

Sintomi respiratori e reflusso gastroesofageo notturno*

Studio su popolazione di giovani adulti in tre Paesi Europei

Thorarinn Gislason, MD; Christer Janson, MD; Paul Vermeire, MD, FCCP; Peter Plaschke, MD; Eythor Björnsson, MD; David Gislason, MD; Gunnar Boman, MD

Obiettivo dello studio: stimare la possibile associazione fra sintomi da reflusso gastro-esofageo (GER) dopo essersi coricato, turbe respiratorie durante il sonno, sintomi respiratori e asma.

Disegno: 2661 soggetti (età 20-48 anni) provenienti da tre Paesi (Islanda, Belgio, Svezia), 2202 dei quali erano stati randomizzati dalla popolazione generale e altri 459 perché asmatici.

Misure: era prevista una intervista strutturata, la spirometria, il test con metacolina, la registrazione del PEF, il prick test, e un questionario sui disturbi del sonno.

Risultati: fra i soggetti randomizzati, 101 soggetti (4.6%) riferivano GER, definito sulla base della comparsa di bruciore retrosternale, o eruttazioni dopo coricati, almeno una volta la settimana. I soggetti con GER notturno erano molto spesso in sovrappeso, e avevano turbe del sonno molto più frequentemente dei soggetti senza GER. I soggetti con GER avevano più frequentemente wheezing (OR 2.5), mancanza di respiro a riposo (OR 2.8) e notturna (OR 2.9), e mostravano un'aumentata variabilità del PEF rispetto a quelli senza GER. Fra quelli con GER la diagnosi di asma era riportata nel 9% dei casi, rispetto al 4% dei soggetti senza GER ($p < 0.05$). Rispetto ai soggetti con solo asma, i soggetti con asma e GER avevano una maggior prevalenza di tosse notturna, catarro mattutino, disturbi del sonno, e una maggior variabilità del PEF.

Conclusioni: la comparsa di GER dopo coricati è fortemente associata all'asma, ai sintomi respiratori e alla sleep apnea di tipo ostruttivo. L'ostruzione totale o parziale delle vie aeree prossimali durante il sonno, seguita da un incremento della pressione intratoracica, potrebbe predisporre il paziente al GER notturno e, conseguentemente, alla comparsa dei sintomi.

(CHEST Edizione Italiana 2002; 2:22-27)

Parole chiave: asma, epidemiologia, reflusso gastroesofageo, sonno, russamento

Abbreviazioni: BHR=iperreattività bronchiale; BMI=body mass index; CPAP=pressione positiva continua delle vie aeree; ECRHS=European Community Respiratory Health Survey; GER=reflusso gastroesofageo; OSAS=sindrome delle apnee ostruttive del sonno; PEF=picco di flusso espiratorio

L'associazione fra reflusso gastroesofageo (GER) e patologia respiratoria è nota da tempo. Nel 1967, Urschel e Paulson¹ riportarono che dei 636 pazienti in attesa di trattamento per GER, il 60% lamentava anche sintomi respiratori. Da allora molti studi^{2,3} hanno dimostrato una elevata prevalenza del GER fra i pazienti asmatici. In un recente contributo,⁴ an-

che soggetti asmatici senza sintomi da reflusso mostravano una elevata prevalenza (62%) di alterazioni pH-metriche/24 ore. La presenza simultanea di GER e asma fa presumere una relazione causale. L'aspirazione di materiale gastrico o la broncocostrizione vago-mediata sono i meccanismi ad oggi ritenuti i più probabili (%). La terapia medica⁶ e quella chirur-

*Dal Department of Lung Medicine (dr. T. Gislason, Björnsson e D. Gislason), Vífilsstaðir Hospital, Gardabaer, Iceland; Department of Medical Sciences, Respiratory Medicine, and Allergology (Dr. Janson e Boman), Akademiska Sjukhuset, Uppsala, Sweden; Department of Respiratory Medicine (Dr. Vermeire), University of Antwerp, Antwerp, Belgium; Asthma and Allergy Research Center (Dr. Plaschke), Sahlgrenska Hospital, Göteborg, Sweden.

