 anni di età) è associata a una maggior morbilità: le patologie più frequenti sono prediabete e diabete tipo 2, steatosi epatica non alcolica, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico, apnea ostruttiva del sonno, compromissione della salute mentale/disturbi del comportamento e stigma sociale ¹⁰⁸. Inoltre, l'obesità è un fattore di rischio per complicanze e morte soprattutto per malattia coronarica in adolescenza, ma nel giovane adulto e in età matura è associata ad aumentata mortalità per qualsiasi causa ¹⁰⁹. Ma l'obesità rappresenta anche una importantissima comorbidità dell'asma tanto che recentemente l'asma nel paziente obeso è stata identificata come uno specifico endotipo di asma ¹¹⁰. Peraltro le due malattie sono accomunate da una simile patogenesi, ovvero l'infiammazione anche se nell'asma si estrinseca a livello respiratorio, mentre nell'obesità è una caratteristica sistemica. Tutti i pazienti obesi mostrano un certo grado di infiammazione cronica, lieve e subclinica che è stata definita meta-infiammazione ed è rilevabile anche con marcatori biologici come ad esempio un aumento della proteina C e un incremento dei valori degli eosinofili nell'espettorato rispetto ai pazienti con asma ma non obesi ^{108,111}.

La condizione sistemica di infiammazione contribuisce in modo massiccio all'infiammazione cronica delle vie aeree che porta alla ridotta funzionalità polmonare con facili riacutizzazioni e scarso controllo dell'asma.

Negli ultimi anni la mole di dati che si è accumulata è consistente e consente di tracciare un percorso patogenetico che

spiega le caratteristiche fenotipiche di questo endotipo particolare di asma, peraltro così frequente proprio in adolescenza. Come sempre quando due patologie sono così strettamente correlate, viene da chiedersi quale sia l'influenza reciproca e quale sia il *primum movens*: l'asma causa l'obesità o l'obesità aumenta il rischio di asma? I dati in favore dell'una o dell'altra ipotesi sono numerosi; tra questi meritano di essere segnalati quelli originati dalla coorte di Tucson, seguita longitudinalmente per molti decenni. Un primo studio osservava che tra i bambini asmatici obesi, l'asma tendeva a persistere in età adulta, ma anche che i bambini sovrappeso non asmatici avevano un rischio maggiore di sviluppare asma in età post-puberale ¹¹². In seguito è stato dimostrato che le femmine obese in gravidanza e i padri obesi in età puberale avevano maggior probabilità di avere figli asmatici ¹¹³. Ma è stato anche visto più recentemente e sempre in studi longitudinali che può verificarsi anche l'inverso ovvero che sia l'asma il fattore predisponente l'obesità ¹¹⁴. Chen et al. hanno studiato una coorte di oltre 2000 bambini per 10 anni, dalle elementari al compimento delle scuole superiori, escludendo dall'analisi i bambini già obesi all'inizio del periodo di osservazione e hanno osservato che i bambini con asma avevano più che raddoppiato la probabilità di diventare sovrappeso/obesi ¹¹⁵.

Una recente messa a punto del problema è stata pubblicata da Miethe et al. che hanno identificato sostanzialmente 3 fattori patogenetici che contribuiscono allo sviluppo di questo endotipo/fenotipo di asma tendenzialmente grave: l'impedimento meccanico, il fattore immunologico che sottende l'infiammazione ipossica e quello metabolico/endocrino con la produzione di adipochine ^{110,116} (Fig. 4). La componente meccanica è la più intuibile: l'obesità, infatti, riduce la compliance del sistema respiratorio, il volume polmonare e il calibro delle vie aeree ¹¹⁷. La componente metabolica/endocrina è assai complessa e si lega e interagisce con quella immunologica. Come ormai è acclarato, il tessuto adiposo rappresenta un organo endocrino che produce attivamente diversi ormoni che regolano anche il metabolismo e l'infiammazione: tra questi i più rilevanti sono leptina e resistina, i cui livelli aumentano con l'aumentare del BMI, e l'adiponectina che invece diminuisce la sua concentrazione ¹¹⁸. La leptina viene prodotta in proporzione alla massa degli adipociti e funge da fattore chemiotattico per i neutrofili, induce la produzione di specie reattive dell'ossigeno, attiva cellule NK e i macrofagi e aumenta la produzione di citochine Th1, tra cui IL-6, IFN- γ e un fattore chemotattico per i monociti 1 (MCP-1) ¹¹⁹. Aumentano così i monociti residenti sia a livello polmonare che nel tessuto adiposo (ma anche i circolanti) e aumenta quindi ulteriormente la produzione di diverse citochine infiammatorie dal profilo Th1 con mas-

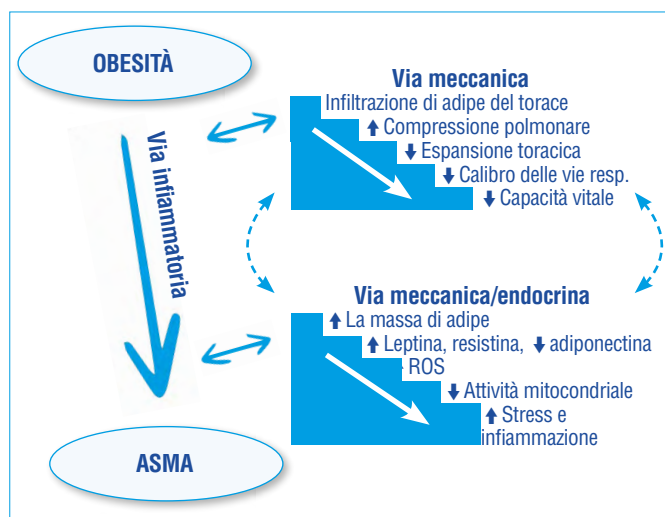


Figura 4. Meccanismi che legano obesità e asma. Le tre componenti fondamentali meccanica e endocrino-metabolica confluiscono con la via infiammatoria creando una fitta rete di interazioni a circolo vizioso. *Mechanisms that bind obesity and asthma. The three fundamental mechanical and endocrine-metabolic components converge with the inflammatory pathway, creating a dense network of vicious circle interactions.*

siccio incremento della concentrazione di monociti/macrofagi M1: è stato osservato che con il progressivo accumulo di grasso, questa popolazione cellulare aumenta dal 4 al 12% con conseguente grande ridondanza dell'infiammazione^{111,120}. Peraltro la leptina attiva anche le cellule ILC2 e ILC3 per cui il quadro infiammatorio che ne deriva a livello polmonare può assumere connotazioni tanto T1 che T2 con marcato aumento della iperreattività bronchiale legata all'aumento della IL-17 e possibile infiltrazione bronchiale neutrofila con polarizzazione Th1 della risposta immunitaria che complica la situazione di base¹¹¹; peraltro livelli più elevati di leptina sembrano essere associati a un aumento del rischio di sviluppo di asma soprattutto tra i ragazzi atopici¹²¹. E allora ritorniamo alla domanda iniziale: l'asma causa l'obesità o l'obesità aumenta il rischio di asma? Tenta di rispondere una metanalisi pubblicata da Shan et al. nel 2020 e in seguito ripresa e confermata da numerosi altri studi¹²².

La metanalisi cerca di far chiarezza tra la gran mole di dati in letteratura sul rischio di asma tra bambini e adolescenti obesi da un canto e dall'altro sul rischio di obesità tra bambini e adolescenti con asma.

I risultati hanno confermato l'esistenza di un'associazione bidirezionale tra obesità e asma: l'obesità infantile comporta un rischio relativo (RR) di asma pari a 1,39 (1,28-1,50) e reciprocamente l'asma precoce comporta un RR di obesità pari a 1,47 (1,25-1,72) ed entrambi impattano negativamente sull'attività fisica¹²². Questi dati confermano un robusto studio precedente su 1362 adolescenti di età compresa tra 10 e 19 anni che ha messo in relazione massa corporea e gravità dell'asma. Gli adolescenti con eccesso di adiposità addominale, misu-

rata come WHtR (*Waist-to-height Ratio*) mostravano un rischio 1,24 volte maggiore di avere l'asma rispetto agli adolescenti non obesi, ma tra quelli classificati come gravemente obesi tramite il BMI-Z (*Body Mass Index for age*), il rischio di sviluppare asma saliva a 1,8 e quello di presentare asma grave triplicava¹²³.

Sulla base di queste osservazioni, nel protocollo di follow up degli asmatici sono rigorosamente previste le misurazioni dell'BMI e il tempestivo intervento qualora se ne evidenzia l'accento all'aumento. Le raccomandazioni di consenso per la valutazione, il trattamento e la prevenzione dell'obesità sono approvate dalla *Pediatric Endocrine Society* e dall'*European Society of Endocrinology*¹²⁴. L'*American Academy of Pediatrics* ha recentemente (gennaio 2023) pubblicato linee guida sulla pratica clinica che sottolineano la necessità di approcciare adeguatamente il problema dell'obesità, prevedendo almeno 26 ore – o più – di consultazione per discutere il comportamento salutare e i cambiamenti dello stile di vita e la prescrizione dei presidi farmacologici più indicati per l'obesità in quel particolare individuo/età/contesto di familiarità¹²⁵. L'approccio deve prendere l'avvio immediatamente, al riscontro documentato di obesità; ovviamente queste indicazioni divengono ancora più urgenti e stringenti qualora siano presenti comorbidità, come l'asma¹²⁶.

L'abuso di sostanze

L'adolescenza è un periodo critico in cui i rischi associati all'uso – e alla dipendenza – di sostanze sono particolarmente elevati: ad esempio l'abitudine del fumo si instaura tipicamente durante l'adolescenza e la maggior parte dei fumatori ha fumato la prima sigaretta o ne era già dipendente quando ha compiuto 18 anni. Rispetto agli adulti, i giovani richiedono meno sigarette e meno tempo per instaurare una dipendenza da nicotina. L'ultimo studio HBSC (*Health Behavior in School-aged Children 2018*), incentrato sulla salute e il benessere degli adolescenti in Italia, ha rivelato che il tasso di giovani che ha sperimentato il fumo di sigaretta è preoccupante, in particolare tra i quindicenni¹²⁶. In questa fascia di età, il 18% degli adolescenti riferisce di aver fumato almeno una sigaretta negli ultimi 30 giorni e quasi 1 su 3 dichiara di aver provato a fumare. Nonostante le campagne educative sul fumo e alcuni piccoli ma incoraggianti segni di miglioramento nei comportamenti degli adolescenti che fumano sigarette, i risultati evidenziano tendenze preoccupanti perché il rapporto segnala che siamo ancora ben lontani dall'aver raggiunto gli obiettivi, anzi: già all'età di 11 anni, il 5% dei ragazzi e il 2% delle ragazze hanno provato a fumare una sigaretta e questa percentuale sale al 29% dei ragazzi e al 27% delle ragazze all'età di 15 anni. I tassi cumulativi di fumo di sigaretta sono simili nei ragazzi e nelle ragazze di tutte le età¹²⁷. Per quanto riguarda i rapporti con l'asma, sorprendentemente i risultati di diversi studi suggeriscono una bidirezionalità della relazione tra asma e fumo: da un lato vi è l'atteso, ovvero che il fumo aumenta il rischio di sviluppare asma e sintomi di asma ma dall'altro è stato osservato che paradossalmente l'asma favorisce lo sviluppo del comportamento del fumo. Infatti, anche se la diagnosi di asma sembra rendere gli adolescenti riluttanti a iniziare a fumare, una volta provato, sembrano passare più ve-

locemente ad abitudini di fumo più persistenti e regolari. Una simile associazione è stata riscontrata con la gravità dei sintomi: gli adolescenti che manifestavano più sintomi al basale avevano un rischio maggiore di diventare fumatori regolari ¹²⁷. Il paradosso potrebbe essere spiegato dagli effetti benefici a breve termine del fumo. Studi sperimentali su topi in cui l'asma è stata indotta prima dell'esposizione al fumo, hanno chiarito che il fumo di sigaretta esercita effetti antinfiammatori a breve termine sull'infiammazione allergica ¹²⁸⁻¹³⁰. L'azione antinfiammatoria a breve termine potrebbe essere riconducibile ad alcune componenti del fumo di sigaretta, come il monossido di carbonio, l'ossido nitrico e la nicotina ¹²⁹. Questi stessi risultati sono stati confermati anche nell'uomo ¹³¹. È stato peraltro ipotizzato anche che la stessa presenza di asma renda gli adolescenti più suscettibili a sviluppare dipendenza da nicotina, in analogia con la BPCO, in cui è stato osservato che la dipendenza dalla nicotina è maggiore tra i pazienti con BPCO rispetto ai fumatori sani ¹³¹. Sicuramente il fumo è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo dei sintomi dell'asma, per la perdita della funzione polmonare e le riacutizzazioni asmatiche ¹³²⁻¹³⁴. I meccanismi attraverso cui il fumo danneggia l'apparato respiratorio sono molteplici e ben noti, ma il danno di base è causato dal lento e progressivo aumento dell'infiammazione delle piccole vie aeree con abbondante richiamo di neutrofili e macrofagi, iperreattività delle vie aeree e in ultima analisi, ostruzione del flusso aereo ^{135,136}. Tutto questo rende i pazienti fumatori con asma resistenti alla terapia, con una ridotta risposta ai corticosteroidi inalatori ¹³⁷. L'effetto del fumo sui polmoni asmatici sembra anche aumentare lo sviluppo di caratteristiche tipiche della BPCO e c'è un crescente interesse su una sindrome da sovrapposizione asma-BPCO ¹³⁸. Il documento GINA sottolinea la critica importanza di identificare i fattori di rischio modificabili come il fumo e stimola quindi gli operatori sanitari a incoraggiare i fumatori, soprattutto adolescenti, a smettere di fumare, reiterando le richieste a ogni visita, anche ricorrendo a figure professionali specifiche tra le risorse disponibili ¹.

