

Relazioni esistenti tra la dispnea, il controllo della respirazione ed i test di funzionalità respiratoria in pazienti obesi prima e dopo la perdita di peso*

Hesham El-Gamal, MD; Ahmad Khayat, MD; Scott Shikora, MD;
John N. Unterborn, MD

Storia: La dispnea è un disturbo comune nei pazienti obesi, per i quali risultano anche frequentemente alterati i comuni test di funzionalità respiratoria (PTF) senza apparenti evidenze di malattia polmonare. Abbiamo studiato quindi la correlazione esistente tra la dispnea, i test di funzionalità respiratoria ed il drive respiratorio (il controllo nervoso del respiro) in pazienti obesi con morbidità prima e dopo la perdita di peso.

Materiali e metodi: Ventotto pazienti obesi sono stati sottoposti a PTF, includendo la spirometria, la misura dei volumi polmonari e l'assetto del drive respiratorio usando la tecnica del rebreathing della PaCO₂. Per valutare l'entità della dispnea è stata utilizzata una scala con punteggio tramite il questionario delle malattie respiratorie croniche (CRQ). Il CRQ e la valutazione del drive respiratorio sono stati ripetuti in dieci pazienti dopo induzione di perdita di peso a seguito di gastroplastica.

Risultati: La media \pm la DS dell'indice di massa corporea (BMI) prima dell'intervento era pari a $47 \pm 6,5$ kg/m². I pazienti sono stati successivamente classificati in due gruppi: gruppo 1, dispnea medio-moderata (punteggio dispnea > 4); gruppo 2, dispnea grave (punteggio dispnea < 4). Il secondo gruppo aveva parametri più alti del drive e volumi significativamente ridotti in confronto al gruppo 1. Dopo la gastroplastica, sono state riscontrate significative riduzioni del BMI ($p = 0,000$), del punteggio della dispnea ($p = 0,000$), della pressione di occlusione a 100 millisecondi dall'inizio dell'inspirazione (P₁₀₀) ad una pressione di anidride carbonica (ETCO₂) a fine espirazione di 60 mm Hg ($p = 0,011$), della ventilazione/minuto ($\dot{V}E$) all'ETCO₂ di 60 mm Hg, e della pendenza della curva $\dot{V}E$ ($p = 0,017$). La pendenza della curva del P₁₀₀ si è ridotta ma non ha raggiunto la significatività statistica.

Conclusioni: Il grado di dispnea comunemente riscontrato nei pazienti obesi, in parte può essere spiegato con un aumento del drive respiratorio e una riduzione dei volumi statici del polmone. L'intervento di gastroplastica ha dato come risultati, una significativa riduzione del BMI e del drive, tanto maggiore quanto migliorava la dispnea.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 1:22-26)

Parole chiave: dispnea; obesità; test di funzionalità polmonare

Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; CRQ = questionario delle malattie respiratorie croniche; DLCO = capacità di diffusione nel polmone del monossido di carbonio; ERV = volume di riserva espiratoria; ETCO₂ = end tidal della CO₂; FRC = capacità funzionale residua; MVV = massima ventilazione volontaria; P_{0,1} = pendenza della curva della pressione; P₁₀₀ = pressione di occlusione 100 millisecondi dopo l'inizio dell'inspirazione; PTF = test di funzionalità respiratoria; TLC = capacità polmonare totale; $\dot{V}E$ = ventilazione/minuto; $\dot{V}O_2$ = consumo di ossigeno

I pazienti obesi accusano il disturbo della dispnea pur non avendo malattie polmonari dimostrabili.^{1,2} È stato ipotizzato che l'incremento della massa della parete toracica associato ad un aumento della taglia dell'addome induca dei difetti restrittivi della ventilazione che a loro volta impongono un incre-

mento del lavoro per la respirazione.² La dispnea è spesso attribuita a questo cambiamento nella fisiologia polmonare, tanto maggiore quanto i pazienti aumentano il peso e il decondizionamento. Comunque, non esiste un'evidenza che definitivamente correli la dispnea con l'indice di massa corporea (BMI)

o con la percentuale di un peso ideale del corpo. Uno studio³ ha correlato la dispnea in questa popolazione con la massima ventilazione volontaria (MVV), che è stata inoltre associata con una più evidente diminuzione del volume statico del polmone.