La parte dello studio riguardante l'Islanda è stata finanziata dall'Icelandic Research Council. La parte dello studio relativo alla

Svezia è stata supportata dalla Swedish Heart and Lung Foundation, il Swedish Medical Research Council e dalla Swedish Association Against Asthma and Allergy. La parte dello studio relativo al Belgio è stata supportata dal Belgian Science Policy Office e dal National Fund for Scientific Research.

Manoscritto ricevuto il 20 dicembre 2000; revisione accettata il 28 giugno 2001.

Corrispondenza: Thorarinn Gislason, MD, Department of Lung Medicine, Vífilsstaðir Hospital, 210 Gardabaer, Iceland

(CHEST 2002; 121:158-163)

gica⁷ anti-reflusso sembrano avere effetti modesti sulla funzione respiratoria, sebbene migliorino i sintomi asmatici.

La maggior parte degli studi in questo campo si sono concentrati su popolazioni selezionate di pazienti che si sono riferiti ad ospedali di secondo-terzo livello. Esistono pochi studi epidemiologici condotti sulla popolazione generale, e poco si conosce sulla possibile associazione fra sintomi respiratori e GER su popolazione non selezionata. Fra il 1990 ed il 1993 uno studio epidemiologico sulla prevalenza dell'asma e dell'allergia, l'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), è stato condotto in diversi centri internazionali.⁸ In quattro di questi (Reykjavik, Islanda; Uppsala e Goteborg, Svezia; Anversa, Belgio), nella seconda fase dello studio ECRHS è stato anche impiegato un questionario per i disturbi del sonno.⁹⁻¹¹ Abbiamo già detto che il GER si associa ad una elevata incidenza di disturbi del sonno, così come a sintomi correlati alla sleep apnea ostruttiva.^{9,10} In accordo con i risultati di altri studi,¹²⁻¹⁴ anche noi abbiamo verificato che la qualità del sonno è spesso diminuita in soggetti con asma.¹¹

Lo scopo del presente studio era di stimare la possibile associazione fra i sintomi da GER riportati dopo essersi coricati, le turbe del sonno, i sintomi respiratori e l'asma.

MATERIALI E METODI

Area dello studio e popolazione target

I soggetti dello studio provengono dai seguenti centri: Reykjavik, capitale dell'Islanda, e dal suo circondario (circa 160.000 abitanti); Uppsala, la quarta più grande città della Svezia (circa 170.000 abitanti); Goteborg, la seconda più grande città della Svezia (l'area comprendeva la parte nord della città sull'isola di Hisingen, circa 110.000 abitanti); e Anversa, la seconda più grande città del Belgio (l'area comprendeva il centro della città e 13 municipalità della zona sud, circa 300.000 abitanti).

Popolazione

Nello studio ERCHS, era stata selezionata una popolazione casuale di età 20-44 anni, impiegando i registri anagrafici comunali (Tabella 1).⁹⁻¹¹ In breve, è stato spedito un questionario postale a 3600 soggetti a Reykjavik, Uppsala, Göteborg ed inoltre a 8029 soggetti ad Anversa. La risposta al questionario è stata rispettivamente del 81%, 87%, 80%, e 75%.

Sulla base della risposta al questionario iniziale, è stato invitato a partecipare un campione casuale di soggetti. È stato anche identificato un campione di soggetti asintomatici, così come di soggetti che riferivano mancanza di respiro ad insorgenza notturna, attacchi d'asma, uso regolare di farmaci respiratori. L'entità della risposta al questionario è riportata nella Tabella 1.

È stata effettuata un'intervista strutturata ai partecipanti, comprendente i dati spirometrici e i test allergologici. È stato anche distribuito un questionario sul sonno a tutti i partecipanti (vedi dopo) (Tabella 1). È stato inoltre richiesto il consenso informato a tutti i partecipanti allo studio, previa accettazione da parte dei Comitati Etici locali.