L'esercizio fisico

Il problema dell'esercizio fisico è già di per sé cruciale nell'asma, lo è nell'adolescenza e a maggior ragione lo è nell'adolescente asmatico. L'esercizio come fattore scatenante la difficoltà respiratoria è da tempo riconosciuto, con la prima descrizione fornita nel I secolo da Areteo di Cappadocia (81-138 d.C.), che scriveva: "Se dalla corsa, dagli esercizi ginnici o da qualsiasi altro lavoro, la respirazione diventa difficile, si chiama asma". Da sempre la dispnea o il respiro sibilante durante lo sforzo sono considerati una delle prime indicazioni cliniche di asma nei bambini e negli adolescenti e una caratteristica distintiva dell'asma non controllato negli adulti ¹³⁹. Per lungo tempo in passato si è quindi considerato l'esercizio fisico come un trigger di asma, ma poiché ora è anche chiaro che l'inattività fisica è già di per sé una vera e propria causa di malattia cronica, oggi la capacità di svolgere un regolare esercizio fisico e condurre uno stile di vita attivo è considerato un requisito fondamentale per il mantenimento della salute ¹⁴⁰. L'esercizio fisico regolare – non competitivo – modula le risposte infiammatorie e immunitarie ed è associato a un migliore

controllo dell'asma, della funzionalità polmonare e in generale a una migliore qualità della vita ¹⁴¹⁻¹⁴³. Nonostante questa consapevolezza anche gli studi più recenti testimoniano che le persone con asma tipicamente si impegnano in livelli inferiori di attività fisica rispetto ai coetanei sani ¹⁴¹. Il documento GINA proprio perché elabora e suggerisce strategie basate sull'evidenza per la gestione e la prevenzione dell'asma, sostiene con forza l'attività fisica regolare per le persone con asma ¹. Nonostante questa raccomandazione venga reiterata in ogni edizione anno dopo anno, non sono mai state aggiunte indicazioni precise e differenziate – per mancanza di consenso – per quanto riguarda la frequenza ottimale, l'intensità, il tempo e il tipo di attività da intraprendere in base ai sottotipi e alla gravità dell'asma. In effetti sarebbe difficile altrimenti perché l'asma è una condizione complessa ed eterogenea, per endotipi di malattia, sesso ed età di insorgenza e perciò risponde in modo diverso e mutevole alla terapia e alla stessa gestione ^{144,145}. In altre parole, come si tende ormai a personalizzare la terapia farmacologica, è necessario personalizzare anche i profili di esercizio e attività fisica nei soggetti con asma, considerando l'attività fisica alla stregua di farmaco in grado di promuovere uno sviluppo sano nell'adolescenza. I benefici per la salute derivanti dalla regolare attività fisica nell'adolescenza sono innumerevoli: l'ottimizzazione della forza e della flessibilità muscolare, il mantenimento del peso ideale, il raggiungimento del picco di massa ossea, lo sviluppo e il potenziamento della salute cardiovascolare, della consapevolezza neuromuscolare (propriocezione), il miglioramento cognitivo, del comportamento sociale e della salute mentale, dell'umore, del sonno, del rendimento scolastico, e globalmente il raggiungimento della condizione di benessere ¹⁴⁶.

In questa ottica sarebbe importante riuscire a stabilire quale è mediamente il livello di esercizio che ottiene questi risultati, senza scatenare una recidiva d'asma. L'interesse si è quindi focalizzato sullo studio della capacità funzionale e di esercizio, ovvero sulla capacità del sistema cardiorespiratorio e muscoloscheletrico rispettivamente di fornire e utilizzare ossigeno e anche solo nell'ultimo triennio sono comparsi numerosi studi osservazionali che li hanno valutati in bambini e adolescenti con asma ¹⁴⁷⁻¹⁵². Nel loro complesso, gli studi concordano nel confermare che il grado di limitazione del flusso aereo non sembra avere un impatto diretto sulla capacità di esercizio, mentre i bassi livelli di esercizio e di capacità funzionale, comune rilievo nelle persone con asma, sembrano essere invece correlati, almeno in parte, al controllo dell'asma, alla massa corporea (ovvero sovrappeso o obesità) e/o al decondizionamento fisico ¹⁵³⁻¹⁶⁵. Inoltre è stato osservato che l'allenamento aerobico di intensità moderata si accompagna a un significativo e importante aumento delle citochine ad attività antinfiammatoria (IL-1ra, IL-10) e antifibrotica (relaxina) e una contestuale e significativa riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie (IL-4, IL-6, IL-5) nel condensato espirato di adulti con asma intermittente e lieve, dimostrando così che l'esercizio aerobico di intensità moderata può effettivamente influire sui mediatori dell'infiammazione cronica e sul rimodellamento delle vie aeree ¹⁶⁶. L'OMS suggerisce attualmente che i bambini e gli adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni dovrebbero arrivare a completare almeno 60 minuti di attività fi-

sica da moderata a intensa (MVPA) in media al giorno, mentre gli adulti dovrebbero impegnarsi almeno per 150-300 minuti di MVPA (o 75-150 min di attività intensa) in media a settimana¹⁶⁷. L'esercizio fisico è quindi entrato prepotentemente tra le strategie aggiuntive utili alla gestione dell'asma e dovrebbe essere promosso non solo dai centri specialistici ma anche dai medici di comunità. È infatti fondamentale che famiglie, bambini e adolescenti con asma siano correttamente istruiti e ricevano analoghi messaggi di rassicurazione in merito al fatto che i benefici per la salute dovuti all'esercizio fisico superino i rischi – peraltro relativamente bassi – di attacchi asmatici da sforzo. E proprio in questa ottica e per raggiungere questi obiettivi è altrettanto importante che vengano sviluppate linee guida basate sull'evidenza per consentire a tecnici e operatori sanitari di fornire istruzioni e prescrizioni personalizzate non solo per i farmaci, ma anche per la promozione dell'attività fisica, cercando di conciliare esigenze e gusti legati all'età e al sesso con le necessità dettate dal fenotipo ed endotipo dell'asma. Solo così, attraverso messaggi univoci e autorevoli, si può aspirare a ottenere un cambiamento duraturo delle abitudini sull'attività fisica degli adolescenti asmatici.

In conclusione dunque è possibile vedere l'asma come risultante delle diverse possibili associazioni combinatorie tra tre componenti fondamentali che profilano il fenotipo clinico e le caratteristiche infiammatorie peculiari dell'asma dell'adolescente/giovane adulto: una componente patogenetica atopica (in gran parte geneticamente determinata), una componente di genere (con differenze anatomiche e ormonali) che diviene particolarmente rilevante a partire dall'inizio della pubertà e una componente ambientale/comportamentale in cui si riconoscono sia il cosiddetto esposoma, ovvero l'insieme di potenziali trigger di asma che sono almeno in parte modificabili (inquinamento ed esposizione allergenica) e i differenti stili di vita (esposizione al fumo e obesità). Tutto ciò contribuisce alla diversa differenziazione, funzionale e morfologica, delle vie aeree nell'arco della vita, che si verificano ma in modi diversi e con diverso timing nelle varie finestre di età critiche come l'adolescenza.

I comportamenti e lo sviluppo del SNC

Abbiamo già visto come ogni problema di salute divenga critico in adolescenza e come ogni messaggio e ogni intervento terapeutico si scontri con la difficoltà a rapportarsi con questi ragazzi in modo autorevole e colloquiale. La "criticità" dell'adolescenza è ben espressa dalle opinioni più famose elencate in Figura 5 che testimoniano come sia rimasta invariata a dispetto del mutare dei tempi e delle mode sociali. Come si è già accennato, l'adolescenza è caratterizzata da drammatici cambiamenti biologici, psicologici e comportamentali e da un importante neurosviluppo strutturale e funzionale che porta alla formazione e individuazione dell'identità, a maggiore indipendenza e responsabilità, maggiore rilevanza del sociale, interazioni tra pari e interessi romantici, e aumento del comportamento esplorativo¹⁶⁸. La potatura neurale, la mielinizzazione e la maturazione dei circuiti neurali continuano e sostanzial-

mente si concludono in adolescenza¹⁶⁹, sotto la regolazione dei sistemi glutamatergico e GABAergico, che sono regolatori chiave dell'equilibrio eccitazione-inibizione nel cervello^{170,171}. Tuttavia di fatto molto resta da chiarire sulla maturazione del cervello durante l'adolescenza, e dobbiamo limitarci a esaminare brevemente i cambiamenti ben documentati e per i quali c'è un ragionevole consenso.

1. Il volume totale del cervello raggiunge il picco nella prima/metà adolescenza e successivamente diminuisce. Si ritiene che questo declino sia il risultato della potatura neurale in corso, che alla fine riduce il volume della materia grigia. L'età media in cui il volume totale del cervello diminuisce avviene 4 anni più tardi nei maschi rispetto alle femmine. Il "punto di deviazione" della crescente differenza nel volume totale del cervello tra maschi e femmine è probabilmente il risultato del successivo declino del volume della materia grigia nei maschi e del continuo aumento dei volumi della materia bianca che è aumentata nei maschi rispetto alle femmine¹⁷².
2. Il volume totale della materia grigia raggiunge il picco nella prima adolescenza e successivamente diminuisce. L'assottigliamento della materia grigia corticale è più pronunciato nei maschi ed è riconducibile all'aumento esponenziale dei livelli di testosterone nei maschi, che mostra una correlazione positiva con l'assottigliamento corticale. Nelle femmine invece l'aumento esponenziale dell'estradiolo ha una correlazione inversa con l'assottigliamento corticale¹⁷³. Anche per quanto riguarda la maturazione della materia grigia ci sono differenze di genere delle strutture sottocorticali. I volumi dell'amigdala e del talamo sono più piccoli nelle femmine adolescenti e diminuiscono ulteriormente durante l'adolescenza solo nelle femmine, mentre i volumi della materia grigia dei gangli della base e dell'ipocampo sono più piccoli nei maschi e diminuiscono solo nei maschi. Si ritiene che queste differenze anatomiche possano avere rilevanza clinica nei disturbi della salute mentale "gender-related" che coinvolgono queste strutture, come ad esempio i disturbi della sfera affettiva (disturbi dell'umore, ansia in cui notoriamente è implicata l'amigdala-

<i>Vorrei che non esistesse quest'età tra i 16 e i 23 anni o che la gioventù dormisse per tutto quell'intervallo; perché non c'è niente in mezzo...</i>	<i>Adolescenza: la più delicata delle transizioni</i> Victor Hugo	<i>L'adolescenza è l'epoca in cui l'esperienza la si conquista a morsi</i> Jack London	<i>Come si potrà mai spiegare in termini di fisica e di chimica un fenomeno biologico così importante come il primo amore?</i> Albert Einstein
William Shakespeare			

Figura 5.