È stato dimostrato che in individui obesi normocapnici c'è un drive respiratorio aumentato rispetto ai soggetti normali.⁴ Inoltre, individui normali che hanno il maggior peso disposto nella parete toracica esibiscono un aumento del drive respiratorio quando si misurano il rebreathing alla PaCO₂ ed i valori dell'elettromiografia del diaframma.⁵⁻⁷ La gravità della dispnea si è vista in correlazione con un aumento del drive durante la gravidanza,^{8,9} l'asma¹⁰ e la BPCO.¹¹ Quindi abbiamo ipotizzato che la dispnea nell'obesità sia correlata con un incremento del drive simile a quello di queste malattie polmonari e abbiamo voluto stabilire se la perdita di peso indotta dalla gastroplastica avesse qualche effetto sul drive. Abbiamo inoltre studiato se la riduzione dei volumi polmonari potesse essere considerata un marker surrogato per l'aumentato carico respiratorio e quindi predittivo della gravità della dispnea.

MATERIALI E METODI

Ad alcuni pazienti con un'età \geq a 18 anni eleggibili per intervento di bypass gastrico focalizzato alla perdita di peso presso il New England Medical Center tra il mese di marzo 2000 e il mese di ottobre 2002 e che sono stati sottoposti a test di routine di funzionalità respiratoria come parte dello screening preoperatorio, è stato chiesto di partecipare allo studio. Lo studio era stato approvato precedentemente dallo Human Investigation Review Committee (Comitato etico) del nostro centro e tutti i pazienti sono stati informati ed hanno espresso per iscritto il proprio consenso informato alle procedure. I pazienti sono stati esclusi dallo studio se avevano una delle seguenti malattie: una storia di malattia polmonare cronica, se erano fumatori, se erano affetti da sindrome da ipoventilazione, da malattie ostruttive del polmone, o se presentavano cambiamenti incompatibili con i cambiamenti osservati nell'obesità (come per esempio: un rapporto FEV₁/FVC < 70 o una diminuzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio nel polmone [DLCO]). Erano inoltre esclusi i pazienti che avevano una storia di disturbi della respirazione legati al sonno o qualsiasi sintomo che suggerisse un'apnea ostruttiva del sonno. Il BMI è stato valutato prima e dopo la perdita di peso.

*Da Pulmonary and Critical Care Division, Departments of Medicine (Dott. El-Gamal, Khayat e Unterborn) and Surgery (Dott. Shikora), Tufts-New England Medical Center, Boston, MA. Manoscritto ricevuto il 9 febbraio 2005; revisione accettata l'1 giugno 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: John N. Unterborn, MD, Pulmonary and Critical Care Division, Department of Medicine, Tufts-New England Medical Center, 750 Washington St, Boston, MA; e-mail: junterborn@tufts-nemc.org

(CHEST 2005; 128:3870-3874)