Il questionario di screening e quello per l'intervista strutturata erano basati sul questionario dell'Unione Internazionale contro la Tuberculosis e le Malattie Polmonari.¹⁵ Durante l'intervista, i soggetti rispondevano a domande relative ai sintomi respiratori, ai farmaci e ai fattori ambientali.

Nell'analisi sono stati impiegati i seguenti sintomi legati alla malattia asmatica: (1) wheezing; (2) risvegli dovuti a senso di chiusura toracica; (3) episodi critici di mancanza di respiro durante il giorno; (4) mancanza di respiro improvvisa dopo sforzo fisico estremo; (5) risvegli notturni a causa della mancanza di respiro. Il periodo indagato sulla base della memoria del paziente era di 12 mesi. L'asma è stata definita come diagnosi di asma posta da un medico e con presenza di almeno uno dei sopra citati sintomi ad essa correlati nei 12 mesi precedenti.¹¹

Sono stati anche usati i seguenti sintomi legati alla tosse: (1) essere stato svegliato almeno 1 volta nei 12 mesi precedenti da un attacco di tosse (tosse notturna); (2) tosse mattutina quotidiana d'inverno; (3) catarro quotidiano al mattino in inverno.

Funzione polmonare e iperreattività bronchiale

Il FEV₁ è stato misurato impiegando uno spirometro computerizzato a secco (Spiro Medics system 2130; SensorMedics; Anaheim, CA) (Tabella 1), e per ogni soggetto è stato calcolato il valore predetto.¹⁶

Tabella 1—Selezione della popolazione e partecipanti (campione casuale e sintomatico)*

Popolazione	Reykjavik	Uppsala	Göteborg	Anversa
Questionario di screening	3600	3600	3600	8029
Risposte	2903 (81)	3147 (87)	2884 (80)	6027 (75)
Campione casuale	800	705	772	1665
Campione sintomatico	90	216	220	230
Partecipanti	570 (71)	623 (88)	682 (88)	1121 (67)
	84 (93)	201 (93)	184 (81)	162 (70)
Funzione polmonare	535	536	600	304
	80	176	162	22
PEF	92	421	424	
	63	131	109	
Risposte al questionario sul sonno	535	542	426	699
	78	182	114	85

*valori dati in n. %.

Il test alla metacolina è stato effettuato usando un dosimetro (Mefar; Brescia, Italy).¹⁷ I soggetti con un calo di FEV₁ >20% a seguito di una dose cumulativa di metacolina \leq 2mg erano considerati iperreattivi bronchiali (BHR).

Tutti i soggetti di Uppsala e Göteborg, un campione casuale pari al 25% dei soggetti di Reykjavik, e tutti quelli con sintomi indicativi di asma sono stati invitati ad effettuare un monitoraggio del PEF (la migliore misura di tre) due volte al giorno per una settimana mediante un flowmeter (Mini-Wright Peak Flow Meter; Clement Clarke; London, K). Il numero di soggetti che hanno eseguito il monitoraggio del PEF due volte al giorno per almeno 4 dei 7 giorni previsti è stato 155 a Reykjavik, 552 a Uppsala, 533 a Göteborg (Tabella 1). La variabilità del PEF è stata calcolata dividendo la differenza fra la misura giornaliera più alta e quella più bassa, per la media giornaliera del PEF.¹⁸

Test allergologici

Il prick test (Phazet; Pharmacia Diagnostics; Uppsala, Sweden) è stato effettuato su 2144 individui. Sono stati considerati atopici quelli con risposta positiva (ponfo di diametro \geq 3 mm) ad almeno uno dei seguenti allergeni: betulla, coda di topo, *D. pteronyssinus*, gatto, cane, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*.¹⁹