- la) che aumentano di frequenza nelle donne verso la tarda adolescenza e oltre ¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.
3. Il volume totale della materia bianca aumenta durante l'infanzia e continua ad aumentare durante l'adolescenza. L'aumento del volume della sostanza bianca durante l'adolescenza è maggiore nei maschi rispetto alle femmine. Si pensa che questo sia potenzialmente il risultato di cambiamenti correlati al testosterone negli assoni mielinizzati, che si verificano prevalentemente nei maschi ^{172,177}.
 4. La microstruttura della materia bianca mostra una crescente maturazione organizzativa durante l'adolescenza e una crescente densità di mielinizzazione ¹⁷².

Si organizzano così reti neurali di ordine superiore sempre più fitte soprattutto a livello frontale e la maturazione funzionale continua fino a o dopo la tarda adolescenza ¹⁷⁸. L'interessamento prevalentemente frontale può in parte spiegare le ampie variazioni di comportamento osservate in questa fascia di età. L'adolescenza è, quindi, una "finestra organizzativa" critica durante la quale il SNC si sviluppa in modo definitivo e i cambiamenti che si verificano in questa fase determineranno il comportamento per il resto della propria vita, anche se molti degli atteggiamenti propri di questa fase scompariranno con la maturità.

Gli adolescenti sono facilmente travolti da situazioni stressanti, e, non avendo ancora sviluppato un adeguato autocontrollo, dimostrano grande difficoltà a svolgere compiti che comportino l'inibizione di comportamenti impulsivi o a mantenere attenzione continua, giustificando ampiamente il luogo comune per cui "reagiscono prima e pensano dopo" ¹⁷⁹. Questo atteggiamento comporta una inconscia selezione verso quelle attività che offrono una ricompensa immediata, anche se rischiose, perché sembrano essere più attraenti e facilmente gratificanti rispetto a impegni che offrono ricompense a lungo termine ¹⁸⁰. Gli adolescenti tendono a sostenere le loro opinioni o azioni senza prestare attenzione o rimanendo indifferenti a ogni contro argomentazione anche logica degli adulti e dei genitori, la cosiddetta "sordità adolescenziale", ed è parte dell'egocentrismo che pur presente di tutte le fasi principali dello sviluppo cognitivo, si esaspera nell'adolescenza ¹⁸¹. Il substrato immaginario (ben sostenuto adesso e forse ipertrofizzato dai rapporti con i social) che lo sottende ha due scenari principali: la creazione di un pubblico immaginario, la cui attenzione è rivolta verso loro stessi; e la costruzione di una favola/storia personale basata solo sul proprio vissuto (sentimenti ed esperienze) percepito come unico, speciale, diverso da quelli di ogni altro individuo ¹⁸¹. Da qui i comportamenti tipici degli adolescenti, come l'essere eccessivamente preoccupati per i giudizi dei pari e l'indifferenza, la scarsa attenzione verso le opinioni e le esperienze di vita delle persone adulte, la tendenza a sviluppare un certo grado di paranoia, la predilezione per i comportamenti rischiosi e la sensazione di onnipotenza e invulnerabilità o al contrario di estrema fragilità ¹⁸¹. Nell'adolescente con asma, vanno considerati anche gli atteggiamenti derivanti dalla malattia cronica: ad esempio la depressione è molto più frequente tra i ragazzi con malattia cronica rispetto ai coetanei sani e questo vale a maggior ragione per l'asma in cui spesso sintomi ed esacerbazioni imprevedibili e regimi di cura quotidiani e complessi vengono vissuti come limitazioni

alle attività o come restrizioni e impedimenti alle relazioni sociali ¹⁸². Poiché la malattia cronica e la depressione contribuiscono in modo indipendente alle percentuali più alte di anni vissuti con disabilità, e sono associati a peggiori esiti clinici, gli adolescenti con malattia cronica e concomitante depressione sono doppiamente svantaggiati, e i sintomi depressivi possono esacerbare i problemi secondari alla malattia cronica e contribuire a peggiorare la qualità della vita ¹⁸³⁻¹⁸⁵. Il *Global Burden of Disease* (GBD), uno studio sull'asma in età pediatrica/adolescenziale, ha esaminato le schede di malattia per asma raccolte dal 1990 al 2019 in 204 paesi e ha calcolato che quasi un milione di ragazzi tra i 15 e 19 anni ha perso un anno di vita di completo benessere a causa delle disabilità complesse legate all'asma ¹⁸⁴. Nello specifico i sintomi depressivi sono prevalenti tra gli adolescenti con asma.

Tutta questa gran mole di dati supporta la necessità anche di strategie di assistenza sanitaria e psicologica agli adolescenti con malattie croniche come l'asma, anche per evitare che il disagio psicologico possa compromettere la capacità di attenzione, di memoria, di pianificazione, e un processo decisionale flessibile ¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. Conoscere i determinanti specifici del disagio psicologico nel soggetto asmatico è quindi fondamentale per avere risultati ottimali nel trattamento degli adolescenti. La Tabella II elenca le caratteristiche psicosociali del benessere modificabili e passibili di essere obiettivi specifici di intervento proposte da Sharrad ¹⁹⁰.

Una volta compresi i bisogni di ogni paziente si possono costruire programmi di trattamento personalizzato che li soddisfino attraverso un coinvolgimento attivo (sfruttando proprio il loro emergente desiderio di indipendenza), perché saranno i pazienti stessi che dovranno contribuire al monitoraggio e alla valutazione del proprio benessere. Migliore è la collaborazione con gli operatori sanitari migliore è la comprensione dell'asma, migliore è la compliance al trattamento. Per il clinico quindi una comunicazione efficace con il paziente e il mantenimento di una partnership produttiva sono risorse importanti. La comunicazione dovrebbe essere chiara e aperta, creare empatia e prevedere interviste motivazionali per condividere gli obiettivi terapeutici.

Purtroppo questi interventi sono ostacolati dal fatto che richiedono grandi risorse sia di tempo che di figure professionali dedicate, per cui si è pensato di ricorrere a piani d'azione a livello sociale e scolastico o comunque collettivo.

Respirare oltre i limiti: il piano di cure per l'adolescente con asma

Man mano che gli adolescenti passano da un'assistenza incentrata sul bambino a un'assistenza orientata agli adulti, il coordinamento e la pianificazione dei percorsi terapeutici deve tenere conto dei fattori che influenzano il controllo dell'asma nella prima, media e tarda adolescenza e cercare di intervenire quanto più è possibile in sintonia con gli operatori sanitari, la comunità e le scuole. Abbiamo esaminato tutta una serie di aspetti che caratterizzano l'adolescenza, ora dobbiamo utilizzare le informazioni per una più corretta gestione dell'asma. La terapia, i farmaci, la modulazione in step up o step down,

Tabella II. Domini e componenti biopsicosociali della salute e del benessere modificabili e vulnerabilità legate all'asma (adattato da Sharrad et al., 2022)¹⁹⁰. *Biopsychosocial domains and components of modifiable health and well-being and asthma-related vulnerabilities (adapted from Sharrad et al., 2022)*¹⁹⁰.

DOMINIO	COMPONENTI	VULNERABILITÀ CORRELATE ALL'ASMA
Salute ambientale	Fisica Sociale Economico-culturale	Allergeni e Irritanti Disagio genitoriale Costi diretti del trattamento; costi indiretti finanziari dell'asma
Sviluppo competenze	Identità sana Regolazione emotiva e comportamentale Abilità interpersonali, Capacità di risoluzione dei problemi	Effetto della malattia sulla formazione dell'identità Regolazione comportamentale Problemi con la gestione dell'asma Conflitto genitore-figlio legati ai farmaci Problemi di responsabilità per farmaco
Senso di appartenenza	Sentirsi connessi con la comunità	Isolamento sociale dovuto ad asma-isolamento sociale percepito e isolamento fisico
Salute comportamentale	Sonno Nutrizione Esercizio	Aumento della probabilità di sonno scarso Bassa qualità di alimentazione Attività fisica associata all'insorgenza di asma e aumento sintomi di asma
Coping	Strategie sane e malsane	Più probabilità di utilizzo di strategie di coping malsano – alcol, fumo, suicidio Coping malsano esacerba i sintomi
Resilienza	Senso di innata resilienza	
Trattamento della malattia	Precoci ed efficaci trattamenti per l'asma e i problemi psicologici	Sotto-diagnosi dell'asma Aderenza al trattamento

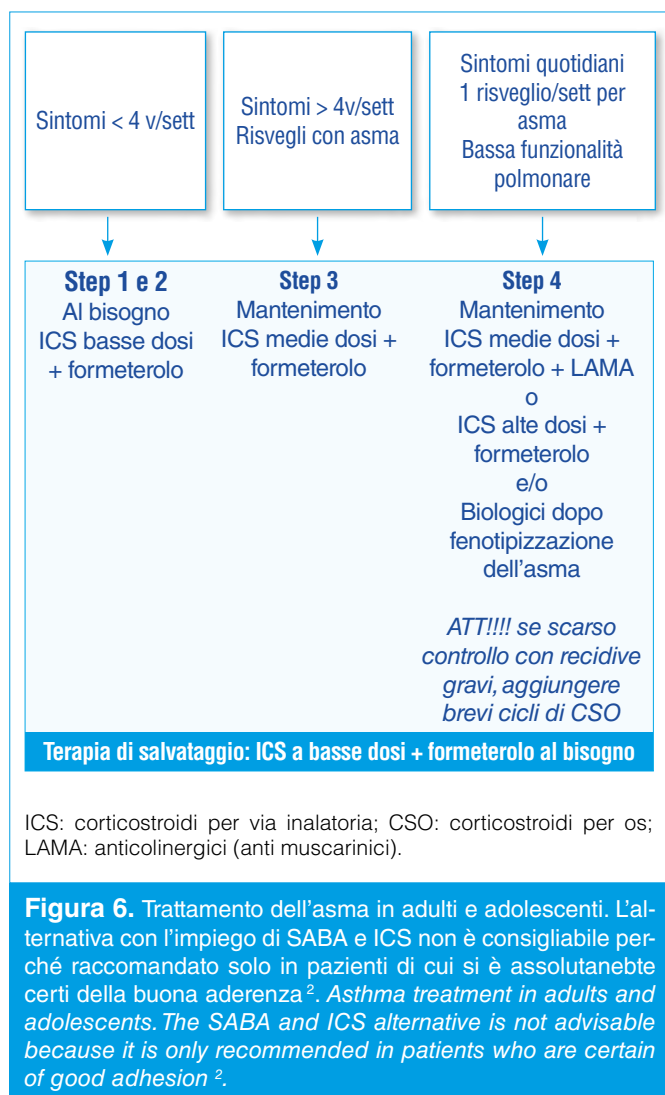
i dosaggi e le possibili opzioni non variano rispetto alla terapia dell'adulto e nelle linee guida GINA ci si riferisce alla terapia per adolescenti/adulti, il cui schema base è riportato in Figura 6.

Il vero problema a questa età è il riconoscimento dell'asma e del controllo dell'asma, la percezione della gravità e l'aderenza alla terapia, il tutto complicato dalle difficoltà del medico ad avere un rapporto sereno e aperto ma anche autorevole con i giovani adolescenti. Dunque che fare? Il problema è stato ben affrontato da Kaplan che ha proposto una serie di punti fermi per gestire l'approccio all'adolescente¹⁹¹.