I pazienti sono stati sottoposti ai PTF come parte della routine di esami preoperatori che includono la spirometria, la MVV, la misura dei volumi statici del polmone misurata con il wash-out dell'azoto e la DLCO (Vmax 229; Sensor Medics; Yorba Linda, CA) in respiro singolo. I risultati sono stati registrati come percentuale seguendo le equazioni di regressione dell'ERS 1997. I pazienti arruolati nello studio sono stati sottoposti inoltre all'analisi del drive secondo la tecnica del rebreathing descritta da Read¹² usando una concentrazione iniziale di CO₂ pari al 7%. La pressione di occlusione di 100 ms dopo l'inizio della inspirazione (P₁₀₀),^{13,14} è stata misurata secondo un modello randomizzato con un software provvisto di un trasportatore metabolico (Vmax; Sensor Medics). La ventilazione/minuto è stata inoltre misurata con l'utilizzo di un pneumotacografo ed il valore finale di ETCO₂ è stato analizzato con un analizzatore ad infrarossi. Il test era terminato quando l'ETCO₂ raggiungeva i 65 mm Hg o per il paziente non era confortevole continuare il test. La P₁₀₀ e la \dot{V}_E sono state rilevate contro l'ETCO₂ e la linea più appropriata è stata calcolata usando un software statistico (versione 9; SPSS; Chicago, IL). La pendenza della curva da questo calcolo e la valutazione a 60 mm Hg dell'ETCO₂ estrapolata dalla linea di equazione sono state poi riportate come parametri della funzionalità del drive respiratorio. Ai pazienti è stato inoltre richiesto di rispondere al questionario sulle malattie respiratorie croniche (CRQ),¹⁵ che consta di quattro domini: affaticamento, controllo, dispnea, funzione emotiva. La media delle risposte alle domande sul dominio dispnea era considerata il punteggio della dispnea. Abbiamo inoltre eseguito il CRQ e le misure del drive respiratorio su un totale di 10 pazienti 12 mesi dopo la gastroplastica.

Tutti gli esami statistici sono stati effettuati usando un software statistico (versione 9; SPSS). La regressione lineare è stata eseguita cercando le correlazioni tra i parametri fisiologici e il punteggio della dispnea. I pazienti sono stati inoltre classificati in due gruppi in base al loro grado di dispnea (lieve o assente contro moderata o grave) per l'analisi. Per tutti i parametri valutati, sono stati calcolati la media dei valori dell'ES. Le medie dei due gruppi sono state confrontate con il test *t* di Student e il valore per il CRQ ed il drive respiratorio prima e dopo la perdita di peso sono stati messi a confronto usando un *t* test per dati appaiati.

RISULTATI

Originariamente un totale di 29 pazienti era stato incluso nello studio ma quattro pazienti sono stati esclusi perché non hanno tollerato il test per la valutazione del drive. La media del BMI era di $47 \pm 6,5$ kg/m²; la Tabella 1 mostra la media dei risultati PFT.

Tabella 1—Misure di base di tutti i pazienti

Parametri	Media \pm DS
BMI	47 \pm 6,5
FVC, % del predetto	105 \pm 14
FEV ₁ , % del predetto	97,2 \pm 22,65
FEV ₁ /FVC	81 \pm 4
TLC, % del predetto	97,8 \pm 13,3
FRC, % del predetto	71,4 \pm 19,5
ERV, % del predetto	48,9 \pm 25,22
Volume residuo, % del predetto	87,6 \pm 25,22
DLCO, % del predetto	93,3 \pm 15,2
MVV, % del predetto	95,2 \pm 15

Tabella 2—Comparazione tra i due gruppi di pazienti con dispnea*

Fattori	Dispnea		Valore di p
	Gruppo 1 lieve/moderata (n = 12)	Gruppo 2 Grave (n = 16)	
BMI, kg/m ²	47,5 ± 7	48,7 ± 6	0,635
TLC, % del predetto	101,8 ± 12,7	91,7 ± 11,7	0,039
FRC, % del predetto	121,0 ± 28,9	90,6 ± 30,8	0,016
ERV, % del predetto	54,1 ± 22,3	35,2 ± 16,2	0,017
Volume residuo, % del predetto	99,3 ± 27,1	79,8 ± 21,3	0,133
MVV, % del predetto	93,5 ± 14,9	94,0 ± 16,2	0,934
Curva della P ₁₀₀ contro ETCO ₂ , cm H ₂ O/mm Hg	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,42	0,124
Curva della $\dot{V}E$ contro ETCO ₂ di 60 mm Hg, cm H ₂ O	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,8	0,078
P _{0,1} al ETCO ₂ di 60 mm Hg, cm H ₂ O	8,4 ± 4,6	11,2 ± 7,8	0,286
$\dot{V}E$ al ETCO ₂ di 60 mm Hg, L/min	38,4 ± 7,6	39,6 ± 18,0	0,841
$\dot{V}O_2$ /kg, L/min/kg	3,5 ± 0,4	3,7 ± 0,8	0,507

*I dati sono presentati come media ± DS.