Questionario sul sonno

Dopo l'intervista, tutti i soggetti sono stati invitati a compilare il questionario sulla qualità del sonno durante gli ultimi mesi. Il questionario è stato lievemente modificato rispetto a quello precedentemente usato in altri studi in Svezia e Islanda.^{20,21} Il questionario, dettagliatamente descritto precedentemente,¹⁰ comprendeva 14 domande a risposta multipla mediante le quali il soggetto era invitato a valutare la presenza dei vari sintomi sulla base della seguente scala a 5 punti: 1, mai; 2, meno di una volta la settimana; 3, 1-2 notti la settimana; 4, 3-5 notti la settimana; 5, di notte e di giorno. La domanda sul GER era: "Hai bruciore retrosternale o eruttazioni dopo coricato?". Il questionario era stato tradotto e la "back-translation" da svedese a olandese è stata eseguita per renderne possibile l'impiego ad Anversa. Il numero dei soggetti del gruppo casuale e di quello dei sintomatici era composto di 2020 e 459 individui, rispettivamente (Tabella 2). I soggetti che riferivano GER 1-2 notti per settimana (punto 3) o più sono riportati nello studio come portatori di GER.

Analisi statistica

La relazione fra GER notturno, sintomi respiratori, e disordini del sonno sono stati stimati nella popolazione casuale. I soggetti sintomatici sono stati inclusi nel confronto con gli asmatici, con o senza GER. La variazione della prevalenza dei sintomi ed i soggetti con e senza GER sono stati studiati mediante test χ^2 e *t* test per dati non appaiati. Quando l'analisi era limitata ai soggetti con asma, è stato invece usato l'Exact test di Fisher. La variabilità del PEF è stata trasformata in scala logaritmica per poter ottenere una distribuzione normale. La regressione logistica è stata impiegata per valutare l'effetto del GER notturno sui sintomi e sull'asma, aggiustando per possibili fattori di confondimento. È stato accettato come significativo un valore di *p* <0.05. Per i calcoli è stato impiegato un package statistico (Stat View, versione 5.0; SAS Institute Inc; Cary, NC).

RISULTATI

Nei soggetti del gruppo casuale, il GER notturno è stato riportato nel 3.4% a Reykjavik, nel 4.8% a

Tabella 2—Caratteristiche del campione dei soggetti senza e con GER notturno riferito dopo essersi coricati, una o più volte la settimana*

Caratteristiche	senza GER (n=2,096)	con GER (n=101)
età (anni)	33 \pm 7	34 \pm 7
BMI, Kg/m ²	23.3 \pm 3.4	25.1 \pm 3.6†
maschi %	47	49
fumatori %	34	41
rinite %	27	40‡
turbe legate al sonno %		
russamento (\geq 3 notti/sett.)	5	16†
apnee riferite (\geq 1 notte/sett)	1	5‡
sudorazioni nott. (\geq 3 notti/sett)	3	11†
incubi (\geq 1 notte/sett)	4	17†
sintomi diurni %		
cefalea mattutina (\geq 3 giorni/sett)	2	6 §
sonnolenza diurna (\geq 3 giorni/sett)	14	30†
addormentamenti involontari (\geq 1 giorno/sett)	4	8§

*valori dati come media \pm ds o %.

†*p* < 0.001.

‡*sp* < 0.01.

§*p* < 0.05.

Uppsala, nel 6,3% a Göteborg e nel 4.3% ad Anversa, per un totale di 101 soggetti (4.6%). Età e sesso dei soggetti era simile a quelli dei soggetti senza GER, ma essi erano più spesso in sovrappeso (più alto BMI), e più spesso con sintomi diurni e notturni legati a sonno disturbato (Tabella 2). I soggetti con GER dopo essersi coricati riportavano una prevalenza di tutti i sintomi e dell'asma da 2 a 3 volte superiore rispetto a quelli senza GER (Tabella 3). Tutte queste differenze, eccetto per il GER e la tosse mattutina, rimanevano significative anche dopo aver corretto il calcolo per il centro medico di riferimento, il sesso, l'età, il fumo, il BMI, ed i sintomi correlati al sonno disturbato (Tabella 3). Tredici soggetti (0.6%) della popolazione casuale erano in terapia con teofillina. Anche la correzione per questo fattore non faceva variare il risultato.