1. Coinvolgere e ascoltare attraverso un approccio interattivo: nella visita ambulatoriale il medico dovrebbe utilizzare un repertorio di competenze nel tentativo di ottimizzare la propria comunicazione e fornire elementi di incoraggiamento al paziente; ogni incontro dovrebbe comportare significativi upgrade di conoscenze e di percezione sia della malattia che dell'assistenza da parte del paziente. Sappiamo bene che queste teorie si scontrano con due constatazioni: da un canto il medico non è preparato all'uso di tecniche o abilità comunicative, e in secondo luogo, all'interno delle strutture sanitarie – per lo meno pubbliche –, i medici hanno a disposizione un tempo molto limitato anche solo per la valutazione clinica e l'aspetto comunicativo/educativo è del tutto trascurato. Per quanto riguarda la formazione del medico al colloquio, Clark et al. hanno steso una lista delle dieci componenti che ritengono fondamentali per avere un colloquio produttivo ed efficace¹⁹²: 1) mostrare attenzione non verbale; 2) mostrare segni non verbali di incoraggiamento; 3) elogiare verbalmente gli atteggiamenti corretti; 4) mantenere una conversazione interattiva; 5) indagare ansie e preoccupazioni; 6) fornire informazioni spe-

cifiche e rassicuranti; 7) adattare il programma terapeutico (farmaci, posologia, timing) alla routine della famiglia; 8) raggiungere un accordo su un obiettivo a breve termine; 9) prevedere un appuntamento per rivedere il piano terapeutico a lungo termine; 10) aiutare il paziente a utilizzare i criteri codificati (e a percepire i segnali di malattia) per prendere decisioni in merito alla gestione dell'asma. Peraltro gli autori segnalano che i medici che hanno partecipato alla formazione continua volta a migliorare la loro capacità di comunicazione non trascorrevano più tempo con i loro pazienti rispetto ai medici non formati ma avevano incontrato più soddisfazione tra i pazienti ottimizzando i risultati. A lungo termine l'intervento si è tradotto anche in un più appropriato comportamento medico da un canto e un migliore uso dell'assistenza sanitaria da parte dei pazienti¹⁹³.

2. Esplorare obiettivi, paure e barriere poste dal paziente: in altre parole conoscere le paure e i pregiudizi di quell'adolescente, valutare le sue convinzioni per identificare con lui – o con la famiglia – gli obiettivi a breve e lungo termine e iniziare quindi una preparazione del paziente che aumenti la sua percezione della malattia e lo porti a un certo grado di autonomia gestionale consapevole dell'asma. Il coinvolgimento dei membri della famiglia è auspicabile perché potrebbero essere fondamentali nel sostegno e nella sorveglianza discreta del paziente. Non è in effetti raro che vi siano discrepanze anche notevoli tra la gravità percepita dei sintomi e la valutazione clinica, sia come sovrastima che come sottostima. Ad esempio, quando vengono riportati sintomi "gravi" da un adolescente, ma le valutazioni obiettive per la diagnosi di asma e la risposta al trattamento non sono coerenti, dovrebbero essere inquadrati come manifestazioni psicosomatiche negli ado-



lescenti¹⁹⁴. In questi casi è utile indagare con il ragazzo – meglio anche con la famiglia – se “percepisce”, “sospetta” che la malattia cronica gli crei problemi nell'integrazione psicosociale e, se sì, deve essere esplicitato che questa difficoltà li porta a dare una errata valutazione dei sintomi. Alternativamente va sondato se in famiglia c'è una eccessiva attenzione ai sintomi o eccessiva ansia e ingiustificato stress per la sola condizione di asma. In un recente rapporto del *Control'Asma project*, uno studio italiano sul controllo dell'asma nei bambini/adolescenti promosso dalla Società di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP), è emerso che quasi il 50% dei bambini e degli adolescenti percepisce come gravi i sintomi di asma, percentuali molto inferiori rispetto a quelle riportate dal progetto mondiale GINA⁴. Ma è altrettanto se non più frequente che l'adolescente sottostimi la gravità dei suoi sintomi di asma. Alcuni adolescenti calibrano inconsapevolmente o meno la propria attività in base ai sintomi (coping), altri ci convivono

o usano farmaci al bisogno senza un programma preciso oppure più semplicemente li ignorano¹⁹⁴. Questo colloquio dovrebbe essere sereno e tranquillo, soprattutto mai giudicante, ponendo domande aperte o chiarimenti specifici in modo neutro ed empatico.

3. Garantire riservatezza e privacy. La comunicazione con il paziente e il mantenimento di una partnership produttiva sono fondamentali se si vuole raggiungere l'obiettivo e sta al medico decidere se può condurre un colloquio chiaro e aperto medico-paziente-famiglia o se è preferibile escludere i familiari per instaurare un'atmosfera più empatica e confidenziale che porti – questo rimane l'obiettivo cardine – al raggiungimento di obiettivi decisionali/terapeutici condivisi. La riservatezza – l'obbligo di un operatore sanitario di non divulgare a nessuno le informazioni ottenute nell'ambito di un rapporto confidenziale senza il permesso del paziente – è uno dei più antichi principi etici in ambito sanitario¹⁹⁵. Tuttavia, la riservatezza nell'assistenza sanitaria agli adolescenti non è sempre rispettata dai medici ed è ancora argomento controverso, anche se uno studio datato (1982) ma che ha fatto scuola ha ampiamente dimostrato che la maggior parte degli adolescenti raggiunge la fase operativa dello sviluppo cognitivo entro la metà dell'adolescenza, concludendo che la capacità decisionale degli adolescenti è molto simile a quella degli adulti¹⁹⁶. Tuttavia, dati più recenti di studi di psicologia e neuroscienze suggeriscono che le competenze sociali ed emotive degli adolescenti (come il controllo degli impulsi e la capacità di valutare le conseguenze a lungo termine) si stanno ancora sviluppando e che quindi la capacità di giudizio non è ancora matura, rendendo gli adolescenti suscettibili a comportamenti a rischio¹⁹⁷. Su questa base, alcuni sostengono che l'immaturità degli adolescenti impedisca loro di prendere decisioni sanitarie adeguate e che l'autorità decisionale dovrebbe essere ricondotta ai genitori, oltre che accettare o meno la riservatezza nelle questioni sanitarie degli adolescenti dovrebbe dipendere dalla valutazione dei medici della maturità adolescenziale^{197,198}. Tutto ciò comunque si scontra con i dati di realtà: tutti siamo consapevoli che gli adolescenti rinuncerebbero all'assistenza sanitaria quando la riservatezza non fosse garantita, il che implica che la riservatezza è un fattore chiave per avere fiducia e collaborazione per realizzare piani sanitari.

4. Normalizzare e integrare il trattamento nella routine di vita, riducendone al minimo l'impatto sui compiti evolutivi dell'adolescenza e sulla qualità della vita. Nella vita personale e sociale dei giovani l'asma ha gravi implicazioni e anche se ovviamente non è l'asma in sé a plasmare la personalità di un adolescente, lo stigma sociale può però influenzarne lo sviluppo¹⁹⁹. La paura del giudizio sociale legata all'uso degli inalatori in pubblico ad esempio può comportare di ridurre o addirittura evitare l'assunzione dei farmaci, con grave rischio di riacutizzazioni. Uno studio qualitativo condotto da Cole et al. ha riportato un'alta prevalenza di stigma tra gli adolescenti e i giovani adulti; gli intervistati hanno confessato la frustrazione per essere stati “esclusi dalle attività di squadra, dal calcio e cose del genere” e l'aspirazione a “essere solo come gli altri

e non doversi fermare e mettersi quel coso in bocca”²⁰⁰. Alcuni pazienti consideravano l'asma un'esperienza imbarazzante e consideravano gli inalatori come qualcosa da “nascondere in una borsa”. Le restrizioni della vita quotidiana incontrate dai giovani adulti includevano inoltre difficoltà nel ballare, imbarazzo nell'uso di un broncodilatatore durante i rapporti sessuali, incapacità di stare da amici se dimenticavano di portare con sé il broncodilatatore ed evitare di indossare abiti attillati e alla moda che potrebbero limitare il respiro²⁰⁰. Tutti questi problemi possono essere superati nella misura in cui il paziente abbia la certezza che seguendo un buon piano d'azione e la terapia prescritta potrà veder migliorare la propria asma. L'obiettivo può essere raggiunto innanzitutto con l'identificazione precisa del tipo di asma e dei fattori scatenanti – che permetterà di applicare la terapia più idonea, anche nei casi più difficili – e a seguire l'educazione alla malattia, e all'autogestione basata su linee guida e piani terapeutici possibilmente scritti, eventualmente con monitoraggio medico continuo (ora possibile con i presidi della telemedicina e con le app su dispositivi mobili) con appuntamenti periodici di revisione e rivalutazione globale^{201,202}.

5. Educare all'uso dei farmaci, tecnica di inalazione, effetti collaterali e spiegare la necessità di un piano di gestione dell'asma con un processo decisionale condiviso.

Da tempo ormai siamo consapevoli che molti pazienti con asma usano gli inalatori in modo errato, il che può portare a un controllo dell'asma non ottimale e un aumento del rischio di esacerbazioni per cui in tutte le linee guida è precisato che deve essere ben spiegato e verificato che il paziente abbia ben compreso. Roche et al. hanno condotto una revisione sistematica degli studi più recenti sia in *real life* che *cross sectional* e prospettica sulle tecniche inalatorie, i possibili errori e il loro impatto sull'asma²⁰³. Nella maggioranza dei casi erano stati impiegati Accuhaler/Diskus e Turbuhaler, due degli inalatori di polvere secca più comunemente usati in tutto il mondo. Nonostante l'applicazione delle linee guida, è emerso che più del 50% dei pazienti adolescenti/adulti compie abitualmente almeno un errore o legato alla cattiva manutenzione del dispositivo o a errori nel posizionamento in bocca e nella respirazione: tutti fattori che possono interferire e abbassare sensibilmente la dose di farmaco realmente attiva. In analisi multivariata gli errori nella tecnica di inalazione si associano a un peggior decorso di asma, non controllato con aumento del numero delle recidive. Le conclusioni sono ovvie ed enfatizzano la necessità di programmi di training sull'uso corretto degli inalatori come parte integrante del raggiungimento di risultati ottimali nel management dell'asma²⁰³. Questi programmi potrebbero ridurre fino al 12% i costi globali della terapia inalatoria nell'asma²⁰⁴. Per migliorare la tecnica respiratoria si possono anche integrare nel piano terapeutico interventi complementari non farmacologici, ampiamente utilizzati in tutto il mondo. Due recenti revisioni Cochrane hanno rivisto il problema evidenziando che gli esercizi di respirazione sono ampiamente utilizzati in tutto il mondo sia in età pediatrica che in età adulta come terapia non farmacologica per il trattamento delle persone con asma a

tutte le età^{205,206}. Gli esercizi di respirazione mirano a controllare i sintomi dell'asma e mirano a riassetare il modello respiratorio (metodo Papworth, la tecnica di respirazione Buteyko, la respirazione yogica, la respirazione diaframmatica profonda, ecc). L'allenamento della respirazione si focalizza sul volume corrente e coinvolge il rilassamento, la modifica del pattern respiratorio, la respirazione nasale, il trattenimento del respiro, l'espansione della gabbia toracica inferiore e la respirazione addominale in esercizi quotidiani, ripetibili a casa, una volta appresa la tecnica specifica^{207,209}. Anche intuitivamente è comprensibile come un buon controllo della respirazione possa solo essere benefico sulla salute polmonare, in analogia con quanto si vorrebbe ottenere con l'esercizio sportivo, il nuoto in particolare, che richiede un ottimo coordinamento respiratorio, e gli esercizi di respirazione, come gli esercizi respiratori sono ora consigliati come trattamento aggiuntivo nell'asma da lieve a moderato nelle linee guida GINA e della *British Thoracic Society* e in molte linee guida intercollegate^{2,210}. Non sono solo gli errori nella conduzione della terapia inalatoria a compromettere l'efficacia della gestione dell'asma ma come sappiamo essere vero soprattutto in età adolescenziale è molto critica anche l'aderenza alla terapia. La maggior parte dei giovani ammette di non aver sempre rispettato i regimi di cura per dimenticanza, convinzione che il farmaco sia inefficace, negazione di essere asmatici, difficoltà nell'uso di inalatori, disagio e paura degli effetti collaterali, imbarazzo e pigrizia²⁰⁷. Sebbene i corticosteroidi per via inalatoria abbiano minimi effetti avversi sistemici, i pazienti esitano a usarli per lungo tempo per timore degli effetti avversi (in particolare l'aumento di peso!), la cosiddetta “corticofobia”. Informazioni fraintese, mal espresse, ingigantite sui social media o ritrovate su fonti o siti internet non scientifici possono rinforzare queste paure che “estendono e generalizzano” i pericoli reali legati all'uso degli steroidi per via sistemica agli steroidi per uso inalatorio o topico, in cui sappiamo bene che gli effetti collaterali sistemici sono – se non virtualmente nulli – certamente minimi. L'aderenza al trattamento deve quindi essere coltivata, mettendo in guardia i pazienti sulle cattive e false informazioni, indirizzandoli a consultare i siti scientificamente validi e fornendo in prima istanza tutte le informazioni corrette in modo limpido e trasparente ponendo enfasi sulla lunga e roduta esperienza che ci permette con sicurezza di affermare che in questo modo il decorso dell'asma, e quindi la qualità della vita, sono nettamente migliori^{211,212}.