Tutti i pazienti avevano un rapporto FEV₁/FVC > del 70%. Tutti i pazienti mostravano un certo grado di dispnea. Quando si è usato un modello di regressione lineare, il punteggio della dispnea non correleva con il BMI, il peso, la MVV, il consumo di ossigeno a riposo ($\dot{V}O_2$) ed il $\dot{V}O_2$ /kg. Abbiamo trovato una debole correlazione ($R^2 < 0,3$) tra il volume di riserva espiratoria (ERV), la capacità funzionale residua (FRC) ed il punteggio della dispnea. Comparando i pazienti con dispnea lieve (gruppo 1 grado dispnea > 4) con coloro che avevano un grado moderato-grave di dispnea (gruppo 2 dispnea ≤ 4), i volumi polmonari erano significativamente ridotti nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1 (Tabella 2). IL BMI, il $\dot{V}O_2$, il $\dot{V}O_2$ /kg e la MVV non differiscono significativamente tra i due gruppi. Tra i pazienti del gruppo 2 è stato riscontrato che avevano una pendenza della curva $\dot{V}E$ significativamente più alta rispetto al gruppo 1. Comunque, la $\dot{V}E$ e la ETCO₂ di 60 mm Hg non erano significativamente differenti tra i due gruppi. La pendenza della curva della pressione (P_{0,1}) e la P_{0,1} ad un ETCO₂ di 60 mm Hg erano in-

crementate nel gruppo 2, ma non raggiungevano la significatività statistica.

Dopo gastroplastica, 10 pazienti sono stati sottoposti alla ripetizione dei test per la misurazione del drive respiratorio e la ripetizione del CRQ. C'è stata una riduzione significativa del BMI e un miglioramento del grado di dispnea (Tabella 3). Tutti i parametri del drive respiratorio sono risultati significativamente diminuiti ad eccezione della curva del P₁₀₀ che non raggiunge una significatività statistica. Sfortunatamente, i piccoli numeri non permettono un confronto tra i gruppi originariamente definiti.

DISCUSSIONE

I soggetti obesi comunemente accusano il disturbo della dispnea.^{1,2} Nel nostro studio, tutti i 25 pazienti hanno presentato almeno un po' di dispnea come stimato dal grado di dispnea del CRQ.¹⁵ La gravità del respiro corto sembrava essere correlata con la diminuzione dei volumi statici del polmone. Abbiamo inoltre dimostrato che la sensazione di dispnea valutata secondo un grado preciso era associata con un aumento dei parametri del drive respiratorio e che questo dato migliorava con la diminuzione del peso. Questo sembrava indicare che i pazienti obesi con una maggiore restrizione avessero un aumento del peso respiratorio che portava ad un incremento del drive. Il fatto che il drive respiratorio diminuisca e che la dispnea migliori significativamente dopo gastroplastica aiuta a confermare che ci possa essere una correlazione. Questo inoltre dimostra che i fisiologici cambiamenti che avvengono e che portano ad un aumento del drive sono correlati con l'aumento di peso.

Comunque, resta da chiarire perché alcuni pazienti con lo stesso BMI hanno maggiore dispnea di

Tabella 3—Dati dei 10 pazienti, raccolti dopo 12 mesi dalla gastroplastica*

Variabili	Prima	Dopo	Valore di p
BMI, kg/m ²	47,3 ± 7,2	31,8 ± 5,1	0,000
Grado di dispnea	3,3 ± 1,1	6,5 ± 0,6	0,000
Curva della P ₁₀₀ contro ETCO ₂ , cm H ₂ O/mm Hg	7,3 ± 4,5	5,3 ± 3,9	0,001
Curva della $\dot{V}E$ contro ETCO ₂ di 60 mm Hg, cm H ₂ O	34,02 ± 4,5	26,18 ± 12,6	0,005
Curva della P ₁₀₀ , cm H ₂ O/mm Hg	0,3 ± 0,3	0,2 ± 0,1	0,177
Curva $\dot{V}E$, cm H ₂ O/mm Hg	1,3 ± 0,8	0,9 ± 0,5	0,017