Nella popolazione generale, i soggetti con GER notturno mostravano una più ampia variazione media del PEF rispetto a quelli senza GER (5.4 \pm 4.2% vs 4.2 \pm 3.5%, rispettivamente; *p* <0.05), ma non c'era differenza nella prevalenza di atopia (39% vs 30%), BHR (19% vs 13%), o valore predetto di FEV₁ (107 \pm 12% vs 107 \pm 12%).

Quando sono stati uniti i soggetti sintomatici e quelli casuali, si è ottenuto un totale di 276 soggetti con asma. I soggetti con GER notturno e asma avevano un BMI significativamente più alto e una maggior prevalenza di sintomi legati a turbe del sonno (Tabella 4). Essi avevano anche una più elevata pre-

Tabella 3—Sintomi respiratori e asma nei soggetti senza e con GER notturno riferito*

Sintomi	senza GER notturno (n=2,096)	con GER notturno (n=101)	OR (95% CI)
Wheezing	24	47†	2.5 (1.6-3.9)
Costrizione notturna del torace	11	23†	2.3 (1.4-3.8)
Mancanza di respiro a riposo	5	14†	2.8 (1.5-5.3)
Mancanza di respiro sotto sforzo	15	31†	2.7 (1.7-4.4)
Mancanza di respiro notturna	4	13†	2.9 (1.5-5.6)
Asma diagnosticata dal medico	4	9‡	2.2 (1.04-4.7)
Tosse notturna	31	59†	3.0 (1.9-4.9)
Tosse mattutina	12	20‡	1.7 (0.96-2.9)
Catarro mattutino	13	31†	3.0 (1.9-4.9)

*valori in % se non diversamente indicati, OR=odd ratio; CI=intervallo di confidenza.

†p<0.001.

‡p<0.05.

valenza per tosse notturna e catarro diurno, ed un aumento della variabilità del PEF rispetto ai soggetti con solo asma. Fra i due gruppi di soggetti con asma non si sono evidenziate differenze significative nella presenza di atopia, BHR, FEV₁ medio (Tabella 5).

DISCUSSIONE

Il nostro studio, basato su campioni casuali di giovani adulti di tre Paesi europei, mostra che gli individui con GER dopo coricati hanno una maggior probabilità di manifestare sintomi respiratori e asma. Il gruppo di coloro che hanno GER notturno presenta anche una maggior prevalenza di sintomi legati al sonno disturbato, quali russamento, sudorazione notturna, apnee, sonnolenza diurna. I nostri risultati portano l'attenzione sull'ostruzione parziale o totale delle vie aeree prossimali durante il sonno, sia nel caso della sindrome delle apnee ostruttive (OSAS),²² che nel caso della cosiddetta sindrome della resistenza delle vie aeree prossimali.²³ La conseguenza era la stessa per entrambe i tipi di pazienti: il soggetto cerca di far entrare aria nei polmoni, aumentando lo sforzo inspiratorio.^{22,23} In teoria, il progressivo incremento della pressione negativa intratoracica potrebbe determinare una risalita (per suzione) del contenuto gastrico in esofago. Basandosi su questo studio epidemiologico trasversale, possiamo solo discutere se l'acido già presente in esofago terminale possa scatenare tosse per meccanismo riflesso esofago-tracheale,²⁴ o se il liquido gastrico raggiunge la laringe, dove, in virtù del flusso aereo inspiratorio turbolento (russamento), possa trasformarsi in un aerosol che viene inalato in trachea, causando così un insulto diretto sulle strutture mucose.