6. Considerare: esercizio, obesità, menarca e sintomi associati al ciclo mestruale e sonno.

Abbiamo già ampiamente trattato l'importanza dell'esercizio fisico e del test da sforzo cardiopolmonare non solo per chiarire la diagnosi e calibrare la terapia, ma anche per decidere tipo, intensità e frequenza di attività sportiva da pianificare. Va tenuto presente che attività fisica, asma, obesità e influenze ormonali sono intimamente connesse con influenze reciproche e non è modificabile una sola componente senza coinvolgere tutte le altre. Quando l'obesità non dipende da una specifica patologia, va intercettata per tempo in modo da poterla far rientrare e prevenirne le recidive adot-

tando stili di vita sani, ovvero una corretta ed equilibrata alimentazione e un'adeguata attività fisica; in questi casi l'asma non deve essere un fattore limitante a patto che sia stato impostato un adeguato piano di cura. Con un buon controllo dell'asma si possono evitare anche le recidive di asma nelle adolescenti femmine in fase preovulatoria o peri-mestruale; va previsto allora un diario dei sintomi per comprendere la ciclicità di scatenamento delle esacerbazioni e, se non si riescono a controllare, sarà opportuno monitorare i livelli ormonali e ricorrere a una consulenza specialistica.

Un approfondimento a parte meritano i disturbi del sonno. Le indagini condotte sulle pratiche di igiene del sonno in campioni di adolescenti indicano che il 72% degli adolescenti usa i telefoni cellulari mentre cerca di addormentarsi, il 62% consuma caffeina durante la settimana, il 53% dorme anche nel pomeriggio durante la settimana e il 28% mostra una variabilità significativa nella durata del sonno tra la settimana e il fine settimana, tutti fattori che possono avere un impatto negativo sulla qualità del sonno ^{213,214}.

I dati di letteratura dimostrano anche una influenza reciproca tra disturbi del sonno e controllo dell'asma: il sonno disturbato peggiora gli outcome del management dell'asma e l'asma non controllato contribuisce a una cattiva qualità del sonno generando un circolo vizioso ²¹³. Stimolare la descrizione delle esperienze legate al sonno degli adolescenti con l'asma e dei loro familiari, permette agli operatori sanitari una comprensione più approfondita delle prospettive e delle problematiche del paziente adolescente nell'affrontare la real life. I medici dovrebbero sempre indagare se ci sono disturbi del sonno e di che tipo, se ci sono difficoltà ad addormentarsi o frequenti risvegli, se l'ambiente è idoneo o vi è presenza di distrazioni (uso di device elettronici) o di fattori scatenanti notturni (allergeni ambientali, stress) o costituzionali (fattori ormonali, obesità, sinusite), e valutare la presenza di segni di affaticamento (sonnolenza diurna, calo dell'attenzione, della capacità di concentrazione e del rendimento scolastico) che possono rafforzare il circolo vizioso tra asma-disturbi del sonno ²¹⁴. Dal momento che il sonno è un'abitudine modificabile, le pratiche di igiene del sonno devono essere quindi condivise e recepite dai giovani con asma che vanno indirizzati a impegnarsi in attività rilassanti prima di coricarsi, non guardare la TV o computer a letto, alzarsi e andare a letto sempre agli stessi orari nei giorni feriali e nei fine settimana, trovare strategie per evitare di rivivere emozioni intense o accadimenti del giorno precedente prima di coricarsi.

- 7. Valutare l'impatto sulla scuola/istruzione e fattori sociali.** Uno studente sano è uno studente pronto a imparare. Le scuole "asma friendly" sono quelle che si sforzano nel creare ambienti di apprendimento sicuri e di supporto per gli studenti con asma. Hanno politiche e procedure che consentono agli studenti di gestire con successo la loro patologia coinvolgendo l'intera comunità scolastica, dagli amministratori scolastici agli insegnanti e personale, nonché studenti e genitori. Diverse revisioni della letteratura dimostrano che la terapia dell'asma, quando supervisionata a scuola con un programma educativo completo e

interattivo, migliora gli outcome nei ragazzi con asma persistente ^{215,216}. I CDC hanno identificato sei strategie per affrontare l'asma all'interno di un programma coordinato di salute scolastica ²¹⁷:

- istituire sistemi di gestione e supporto per le scuole;
- fornire adeguati servizi sanitari e di salute mentale per gli studenti con asma;
- fornire programmi di educazione e sensibilizzazione sull'asma per studenti e personale scolastico;
- fornire un ambiente scolastico sano e sicuro per ridurre i fattori scatenanti dell'asma;
- fornire educazione fisica e opportunità di attività sicure e divertenti per gli studenti con asma;
- coordinare gli sforzi della scuola, della famiglia e della comunità per gestire meglio i sintomi dell'asma e ridurre le assenze scolastiche tra gli studenti affetti da questa patologia.

Come abbiamo già visto, gli adolescenti hanno spesso difficoltà ad adattarsi alle necessità imposte dalla malattia per la paura di sentirsi diversi e l'ansia sociale è la maggior responsabile della scarsa compliance ai regimi di trattamento. A questi problemi psicologici si possono sommare i determinanti sociali della salute (SDoH), definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come i "fattori non medici che influenzano i risultati sanitari", ovvero le "condizioni in cui le persone nascono, crescono, lavorano, vivono e invecchiano, e in senso più ampio di forze e sistemi che modellano le condizioni della vita quotidiana". Una forte evidenza supporta il ruolo chiave dei determinanti sociali che generano stratificazione e disuguaglianza, nello sviluppo e nella progressione dell'asma ^{218,219}. I piani di intervento possibili tuttavia, sono veramente difficili da disegnare e sviluppare.

- 8. Valutare se il paziente fuma o assume droghe.** Valutare il comportamento del fumo, incluso il fumo passivo, e le sigarette elettroniche e indagare l'uso di sostanze d'abuso è fondamentale, ma è anche molto delicato, perché si presta quanto mai a risposte elusive o false per cui deve essere affrontato con molta delicatezza ma anche determinazione. Le tecniche per smettere di fumare che impiegano interviste motivazionali e tecniche cognitivo-comportamentali sono potenzialmente utili se adattate al livello di comprensione di un adolescente. Le 5A (*Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange*) e 5R (*Relevance, Risk, Rewards, Roadblocks, Repetition*) della consulenza sono efficaci punti di riferimento per la gestione iniziale della dipendenza da sostanze negli adolescenti, ma i problemi relazionali sono tali da richiedere per lo più l'intervento di figure specialistiche di riferimento (Tab. III).
- 9. Valutare il rischio di esacerbazione.** L'asma scarsamente controllato è associato a limitazioni funzionali delle alte e delle basse vie respiratorie, ridotta resistenza e peggiorare qualità della vita con sensibile incremento di rischio di esacerbazioni in un circolo vizioso: le esacerbazioni sono un indicatore del rischio di peggioramento clinico, che a sua volta aumenta il rischio di esacerbazioni. In un recente Rostrum pubblicato sul *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Szeller propone una serie di interventi già in infanzia utili a ridurre le esacerbazioni per prevenire le

Tabella III. Le 5 A e le 5 R fondamentali per una buona comunicazione. *The 5 A and 5 R are fundamental for good communication.*

A	
ASK	Informarsi e cercare di identificare i dipendenti dal tabacco
ADVISE	Discutere i problemi di salute incoraggiando a smettere
ASSESS	Testare la disponibilità a tentare di smettere
ASSIST	Aiutare il paziente a organizzarsi un piano operativo per smettere di fumare
ARRANGE	Organizzare un sistema di affiancamento -controllo e rinforzo- per il follow up
R	
RELEVANCE	Perché lo smettere è importante per se stessi
RISK	Conseguenze negative del fumo/droga
REWARDS	Benefici del liberarsi della dipendenza (fumo, droghe)
ROADBLOCKS	Identificare gli ostacoli che si oppongono allo smettere
REPETITION	Ripetere tutti questi concetti ad ogni incontro

conseguenze a lungo termine dell'asma, trasformando il circolo vizioso in circolo virtuoso in grado di portare infine a modificare la storia naturale stessa dell'asma (controllo)²²¹. Raccomanda di:

- valutare la funzione polmonare nel tempo attraverso la creazione di *lung trajectories* per individuare il rischio di ridotta crescita polmonare o declino funzionale;
- applicare il *Composite Asthma Severity Index* (CASI), uno strumento multidimensionale validato per determinare la gravità dell'asma utilizzando 5 domini: 1) sintomi diurni e uso di salbutamolo; 2) sintomi notturni e uso di salbutamolo; 3) trattamento di controllo; 4) funzione polmonare; 5) esacerbazioni;
- confermare questa valutazione valutando tutti i biomarker del paziente;
- applicare anche il *Seasonal Asthma Exacerbation Prediction Index* (SAEPI), che valuta 8 variabili: 1) età; 2) predisposizione atopica (IgE totali e positività al test cutaneo allergenico); 3) percentuale di eosinofili nel sangue; 4) esacerbazioni nella stagione precedente; 5) stadio ICS; 6) FEV1/capacità vitale forzata (FVC) e FENO; 7) monitoraggio dell'aderenza; 8) revisione periodica del piano di gestione clinica.

10. Garantire un'adeguata transizione verso l'assistenza dell'adulto. L'interesse per la transizione del paziente cronico dai centri pediatrici a quelli per l'adulto è stato affrontato per moltissime patologie croniche e molte linee guida segnano il percorso da seguire. Per quanto riguarda il giovane con asma, i problemi, per molti versi analoghi, sono stati acuiti dal fatto che in molte realtà (e questo vale in particolare per il nostro paese) i centri e le competenze allergologiche in età adulta sono scarse e faticano a garantire un'assistenza adeguata in età adulta, men che meno a dedicare risorse di tempo e persone al momento della transizione che richiede, come è intuibile, una pari disponibilità tra allergologo pediatrico e allergologo dell'adulto.

Questi problemi sono adombrati da specifiche linee guida dell'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) che riprendono punto per punto quanto finora elencato per una buona comunicazione con l'adolescente con l'unica variante che dovrebbe essere preparata dai pediatri e affrontata inizialmente insieme ai medici dell'adulto (specialisti

e medici di medicina generale)²²⁰. Laddove non vi fosse la disponibilità, è auspicabile uno scambio continuo tra i medici dell'adulto e i pediatri almeno all'inizio per assicurarsi che i giovani adulti siano a proprio agio con la transizione. Qualche difformità nelle opinioni è su quando dovrebbe avvenire la transizione. Per l'EAACI dovrebbe iniziare presto, almeno la preparazione, iniziando a 11 anni e completandosi a 13 anni, mentre le linee guida spagnole (START) non arrivano a identificare un'età per la totale mancanza di consensi sull'età ideale, che viene lasciata quindi alle decisioni dei singoli operatori. La durata del processo di transizione dovrebbe essere modulata caso per caso, ma mediamente è stata giudicata ottimale almeno a partire da 4-6 mesi o più.

In conclusione, la gestione dell'asma durante l'adolescenza va ben oltre le prescrizioni e gli inalatori. Implica il riconoscimento dei bisogni olistici dei giovani individui mentre navigano in questa fase di trasformazione della vita. Attraverso un'istruzione su misura, sforzi collaborativi e una guida empatica, gli operatori sanitari possono consentire agli adolescenti non solo di gestire l'asma, ma anche di affrontare con fiducia – e benessere – l'età adulta e di ridurre la loro probabilità di sviluppare patologie polmonari croniche irreversibili come la BPCO.