*I dati sono presentati come media ± DS.

altri. Appare chiaro dai nostri dati che il BMI non è il solo responsabile di questi cambiamenti, dato che non abbiamo potuto dimostrare una significativa correlazione tra la dispnea, il drive e i volumi respiratori con il BMI. La possibile spiegazione include i seguenti punti: 1) la distribuzione dell'obesità,¹⁶ 2) i cambiamenti delle vie aeree,^{17,18} 3) le anomalie nella respirazione legate al sonno, 4) il differenziale utilizzo dell'ossigeno da parte della periferia, 5) altri parametri che migliorano con la perdita di peso.¹⁹

In termini di distribuzione dell'obesità, è certamente plausibile che pazienti con valore maggiore del rapporto cintura-fianchi siano più predisposti ad avere una riduzione dei volumi polmonari rispetto a quelli con un rapporto minore.^{16,20} Infatti, in un precedente studio,²¹ la probabilità che i volumi polmonari si riducano è legata alla correlazione esistente tra altezza e peso ed è stato dimostrato che un carico imposto sopra la parete toracica incrementa il drive respiratorio molto di più di uno posizionato sull'addome di volontari sani.⁵ Sfortunatamente non abbiamo registrato il rapporto cintura-fianchi nel nostro studio. Un aumento del sistema delle resistenze respiratorie potrebbe giocare un ruolo nell'incremento del carico respiratorio e della dispnea. È stato dimostrato che le resistenze del sistema respiratorio sono elevate in pazienti con obesità semplice e crescono con l'aumento del BMI o in presenza di sindrome da ipoventilazione.^{17,22} Questi cambiamenti diventano tanto più evidenti quanto più i pazienti assumono la posizione supina.²³ Un incremento nelle resistenze delle alte vie aeree o una leggera apnea del sonno può inoltre contribuire ad aumentare il carico imposto al sistema respiratorio.

I cambiamenti delle piccole vie aeree sono stati ben descritti nei pazienti obesi¹⁸ e sembrano contribuire all'incremento del peso in questi pazienti. Ma anche le alte vie aeree giocano un ruolo importante. In uno studio precedente,³ si è dimostrato che i pazienti con una bassa MVV avevano anche una diminuzione dei volumi polmonari e una spiegazione potrebbe essere dovuta ad un aumento delle resistenze. Comunque, in contrasto con i risultati precedenti,³ il nostro studio non mostra correlazioni significative tra il grado di dispnea e la MVV; inoltre, gli effetti delle resistenze delle alte vie aeree nell'obesità, ad eccezione del loro ruolo nelle apnee ostruttive del sonno, devono ancora essere studiati. Il fatto che noi non fossimo in grado di mostrare una correlazione tra la MVV e la dispnea potrebbe essere correlato al piccolo numero di pazienti analizzati nel nostro studio rispetto al precedente studio considerato. Un'altra spiegazione per l'incremento del carico respiratorio e del senso di dispnea è la diminuzione della compliance del sistema respiratorio, come mostrato in precedenti studi,^{22,24} sebbene questi

dati siano messi in correlazione in un altro studio.²⁵ Una mancanza del nostro studio è che non abbiamo utilizzato la polisinnografia per escludere l'apnea del sonno in questi pazienti. Comunque, noi crediamo che, qualora ci fossero alcuni disturbi respiratori sonno-correlati in questi pazienti, essi non giocassero un ruolo preponderante, avendo noi escluso a priori pazienti che avessero ipersonnolenza diurna e tutti i sintomi che suggerissero una grave apnea ostruttiva del sonno. Non abbiamo inoltre valutato i valori emogasanalitici nei nostri pazienti per escludere la sindrome da obesità e ipoventilazione. Comunque abbiamo escluso la suddetta patologia nei nostri pazienti dal momento che tutti i nostri pazienti hanno mostrato un normale livello di $\dot{V}T_{CO_2}$. Nelle apnee notturne e nella sindrome da obesità e ipoventilazione si è dimostrato una diminuzione del drive. Invece, nei nostri pazienti prima della perdita di peso si è dimostrato un incremento dei parametri riguardanti il drive. Nella successiva parte della nostra ricerca noi stiamo studiando se veramente ci sia un collegamento tra l'apnea notturna e la dispnea in relazione alla funzionalità polmonare ed al drive in questi individui.