Ci sono parecchi aspetti metodologici che vanno discussi. Il più importante è che la nostra definizione di GER notturno si basa su segni soggettivi: è no-

to che la relazione fra GER riferito e misure oggettive, come la pHmetria 24 ore, è debole.⁴ Tenendo conto di quanto sono prevalenti i sintomi di GER,²⁴ il nostro criterio piuttosto stretto della presenza di sintomi di GER almeno una volta la settimana rappresenta probabilmente solo la popolazione generale più grave. Un secondo aspetto è quello che in questo studio l'uso di tre diverse lingue può indurre motivi di errore. Il questionario usato si basa sul questionario Nordic sul sonno.²⁵ Rispetto a molti al-

Tabella 4—Soggetti asmatici senza e con GER notturno riferito dopo essersi coricati una o più volte la settimana*

Caratteristiche	senza GER (n=250)	con GER (n=26)
età, anni	33 ± 7	33 ± 6
maschi	45	27
BMI Kg/m ²	23.6 ± 3.6	26.7 ± 6.9†
Fumatori	35	36
Rinite	72	62
Terapia antiasmatica		
β ₂ agonisti inalatori	72	73
Steroidi inalatori	29	35
β ₂ agonisti orali	10	12
Teofillina	9	19
Sintomi correlati al sonno		
Russamento (≥3 notti/sett)	13	27
Apnee riferite (≥1 notte/sett)	3	6
Sudorazioni notturne (≥3 notti/sett)	6	29‡
Incubi (≥1 notte/sett)	5	16§
Sintomi diurni		
Cefalea diurna (≥3 giorni/sett)	3	16§
Sonnolenza diurna (≥3 giorni/sett)	23	46§
Addormentamenti involontari (≥1 giorno/sett)	6	16

*valori dati come media ± ds o %. Vedi tab. 3 per le abbreviazioni non usate nel testo.

†p<0.001.

‡p<0.01.

§p<0.05.

Tabella 5—Sintomi respiratori nei soggetti asmatici senza o con GER notturno riferito dopo essersi coricati per una o più volte la settimana*

Sintomi	senza GER (n=250)	con GER (n=26)
Wheezing	88	96
Costrizione notturna del torace	55	54
Mancanza di respiro a riposo	32	27
Mancanza di respiro sotto sforzo	61	78
Mancanza di respiro notturna	35	46
Tosse notturna	49	73†
Tosse mattutina	26	42
Catarro mattutino	26	58‡
Atopia	67	65
BHR	69	72
FEV ₁ %pred.	100 ± 15	101 ± 13
Variabilità del Pef	6.6 ± 5.8	8.9 ± 6.6†

*valori dati come media ± ds o %. Vedi tab. 3 per le abbreviazioni non usate nel testo.

†p < 0.001.

‡p < 0.01.

tri precedenti, la più rilevante diversità di questo questionario è rappresentata dall'introduzione di una scala a 5 punti per indicare quante notti o giorni alla settimana i sintomi compaiono. Ciò è stato fatto al fine di facilitare i confronti quando il questionario è usato in Paesi differenti. Come riportato in precedenti analisi su campioni casuali di soggetti, la diversa prevalenza dei disturbi del sonno osservata nei due centri svedesi era della stessa ampiezza di quella osservata fra centri svedesi e non.^{9,10} Quindi, non riteniamo che gli errori di traduzione rappresentino un problema fondamentale in questo studio. Uno studio di validazione sul questionario dell'intervista prevista dall'ECRHS ha inoltre mostrato una buona rispondenza, suggerendo che la soggettività sintomatologica non è condizionata da differenze trans-culturali.

La definizione di asma usata nello studio è basata sulla diagnosi di asma posta dal medico. La definizione è stata ritenuta buona sia in termini epidemiologici che clinici.²⁷ Per escludere i soggetti che hanno avuto asma solo in epoca infantile, abbiamo considerato solo soggetti che abbiano riferito sintomi solo nei 12 mesi precedenti. Non avendo incluso adulti oltre i 44 anni, abbiamo probabilmente evitato molti dei problemi legati alla discriminazione fra asma e COPD. La teofillina è nota causare GER²⁸ e può rappresentare un fattore di confusione nel nostro studio. Comunque, poiché solo 5 dei soggetti dello studio erano in trattamento teofilinico, la possibilità di valutare la forza della relazione fra uso di teofilina e GER risulta molto bassa.