Bibliografia

- 1 Martinez FD. Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2016;375:871-878. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1603287>
- 2 Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. Available from: www.ginasthma.org
- 3 Castagnoli R, Brambilla I, Giudice MMD, et al. Applying the new guidelines to asthma management in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2023;23:132-136. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000892>
- 4 Tosca MA, Schiavetti I, Duse M, et al.; Asthma Committee of the SI-AIP. A Survey on the Management of Children with Asthma in Primary Care Setting in Italy. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2021;34:39-42. <https://doi.org/10.1089/ped.2021.0031>
- 5 Andrenacci B, Ferrante G, Roberto G, et al. Challenges in uncontrolled asthma in pediatrics: important considerations for the clinician. *Expert Rev Clin Immunol* 2022;18:807-821. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2093187>
- 6 Ciprandi G, Licari A, Castagnoli R, et al. Asthma control in adolescents: the importance of assessing adherence. *Acta Biomed* 2022;93:e2022264. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i4.12448>
- 7 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-1343 <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>

- 8 Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6077.1645>
- 9 McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842-1852. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513737>
- 10 Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-138 <https://doi.org/10.1056/NEJM199501193320301>
- 11 Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:272-277. <https://doi.org/10.1513/pats.200808-092RM>
- 12 Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, et al. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008;372:1058-1064. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61447-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61447-6)
- 13 Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1535-1546. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.018>
- 14 Koefoed HJL, Zwitterloot AM, Vonk JM, et al. Asthma, bronchial hyper-responsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: A systematic literature review. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:1238-1254. <https://doi.org/10.1111/pai.13516>
- 15 Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-1422. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022363>
- 16 van der Wiel E, ten Hacken NHT, Postma DS, et al. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:646-657 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1567>
- 17 Zicari AM, De Castro G, Leonardi L, et al. Update on rhinitis and rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(Suppl 24):32-33. <https://doi.org/10.1111/pai.13164>
- 18 Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.669>
- 19 Kynnyk JA, Mastrorade JG, McCallister JW. Asthma, the sex difference. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:6-11. <https://doi.org/10.1097/mcp.0b013e3283410038>
- 20 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001--2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:547-552.
- 21 Moorman JE, Zahran H, Truman BI, et al. Current asthma prevalence - United States, 2006-2008. *MMWR Suppl* 2011;(60 Suppl):84-86.
- 22 Chen Y, Stewart P, Johansen H, et al. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *J Clin Epidemiol* 2003;56:180-187. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00593-0](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00593-0)
- 23 Skobeloff EM, Spivey WH, St Clair SS, et al. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA* 1992;268:343734-40. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490240045034>
- 24 Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1183-1188. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.4.7551368>
- 25 Fu L, Freishtat RJ, Gordish-Dressman H, et al. Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:939-944. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201402-084OC>
- 26 Castro-Rodriguez JA. A new childhood asthma phenotype: Obese with early menarche. *Paediatr Respir Rev* 2016;18:85-89. <https://doi.org/10.1016/j.prpv.2015.10.006>
- 27 Juniper EF, Kline PA, Roberts RS, et al. Airway responsiveness to methacholine during the natural menstrual cycle and the effect of oral contraceptives. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1039-1042. <https://doi.org/10.1164/arrd.1987.135.5.1039>
- 28 Agarwal AK, Shah A. Menstrual-linked asthma. *J Asthma* 1997;34:539-545. <https://doi.org/10.3109/02770909709055398>
- 29 Pauli BD, Reid RL, Munt PW, et al. Influence of the menstrual cycle on airway function in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:358-362. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/140.2.358>
- 30 Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ats clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (Feno) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-615. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>
- 31 Oguzulgen IK, Turkas H, Erbas D. Airway inflammation in premenstrual asthma. *J Asthma* 2002;39:517-522. <https://doi.org/10.1081/jas-120004921>
- 32 Macsali F, Real FG, Omenaas ER, et al. Oral contraception, body mass index, and asthma: a cross-sectional nordic-baltic population survey. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:391-397. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.041>
- 33 Jenkins MA, Dharmage SC, Flander LB, et al. Parity and decreased use of oral contraceptives as predictors of asthma in young women. *Clin Exp Allergy* 2006;36:609-613. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02475.x>
- 34 Erkocoglu M, Kaya A, Azkur D, et al. The effect of oral contraceptives on current wheezing in young women. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:169-175. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.003>
- 35 Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1001-1007. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.004>
- 36 Dratva J, Schindler C, Curjuric I, et al. Perimenstrual increase in bronchial hyperreactivity in premenopausal women: results from the population-based sapaldia 2 cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:823-829. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.938>
- 37 Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:19. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0686-1>
- 38 Senna G, Latorre M, Bugiani M, et al.; SANI Network. Sex differences in severe asthma: results from Severe Asthma Network in Italy-SANI. *Allergy Asthma Immunol Res* 2021;13:219-228. <https://doi.org/10.4168/aair.2021.13.2.219>
- 39 Bhallamudi S, Connell J, Pabelick CM, et al. Estrogen receptors differentially regulate intracellular calcium handling in human nonasthmatic and asthmatic airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020;318:L112-L124. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00206.2019>
- 40 Cephus JY, Stier MT, Fuseini H, et al. Testosterone attenuates group 2 innate lymphoid cell-mediated airway inflammation. *Cell Reports* 2017;21:2487-2499. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.110>
- 41 Fuseini H, Yung JA, Cephus JY, et al. Testosterone decreases house dust mite-induced type 2 and IL-17A-mediated airway inflammation. *J Immunol* 2018;201:1843-1854. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800293>
- 42 Cephus JY, Stier MT, Fuseini H, et al. Testosterone attenuates group 2 innate lymphoid cell-mediated airway inflammation. *Cell Reports* 2017;21:2487-2499.
- 43 Kadel S, Ainsua-Enrich E, Hatipoglu I, et al. A major population of functional KLRG1-ILC2s in female lungs contributes to a sex bias in ILC2 numbers. *Immunohorizons* 2018;2:74-86. <https://doi.org/10.4049/im-munohorizons.1800008>
- 44 Laffont S, Blanquart E, Savignac M, et al. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 2017;214:1581-1592. <https://doi.org/10.1084/jem.20161807>
- 45 Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, et al. Airway and systemic inflammation in obese children with asthma. *Eur Respir J* 2013;42:1012-1019. <https://doi.org/10.1183/09031936.00124912>
- 46 Choi IS. Gender-specific asthma treatment. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:74-80. <https://doi.org/10.4168/aair.2011.3.2.74>
- 47 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al.; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yrage range: the global lung function 2012 equations. *Ur Respir J* 2012;40:1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
- 48 Bruce R. Thompson. Dysanapsis-Once Believed to be a Physiological Curiosity-Is Now Clinically Important. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:275-278. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1959ED>
- 49 Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol* 1974;37:67-74. <https://doi.org/10.1152/jap-pl.1974.37.1.67>
- 50 Mead J. Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:339-342. <https://doi.org/10.1164/arrd.1980.121.2.339>
- 51 Sheel AW, Guenette JA, Yuan R, et al. Evidence for dysanapsis using

- computed tomographic imaging of the airways in older ex-smokers. *J Appl Physiol* 1985;209,107:1622-1628. <https://doi.org/10.1152/jap-physiol.00562.2009>
- 52 Martin TR, Castile RG, Fredberg JJ, et al. Airway size is related to sex but not lung size in normal adults. *J Appl Physiol* 1987;63:2042-2047. <https://doi.org/10.1152/jappl.1987.63.5.2042>
 - 53 Sheel AW, Dominelli PB, Molgat-Seon Y. Revisiting dysanapsis: sex-based differences in airways and the mechanics of breathing during exercise. *Exp Physiol* 2016;101:213-218. <https://doi.org/10.1113/EP085366>
 - 54 Martin TR, Castile RG, Fredberg JJ, et al. Airway size is related to sex but not lung size in normal adults. *J Appl Physiol* 1987;63:2042-2047.
 - 55 Sheel AW, Guenette JA, Yuan R, et al. Evidence for dysanapsis using computed tomographic imaging of the airways in older ex-smokers. *J Appl Physiol* 2009;107:1622-1628.
 - 56 Thurlbeck WM. Postnatal human lung growth. *Thorax* 1982;37:564-571. <https://doi.org/10.1136/thx.37.8.564>
 - 57 Dempsey JA, Hanson PG, Henderson KS. Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *J Physiol* 1984;355:161-175. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015412>
 - 58 Dominelli PB, Foster GE, Dominelli GS, et al. Exercise-induced arterial hypoxaemia and the mechanics of breathing in healthy young women. *J Physiol* 2013;591:3017-3034. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.252767>
 - 59 Schatz M, Camargo CA Jr. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:553-558. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61533-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61533-5)
 - 60 Zein JG, Udeh BL, Teague WG, et al. Impact of age and sex on outcomes and hospital cost of acute asthma in the United States, 2011-2012. *PLoS One* 2016;11:e0157301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157301>
 - 61 Zein JG, Denson JL, Wechsler ME. Asthma over the adult life course: gender and hormonal influences. *Clin Chest Med* 2019;40:149-161. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.10.009>
 - 62 Sunny SK, Zhang H, Rezwan FI, et al. Changes of DNA methylation are associated with changes in lung function during adolescence. *Respir Res* 2020;21:80. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01342-y>
 - 63 Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 1999;54:1119-1138. <https://doi.org/10.1136/thx.54.12.1119>
 - 64 Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells* 2022;11:2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
 - 65 Ali FR. Does this patient have atopic asthma? *Clin Med (Lond)* 2011;11:376-380. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.11-4-376>
 - 66 Kokubo K, Onodera A, Kiuchi M, et al. Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis. *Front Immunol* 2022;13:945063. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945063>
 - 67 Laulajainen-Hongisto A, Toppila-Salmi SK, Luukkainen A, et al. Airway epithelial dynamics in allergy and related chronic inflammatory airway diseases. *Front. Cell Dev Biol* 2020;8:204. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00204>
 - 68 Duchesne M, Okoye I, Lacy P. Epithelial cell alarmin cytokines: Front-line mediators of the asthma inflammatory response. *Front Immunol* 2022;13:975914. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.975914>
 - 69 Scadding GK, Scadding GW. Innate and adaptive immunity: ILC2 and Th2 cells in upper and lower airway allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1851-1857. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.013>
 - 70 Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate Lymphoid Cells—a Proposal for Uniform Nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013;13:145-149. <https://doi.org/10.1038/nri3365>
 - 71 Hsu AT, Gottschalk TA, Tsantikos E, et al. The role of innate lymphoid cells in chronic respiratory diseases. *Front Immunol* 2021;12:733324. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.733324>
 - 72 Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011;12:1045-1054. <https://doi.org/10.1038/ni.2131>
 - 73 Christianson C, Irvin C, Gorska M, et al. IL33 and Type 2 Innate Lymphoid Cells (ILC2) but not Th2 Cells are essential for persistence of chronic experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:AB170. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.610>
 - 74 Pearson C, Thornton EE, McKenzie B, et al. ILC3 GM-CSF production and mobilisation orchestrate acute intestinal inflammation. *Elife* 2016;5:e10066. <https://doi.org/10.7554/eLife.10066>
 - 75 Cella M, Gamini R, Sécca C, et al. Subsets of ILC3-ILC1-Like cells generate a diversity spectrum of innate lymphoid cells in human mucosal tissues. *Nat Immunol* 2019;20:980-991. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0425-y>
 - 76 Stier MT, Goleniewska K, Cephus JY, et al. STAT1 represses cytokine-producing group 2 and group 3 innate lymphoid cells during viral infection. *J Immunol* 2017;199:510. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601984>
 - 77 Ding W, Zou GL, Zhang W, et al. Interleukin-33: Its Emerging Role in Allergic Diseases. *Molecules* 2018;23:1665. <https://doi.org/10.3390/molecules23071665>
 - 78 Sun, F, Zou, W, Shi H, et al. Interleukin-33 increases type 2 innate lymphoid cell count and their activation in eosinophilic asthma. *Clin Transl Allergy* 2023;13:e12265. <https://doi.org/10.1002/ctd.12265>
 - 79 Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmun Rev* 2012;11:A479-A485. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.022>
 - 80 Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy* 2020;75:3039-3068. <https://doi.org/10.1111/all.14582>
 - 81 Starkey MR, McKenzie AN, Belz GT, et al. Pulmonary group 2 innate lymphoid cells: surprises and challenges. *Mucosal Immunol* 2019;12:299-311. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0130-4>
 - 82 Hepworth MR, Hardman MJ, Grecis RK. The role of sex hormones in the development of Th2 immunity in a gender-biased model of *Trichuris muris* infection. *Eur J Immunol* 2010;40:406-416. <https://doi.org/10.1002/eji.200939589>
 - 83 Llewellyn DE, Read GF, Hillier SG. Proceedings: novel procedure for the simultaneous determination of testosterone and 5alpha-dihydrotestosterone concentrations in unpurified plasma extracts by radioimmunoassay. *J. Endocrinol* 1975;67:7-8.
 - 84 Cephus JY, Stier MT, Fuseini H, et al. Testosterone Attenuates Group 2 Innate Lymphoid Cell-Mediated Airway Inflammation. *Cell Rep* 2017;21:2487-2499. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.110>
 - 85 Laffont S, Blanquart E, Savignac M, et al. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 2017;214:1581-1592. <https://doi.org/10.1084/jem.20161807>
 - 86 Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. *Nature Neurosci* 2004;7:1040-1047. <https://doi.org/10.1038/nn1326>
 - 87 Holder MK, Blaustein JD. Puberty and adolescence as a time of vulnerability to stressors that alter neurobehavioral processes. *Front Neuroendocrinol* 2014;35:89-110. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.10.004>
 - 88 Marshall WA. Growth and sexual maturation in normal puberty. *Clin Endocrinol Metab* 1975;4:3-25. [https://doi.org/10.1016/s0300-595x\(75\)80032-6](https://doi.org/10.1016/s0300-595x(75)80032-6)
 - 89 Andersen SL. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:3-18. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00005-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00005-8)
 - 90 Bangasser DA, Valentino RJ. Sex differences in stress-related psychiatric disorders: neurobiological perspectives. *Front Neuroendocrinol* 2014;35:303-319. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.008>
 - 91 Bannerman DM, Rawlins JN, McHugh SB, et al. Regional dissociations within the hippocampus—memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:273-283. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.004>
 - 92 Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Missmer SA, et al. Inflammation and early-life abuse in women. *Am J Prev Med* 2012;43:611-620. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.08.014>
 - 93 Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:846-857. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.016>
 - 94 Blaustein JD, Ismail N. Enduring influence of pubertal stressors on behavioral response to hormones in female mice. *Horm Behav* 2013;64:390-398. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.01.015>
 - 95 Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015;15:335-349. <https://doi.org/10.1038/nri3843>
 - 96 Kane L, Ismail N. Puberty as a vulnerable period to the effects of immune challenges: focus on sex differences. *Behav Brain Res* 2017;320:374-382. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.006>
 - 97 Foo YZ, Nakagawa S, Rhodes G, et al. The effects of sex hormones