Fattori metabolici possono inoltre incrementare il carico respiratorio e la dispnea respiratoria in questa popolazione. È stato dimostrato che durante esercizio, gli individui obesi hanno un aumento della $\dot{V}O_2$ per il lavoro considerato.^{19,26,27} Questo sembra rappresentare un incremento della necessità metabolica secondaria ad un incremento della massa riscontrato in questi pazienti.^{22,28} Noi abbiamo considerato il valore basale della $\dot{V}O_2$ normalizzata per il peso e non abbiamo riscontrato differenze di questi parametri tra i due gruppi, ma non abbiamo considerato questi valori sotto sforzo, che poteva parzialmente giustificare la dispnea. Inoltre, se questo fosse stato il fattore predominante, noi avremmo dovuto aspettarci una minore variabilità nei risultati del PFT a dispetto di una migliore correlazione con il BMI. Comunque, la composizione corporea e la distribuzione del grasso¹⁶ (non esaminato in questo studio) che potrebbero condurre a differenze individuali nei parametri metabolici potrebbero spiegare la variabilità nella sensazione di dispnea in questi pazienti. In uno studio futuro, la separazione tra la massa totale magra del corpo, la massa grassa ed il contenuto di acqua corporea ottenuto con la misurazione della bioimpedenza e l'analisi ortopometrica dovrebbero essere ricercati e potrebbero aiutare a stabilire se i cambiamenti della composizione corporea siano responsabili della variabilità nella risposta alla perdita di peso.

Un'altra mancanza del nostro studio è stata la non ripetizione degli esami di funzionalità respiratoria dopo la perdita di peso per confermare il migliora-

mento nei volumi polmonari. Comunque, dati precedenti esistono a confermare che la funzionalità polmonare realmente migliori dopo la perdita di peso.²⁹⁻³¹ Non abbiamo ragione di credere che la nostra popolazione differisca da quella analizzata negli studi precedenti.²⁹⁻³¹ Al contrario, abbiamo assunto che i volumi polmonari ritornassero alla norma o almeno migliorassero come era stato ipotizzato.

La sensazione di dispnea è un segno soggettivo e può avere tante cause. Attraverso il nostro studio, è apparso che la riduzione dei volumi statici polmonari sia associata con un aumento del drive e con un miglioramento del disturbo della dispnea. Successive indagini si rendono necessarie per definire come i fattori del rapporto cintura-fianchi, le resistenze delle vie aeree e del sistema respiratorio, la debolezza di muscoli respiratori, la composizione corporea, l'utilizzo di ossigeno e le apnee notturne influenzino la percezione della dispnea in questa popolazione. Se la maggiore delle cause della dispnea verrà identificata, si potrà provvedere al trattamento che migliori la qualità di vita di questi pazienti anche prima che essi siano in grado di perdere peso.

Sommario

Abbiamo trovato che i pazienti obesi con una riduzione dei volumi polmonari messi a confronto con quelli con volumi polmonari conservati avevano maggiore dispnea e un aumento dei parametri del controllo nervoso del respiro (drive respiratorio). Abbiamo dimostrato che i parametri relativi al drive respiratorio e la dispnea migliorano sensibilmente dopo perdita di peso, indicando che questi hanno un ruolo nel determinare la brevità del respiro comunemente riscontrata in questa popolazione.