- on immune function: a meta-analysis. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2017;92:551-571. <https://doi.org/10.1111/bvr.12243>
- 98 Ge X, Conger RD, Elder GH. Pubertal transition, stressful life events, and the emergence of gender differences in adolescent depressive symptoms. *Dev Psychol* 2001;37:404-417. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.37.3.404>
 - 99 McCutcheon JE, Marinelli M. Age matters. *Eur J Neurosci* 2009;29:997-1014. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06648.x>
 - 100 Brenhouse HC, Schwarz JM. Immunoadolescence: Neuroimmune development and adolescent behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;70:288-299. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.035>
 - 101 Kentner C, Pittman QJ. Minireview: early-life programming by inflammation of the neuroendocrine system. *Endocrinology* 2010;151:4602-4606. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0583>
 - 102 Pittman QJ. A neuro-endocrine-immune symphony. *J Neuroendocrinol* 2011;23:1296-1297. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02176.x>
 - 103 Varlinskaya EI, Vetter-O'Hagen CS, Spear LP. Puberty and gonadal hormones: role in adolescent-typical behavioral alterations. *Horm Behav* 2013;64:343-39. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.11.012>
 - 104 Kim N. Application of sex/gender-specific medicine in healthcare. *Korean J Women Health Nurs* 2023;29:5-11. <https://doi.org/10.4069/kjwhn.2023.03.13>
 - 105 World Health Organization. A primary health care approach to obesity prevention and management in children and adolescents policy brief - 2023.
 - 106 Hannon TS, Arslanian SA. Obesity in Adolescents. *N Engl J Med* 2023;389:251-261. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2102062>
 - 107 IBDO Foundation; ISTAT; CORESEARCH; BHAVE. 4° Italian Obesity Barometer Report 2022. https://ibdofoundation.com/?page_id=64
 - 108 Hildebrandt X, Ibrahim M, Peltzer N. Cell death and inflammation during obesity: "Know my methods, WAT (son)". *Cell Death Differ* 2023;30:279-292. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-01062-4>
 - 109 Hannon TS, Arslanian SA. Obesity in adolescents. *N Engl J Med* 2023;389:251-261. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2102062>
 - 110 Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, et al. Asthma and Obesity. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:685-693. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.011>
 - 111 Bantulà M, Roca-Ferrer J, Arismendi E, et al. Asthma and obesity: two diseases on the rise and bridged by inflammation. *J Clin Med* 2021;10:169. <https://doi.org/10.3390/jcm10020169>
 - 112 Guerra S, Wright AL, Morgan W, et al. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:78-85. <https://doi.org/10.1164/rccm.200309-1224OC>
 - 113 Dumas O, Varraso R, Gillman MW, et al. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy* 2016;71:1295-1304. <https://doi.org/10.1111/all.12876>
 - 114 Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1486-1493.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.036>
 - 115 Chen Z, Salam MT, Alderete TL, et al. Effects of childhood asthma on the development of obesity among school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1181-1188. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1691OC>
 - 116 Sansone F, Attanasi M, Di Pillo S, et al. Asthma and obesity in children. *Biomedicines* 2020;8:231. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1691OC>
 - 117 Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:112-119. <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-231PP>
 - 118 Gomez-Llorente MA, Romero R, Chueca N, et al. Obesity and asthma: a missing link. *Int J Mol Sci* 2017;18:1490. <https://doi.org/10.3390/ijms18071490>
 - 119 Sood A, Shore SA. Adiponectin, leptin and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies. *J Allergy* 2013;2013:1-15. <https://doi.org/10.1155/2013/785835>
 - 120 Rastogi D, Canfield SM, Andrade A, et al. Obesity-associated asthma in children a distinct entity. *Chest* 2012;141:895-905. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0930>
 - 121 Guler N, Kirerleri E, Ones U, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-259. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.053>
 - 122 Shan LS, Zhou QL, Shang YX. Bidirectional Association Between Asthma and Obesity During Childhood and Adolescence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2020;8:576858. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.576858>
 - 123 Jobim Benedetti F, Lúcia Bosa V, Mariante Giesta J, et al. Anthropometric indicators of general and central obesity in the prediction of asthma in adolescents; central obesity in asthma. *Nutr Hosp* 2015;32:2540-2548. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.9851>
 - 124 Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:709-757. <https://doi.org/10.1210/je.2016-2573>
 - 125 Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 2023;151:e2022060640. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060640>
 - 126 Istituto Superiore di Sanità, Nardone P, Pierannunzio D, Ciardullo S, et al. La Sorveglianza HBSC 2018 - Health Behaviour in School-aged Children: risultati dello studio italiano tra i ragazzi di 11, 13 e 15 anni. Roma 2020.
 - 127 Van De Ven MOM, Engels RCM.E, Kerstjens HAM, et al. Bidirectionality in the relationship between asthma and smoking in adolescents: a population-based cohort study. *J Adolesc Health* 2007;41:444-454. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2007.05.015>
 - 128 Melgert BN, Postma DS, Geerlings M, et al. Short-term smoke exposure attenuates ovalbumin-induced airway inflammation in allergic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;30:880-885. <https://doi.org/10.1165/rccm.2003-0178OC>
 - 129 Robbins CS, Pouladi MA, Fattouh R, et al. Mainstream cigarette smoke exposure attenuates airway immune inflammatory responses to surrogate and common environmental allergens in mice, despite evidence of increased systemic sensitization. *J Immunol* 2005;175:2834-2842. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.2834>
 - 130 Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, et al. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120:1917-1922. <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.1917>
 - 131 Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001;119:1365-1370. <https://doi.org/10.1378/chest.119.5.1365>
 - 132 Rasmussen F, Siersted HC, Lambrechtsen J, et al. Impact of airway lability, atopy, and tobacco smoking on the development of asthma-like symptoms in asymptomatic teenagers. *Chest* 2000;117:1330-1335. <https://doi.org/10.1378/chest.117.5.1330>
 - 133 Lee JH, Haselkorn T, Borish L, et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007;132:1882-1889. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0713>
 - 134 Leung R, Wong G, Lau J, et al. Prevalence of asthma and allergy in Hong Kong schoolchildren: an ISAAC study. *Eur Respir J* 1997;10:354-360. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10020354>
 - 135 McCrear KA, Ensor JE, Nall K, et al. Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:696-703. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.3.8087340>
 - 136 Hancox RJ, Gray AR, Poulton R, et al. The effect of cigarette smoking on lung function in young adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:276-284. <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2492OC>
 - 137 Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-230. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.3.226>
 - 138 Lang JE, Tang M. Smoking: it's still a big problem in children with asthma. *J Pediatr (Rio J)* 2019;95:506-508. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.12.005>
 - 139 Price OJ, Walsted ES, Bonini M, et al. Diagnosis and management of allergy and respiratory disorders in sport: an EAACI task force position paper. *Allergy* 2022;77:2909-2923. <https://doi.org/10.1111/all.15431>
 - 140 Katzarzyk PT, Friedenreich C, Shiroma EJ, et al. Physical inactivity and non-communicable disease burden in low-income, middle-income, and high-income countries. *Br J Sports Med* 2022;56:101-106. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-103640>
 - 141 Kuder MM, Clark M, Cooley C, et al. A systematic review of the effect of physical activity on asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3407-3421.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.048>
 - 142 Freeman AT, Staples KJ, Wilkinson TMA. Defining a role for exercise