RINGRAZIAMENTI: Un particolare ringraziamento va allo staff del laboratorio di funzionalità polmonare del New England Medical Center di Boston: Cindy Jacoby, Stephany Shinds e Robyn Weiser.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Burki NK. Dyspnea. *Clin Chest Med* 1980; 1:47-55
- 2 Luce J. Respiratory complications of obesity. *Chest* 1980; 78:626-631
- 3 Sahebajami HGP. Pulmonary function in obese subjects with a normal FEV₁/FVC ratio. *Chest* 1996; 110:1425-1429
- 4 Burki NK, Baker RW. Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:538-543
- 5 Brown LK SJ, Miller A, Pilipski M, et al. Respiratory drive and pattern during internally-loaded CO₂ rebreathing: implications for models of respiratory mechanics in obesity. *Respir Physiol* 1990; 80:231-244
- 6 Lopata MOE. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:640-645
- 7 Sampson MG, Grassino AE. Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing. *J Appl Physiol* 1983; 55:1269-1276
- 8 Garcia-Rio FPJ, Gomez L, Alvarez-Sala R, et al. Regulation of breathing and perception of dyspnea in healthy pregnant women. *Chest* 1996; 110:446-453
- 9 Alaily AB, Carrol KB. Pulmonary ventilation in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85:518-524
- 10 Bellofiore S, Ricciardolo FL, Ciancio N, et al. Changes in respiratory drive account for the magnitude of dyspnoea during bronchoconstriction in asthmatics. *Eur Respir J* 1996; 9:1155-1159
- 11 Burki NK. Breathlessness and mouth occlusion pressure in patients with chronic obstruction of the airways. *Chest* 1979; 76:527-531
- 12 Read DJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 1967; 16: 20-32
- 13 Burki NK, Mitchell LK, Chaudhary BA, et al. Measurement of mouth occlusion pressure as an index of respiratory centre output in man. *Clin Sci Mol Med* 1977; 53:117-123
- 14 Whitelaw WA, Derenne JP. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* 1993; 74:1475-1483
- 15 Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42:773-778
- 16 Collins LC, Hoberty PD, Walker JF, et al. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest* 1995; 107:1298-1302
- 17 Zerah F, Harf A, Perlemuter L, et al. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 1993; 103:1470-1476
- 18 Rubenstein IZN, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med* 1990; 112:828-832
- 19 Salvadori AFP, Fontana M, Buontempi L, et al. Oxygen uptake and cardiac performance in obese and normal subjects during exercise. *Respiration* 1999; 66:25-33
- 20 Lazarus RSD, Weiss ST. Effect of obesity and fat distribution on ventilatory function. *Chest* 1997; 111:891-898
- 21 Ray CS, Sue DY, Bray G, et al. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:501-506
- 22 Sharp JJ, Henry AP, Sweany SK, et al. The total work of breathing in normal and obese men. *J Clin Invest* 1964; 43:728-739
- 23 Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87:654-660
- 24 Naimark ACR. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960; 15:377-382
- 25 Suratt PM, Wilhoit SC, Hsiao HS, et al. Compliance of chest wall in obese subjects. *J Appl Physiol* 1984; 57:403-407
- 26 Dempsey JA, Reddan W, Balke B, et al. Work capacity determinants and physiologic cost of weight-supported work in obesity. *J Appl Physiol* 1966; 21:1815-1820
- 27 Salvadori A, Fanari P, Mazza P, et al. Work capacity and cardiopulmonary adaptation of the obese subject during exercise testing. *Chest* 1992; 101:674-679
- 28 Whipp BJ, Davis JA. The ventilatory stress of exercise in obesity. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:S90-S92
- 29 Emirgil CSB. The effects of weight reduction on pulmonary function and the sensitivity of the respiratory center in obesity. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:831-842
- 30 Thomas PS, Cowen ER, Hulands G, et al. Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. *Thorax* 1989; 44:382-386
- 31 Vaughan RW, Cork RC, Hollander D. The effect of massive weight loss on arterial oxygenation and pulmonary function tests. *Anesthesiology* 1981; 54:325-328