- training in the management of asthma. *Eur Respir Rev* 2020;29:156. <https://doi.org/10.1183/16000617.0106-2019>
- 143 Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, et al. A systematic review of associations of physical activity and sedentary time with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1968-1981.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.027>
 - 144 Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>
 - 145 Price OJ, Simpson AJ. Exercise and asthma - trigger or treatment? *Respir Med* 2023; 213:107247. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107247>
 - 146 Kumar B, Robinson R, Till S. Physical activity and health in adolescence. *Clin Med (Lond)* 2015;15:267-272. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-3-267>
 - 147 Gianfrancesco L, Malheiro APG, Matsunaga NY, et al. Are there differences in the physical activity level and functional capacity among children and adolescents with and without asthma? *J Pediatr* 2021;97:295-301. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.004>
 - 148 Malmberg M, Malmberg LP, Pelkonen AS, et al. Overweight and exercise-induced bronchoconstriction - is there a link? *Pediatric Allergy Immunol* 2021;32:992-998. <https://doi.org/10.1111/pai.13492>
 - 149 Winn CON, Mackintosh KA, Eddolls WTB, et al. Asthma, body mass and aerobic fitness, the relationship in adolescents: the exercise for asthma with commando Joe's® (X4ACJ) trial. *J Sports Sci* 2020;38:288-295. <https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1696729>
 - 150 Lagiou O, Fouzas S, Lykouras D, et al. Exercise limitation in children and adolescents with mild-to-moderate asthma. *J Asthma Allergy* 2022;15:89-98. <https://doi.org/10.2147/JAA.S335357>
 - 151 Schindel CS, Schiwe D, Heinzmann-Filho JP, et al. Determinants of exercise capacity in children and adolescents with severe therapy-resistant asthma. *J Asthma* 2022;59:115-125. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1833915>
 - 152 Hansen NB, Henriksen M, Dall CH, et al. Physical activity, physical capacity and sedentary behavior among asthma patients. *Eur Clin Respir J* 2022;9:2101599. <https://doi.org/10.1080/20018525.2022.2101599>
 - 153 World Health Organisation. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity2022>
 - 154 Kamps AW, Clevering A, Nieuwdorp BW, et al. Asthma control is not associated with physical activity level in children with asthma during regular follow-up. *J Asthma* 2022;59:1933-1939. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1993248>
 - 155 Kong S, So WY, Jang S. The association between vigorous physical activity and stress in adolescents with asthma. *Int J Environ Res Publ Health* 2021;18:3467. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073467>
 - 156 Powers KE, Jelalian E, Dunsiger S, et al. Physical activity, lung function, and sleep outcomes in urban children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:1938-1945. <https://doi.org/10.1002/ppul.25397>
 - 157 D'Angelo C, Jelalian E, Dunsiger S, et al. Physical activity among urban children with asthma: does sleep matter? *J Clin Psychol Med Settings* 2022;29:666-677. <https://doi.org/10.1007/s10880-021-09815-y>
 - 158 Eijkemans M, Mommers M, Remmers T, et al. Physical activity and asthma development in childhood: prospective birth cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:76-82. <https://doi.org/10.1002/ppul.24531>
 - 159 Koinis-Mitchell D, Kopel SJ, Dunsiger S, et al. Asthma and physical activity in urban children. *J Pediatr Psychol* 2021;46:970-979. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsab023>
 - 160 Clarke R, Heath G, Nagakumar P, et al. Parental feeding, child eating and physical activity: differences in children living with and without asthma. *Int J Environ Res Publ Health* 2021;18:7. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073452>
 - 161 Eisenberg SR, Jelalian E, Farrow M, et al. Perceptions of asthma and exercise, and associations with weight status and asthma morbidity in urban children. *Acad Pediatr* 2020;20:55-62. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2019.07.001>
 - 162 Freeman AT, Hill D, Newell C, et al. Patient perceived barriers to exercise and their clinical associations in difficult asthma. *Asthma Res Pract* 2020;6:5. <https://doi.org/10.1186/s40733-020-00058-6>
 - 163 Ricketts HC, Buchan D, Steffensen S, et al. Physical activity levels in asthma: relationship with disease severity, body mass index and novel accelerometer-derived metrics. *J Asthma* 2023;60:824-834. <https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2102037>
 - 164 Yourell J, Koskela-Staples N, Doty J, et al. Risk and protective factors for physical activity engagement among adolescents with comorbid asthma and obesity. *J Pediatr Psychol* 2023;48:39-50. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsac061>
 - 165 Zhang Z, Wang L, Wang J, et al. Physical activity and childhood asthma control: mediation and moderation role of body mass index. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:3720-3727. <https://doi.org/10.1002/ppul.25662>
 - 166 Abdo M, Waschki B, Kirsten AM, et al. Persistent uncontrolled asthma: long-term impact on physical activity and body composition. *J Asthma Allergy* 2021;14:229-240. <https://doi.org/10.2147/JAA.S299756>
 - 167 Moraes-Ferreira R, Brandao-Rangel MAR, Gibson-Alves TG, et al. Physical Training Reduces Chronic Airway Inflammation and Mediators of Remodeling in Asthma. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022:5037553. <https://doi.org/10.1155/2022/5037553>
 - 168 World Health Organization. The Second Decade: improving adolescent health and development. Retrieved March 30, 2013. from http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/frh_adh_98_18/en/
 - 169 Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, et al. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology* 2000;216:672-682. <https://doi.org/10.1148/radiology.216.3.r00au37672>
 - 170 Schulz KM, Molenda-Figueira HA, Sisk CL. Back to the future: the organizational-activational hypothesis adapted to puberty and adolescence. *Horm Behav* 2009;55:597-604. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.03.010>
 - 171 Dow-Edwards D, MacMaster FP, Peterson BS, et al. Experience during adolescence shapes brain development: from synapses and networks to normal and pathological behavior. *Neurotoxicol Teratol* 2019;76:106834. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2019.106834>
 - 172 Velthuis H, McAlonan G. Neurodevelopment during adolescence. In: Hadžić N, Samyn M, eds. Liver disease in adolescence. In *Clinical Practice*. Springer, Cham 2022. https://doi.org/10.1007/978-3-030-98808-1_2
 - 173 Peper J, Brouwer R, Schnack H, et al. Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:332-342. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.09.012>
 - 174 Faravelli C, Alessandra Scarpato M, Castellini G, et al. Gender differences in depression and anxiety: the role of age. *Psychiatry Res* 2013; 210:1301-1303. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.09.027>
 - 175 Steinhausen H-C, Jakobsen H. Incidence rates of treated mental disorders in childhood and adolescence in a complete nationwide birth cohort. *J Clin Psychiatry* 2019;80:17m12012. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m12012>
 - 176 Thapar A, Collishaw S, Pine DS, et al. Depression in adolescence. *Lancet (Lond)* 2012;379:1056-1067. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60871-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60871-4)
 - 177 Paus T, Keshavan M, Giedd J. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 2008;9:947-957. <https://doi.org/10.1038/nrn2513>
 - 178 Lebel C, Deoni S. The development of brain white matter microstructure. *NeuroImage* 2018;182:207-218. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.097>
 - 179 Yurgelun-Todd D. Emotional and cognitive changes during adolescence. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17:251-257. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.03.009>
 - 180 Luna B. The maturation of cognitive control and the adolescent brain. In: Aboitiz F, Cosmelli D, eds. From attention to goal-directed behavior: neurodynamical, methodological and clinical trends. Berlin: Springer-Verlag 2009, pp. 249-267. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-70573-4>
 - 181 Vigil P, del Río JP, Carrera B, et al. Influence of sex steroid hormones on the adolescent brain and behavior: an update. *Linacre Q* 2016;83:308-329. <https://doi.org/10.1080/00243639.2016.1211863>
 - 182 Michaud P-A, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition: epidemiology, developmental issues and health care provision. IV. Series. World Health Organization 2007.
 - 183 Zheng K, Abraham C, Bruzzese JM, et al. Longitudinal relationships between depression and chronic illness in adolescents: an integrative review. *J Pediatr Health Care* 2020;34:333-345. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2020.01.008>
 - 184 Zhang D, Zheng J. The burden of childhood asthma by age group, 1990-2019: a systematic analysis of Global Burden of Disease 2019 Data. *Front Pediatr* 2022;10:823399. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.823399>

- 185 Shankar M, Fagnano M, Blaakman SW, et al. Depressive symptoms among urban adolescents with asthma: a focus for providers. *Acad Pediatr* 2019;19:608-614. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2018.12.004>
- 186 Purcell R, Maruff P, Kyrios M, et al. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol Med* 1997;27:1277-1285. <https://doi.org/10.1017/s0033291797005448>
- 187 Ilsley JE, Moffitt APR, O'Carroll RE. An analysis of memory dysfunction in major depression. *J Affect Disord* 1995;35:1-9. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(95\)00032-i](https://doi.org/10.1016/0165-0327(95)00032-i)
- 188 Murphy FC, Rubinstein JS, Michael A, et al. Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med* 2001;31:679-693. <https://doi.org/10.1017/s0033291701003804>
- 189 Blanchard M, Morris J, Birrell E, et al. National young people and asthma survey: issues and opportunities in supporting the health and well-being of young people living with asthma. Melbourne: Young and Well CRC 2014.
- 190 Sharad KJ, Kopsaftis ZA, Carson-Chahhoud KV, et al. The modifiable biopsychosocial drivers of psychological distress for adolescents with asthma: Implications for Clinical Care. *Paediatr Respir Rev* 2022;41:68-72. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2021.07.005>
- 191 Kaplan A, Price D. Treatment adherence in adolescents with asthma. *J Asthma Allergy* 2020;13:39-49. <https://doi.org/10.2147/JAA.S233268>
- 192 Clark NM, Cabana MD, Nan B, et al. The clinician-patient partnership paradigm: outcomes associated with physician communication behavior. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:49-57. <https://doi.org/10.1177/0009922807305650>
- 193 Clark NM, Gong M, Schork MA, et al. Long-term effects of asthma education for physicians on patient satisfaction and use of health services. *Eur Respir J* 2000;16:15-21. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16a04.x>
- 194 Cheng ZR, Tan YH, Teoh OH, et al. Keeping pace with adolescent asthma: a practical approach to optimizing care. *Pulm Ther* 2022;8:123-137. <https://doi.org/10.1007/s41030-021-00177-2>
- 195 Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 7th ed. New York: Oxford University Press 2013.
- 196 Weithorn LA, Campbell SB. The competency of children and adolescents to make informed treatment decisions. *Child Develop* 1982;53:1589-1598.
- 197 Iltis AS. Parents, adolescents, and consent for research participation. *J Med Philosophy* 2013;38:332-346. <https://doi.org/10.1093/jmp/jht012>
- 198 Partridge BC. The mature minor: some critical psychological reflections on the empirical bases. *J Med Philosophy* 2013;38:283-299. <https://doi.org/10.1093/jmp/jht013>
- 199 Monaghan LF, Gabe J. Managing stigma: young people, asthma, and the politics of chronic illness. *Qual Health Res* 2019;29:1877-1889. <https://doi.org/10.1177/1049732318808521>
- 200 Cole S, Seale C, Griffiths C. 'The blue one takes a battering' why do young adults with asthma overuse bronchodilator inhalers? A qualitative study. *BMJ Open* 2013;3:e002247. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002247>
- 201 Stubbs MA, Clark VL, McDonald VM. Living well with severe asthma. *Breathe (Sheff)* 2019;15:e40-e49. <https://doi.org/10.1183/20734735.0165-2019>
- 202 Pattini S, Pingitore G, Cardinale F, et al. Digital health in the management of allergic diseases. *Acta Biomed* 2021;92(Suppl 7):e2021529. <https://doi.org/10.23750/abm.v92iS7.12405>
- 203 Roche N, Aggarwal B, Boucot I, et al. The impact of inhaler technique on clinical outcomes in adolescents and adults with asthma: a systematic review. *Respir Med* 2022;202:106949. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106949>
- 204 Lewis A, Torvinen S, Dekhuijzen PN, et al. The economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and the impact of poor inhalation technique with commonly prescribed dry powder inhalers in three European countries. *BMC Health Serv Res* 2016;16:251. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1482-7>
- 205 Macêdo TMF, Freitas DA, Chaves GSS, et al. Breathing exercises for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD011017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011017.pub2>
- 206 Santino TA, Chaves GSS, Freitas DA, et al. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD001277. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001277.pub4>
- 207 Erdoğan Yüce G, Taşçı S. Effect of pranayama breathing technique on asthma control, pulmonary function, and quality of life: a single-blind, randomized, controlled trial. *Complement Ther Clin Pract* 2020;38:101081. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.101081>
- 208 Das RR, Sankar J, Kabra SK. Role of breathing exercises in asthma-yoga and pranayama. *Indian J Pediatr* 2022;89:174-180. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03998-w>
- 209 Andreasson KH, Skou ST, Ulrik CS, et al. Breathing exercises for patients with asthma in specialist care: a multicenter randomized clinical trial. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:1498-1506. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202111-1228OC>
- 210 Levy MI, Thomas M, Small I, et al. Summary of the 2008 BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma. *Prim Care Respir J* 2009;18(Suppl 1):S1-S16. <https://doi.org/10.3132/pcrj.2008.00067>
- 211 Buston KM, Wood SF. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self-management. *Fam Pract* 2000;17:134-138. <https://doi.org/10.1093/fampra/17.2.134>
- 212 Haldar P, Carsin A-E, Debnath S, et al. Individual circadian preference (chronotype) is associated with asthma and allergic symptoms among adolescents. *ERJ Open Res* 2020;6:00226-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00226-2020>
- 213 Evans C, Fidler A, Baker D, et al. Sleep and asthma management in youth with poorly-controlled asthma and their caregivers: a qualitative approach. *J Asthma* 2022;59:1131-1138. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1914650>
- 214 Lawless C, Turner EM, LeFave E, et al. Sleep hygiene in adolescents with asthma. *J Asthma* 2020;57:62-70. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1553049>
- 215 Salazar G, Tarwala G, Reznik M. School-based supervised therapy programs to improve asthma outcomes: current perspectives. *J Asthma Allergy* 2018;11:205-215. <https://doi.org/10.2147/JAA.S147524>
- 216 Stiglic N, Viner RM. Effects of screentime on the health and well-being of children and adolescents: a systematic review of reviews. *BMJ Open* 2019;9:e023191. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023191>
- 217 Centres for Disease Control and Prevention. CDC 24/7 Saving Life, protecting People: Strategies for Addressing Asthma within a Coordinated School Health Program. <https://www.cdc.gov/healthyschools/asthma/strategies/asthmacsh.htm#print>
- 218 Grant T, Croce E, Matsui EC. Asthma and the social determinants of health. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022;128:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.10.002>
- 219 Sullivan K, Thakur N. Structural and social determinants of health in asthma in developed economies: a scoping review of literature published between 2014 and 2019. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:5. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-0899-6>
- 220 WHO 2014. Toolkit for delivering the 5A's and 5R's brief tobacco interventions in primary care. www.who.int
- 221 Szefer SJ. Asthma across the lifespan: Time for a paradigm shift. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:773-780. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.03.010>
- 222 Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R, et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy* 2020;75:2734-2752. <https://doi.org/10.1111/all.14459>