Nel presente studio, come in altri precedenti,¹⁻⁴ la chiara associazione fra GER e asma pone il quesito di quanti siano i soggetti con entrambe le malattie

da dover gestire. È stato consigliato, a tal proposito, di prevedere un ciclo di 3 mesi di terapia con inibitori della pompa protonica ad alte dosi nella gestione di soggetti adulti con asma e sintomi probanti per presenza di GER.²⁹ Studi atti a valutare il ruolo della terapia antireflusso hanno dimostrato un miglioramento soggettivo, ma scarsi effetti sulla funzione respiratoria.⁶ La forte correlazione fra turbe respiratorie durante il sonno e GER riferito dopo essersi coricati indica che i soggetti asmatici con GER notturno e sonnolenza diurna, o altri sintomi legati alle turbe del sonno dovrebbero essere indirizzati a studi del sonno, compresa la pHmetria 24 ore. Nei soggetti asmatici con turbe del sonno un trattamento con C-PAP andrebbe tenuto presente. Fra gli outcomes dello studio sulla C-PAP, dovrebbero essere compresi sia i sintomi respiratori che i disturbi del sonno. Sebbene studi precedenti^{30,31} non abbiano tenuto conto del possibile ruolo del GER notturno, esistono dati³² sul miglioramento del controllo dell'asma dopo terapia con C-PAP e anche sulla ridotta presenza di BHR nei russatori e nei soggetti con OSAS dopo C-PAP per 2-3 mesi. Anche se un soggetto valutato con pHmetria 24 ore mostra un reflusso correlato al sonno, tale fenomeno garantisce un legame stretto di tipo causale fra i due eventi.

Per concludere, il GER riferito dopo essersi coricati è fortemente legato con un'elevata prevalenza sia di asma che di sintomi respiratori, così come di sintomi di OSAS. L'occlusione parziale o totale delle vie aeree prossimali durante il sonno, seguita da un regime più negativo della pressione intratoracica, potrebbe creare le condizioni per l'insorgenza di GER notturno e, di conseguenza, per l'insorgenza di sintomi respiratori.

RINGRAZIAMENTI: si ringrazia la Sig.ra Elsbeth Scholtes del Department of Medicine, dell'Università di Uppsala, per l'assistenza alla traduzione del questionario sul sonno in lingua olandese. Si ringrazia il Prof. Wilfried de Backer per l'aiuto fornito nella conduzione dello studio sul sonno ad Anversa.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Urschel HC, Paulson DL. Gastroesophageal reflux and hiatal hernia: complications and therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 53:21-32
- 2 Sontag SJ. Gastroesophageal reflux and asthma. *Am J Med* 1997; 103(suppl):84S-90S
- 3 Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(suppl):S23-S32
- 4 Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:34-39
- 5 Harding SM. Nocturnal asthma: role of nocturnal gastro-esophageal reflux. *Chronobiol Int* 1999; 16:641-662
- 6 Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1998; 114:275-283

- 7 Field SK, Gelfand GAJ, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1999; 116:766–774
- 8 Burney PGJ, Luczynska CM, Chinn S, et al. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7:954–960
- 9 Janson C, Gislason T, De Backer W, et al. Daytime sleepiness, snoring and gastroesophageal reflux among young adults in three European countries. *J Intern Med* 1995; 237:277–285
- 10 Janson C, Gislason T, De Backer W, et al. Prevalence of sleep disturbances among young adults in three European countries. *Sleep* 1995; 18:589–597
- 11 Janson C, De Backer W, Gislason T, et al. Increased prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma: a population study of young adults in three European countries. *Eur Respir J* 1996; 9:2132–2138
- 12 Douglas NJ. Nocturnal asthma [editorial]. *Thorax* 1993; 48:100–102
- 13 Fitzpatrick MF, Engleman H, Whyte KF, et al. Morbidity in nocturnal asthma: sleep quality and daytime cognitive performance. *Thorax* 1991; 46:569–573
- 14 Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways disease. *Chest* 1987; 91:540–546
- 15 Burney PGJ, Laitinen LA, Pedrizet S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) bronchial symptoms questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989; 2:940–945
- 16 European Community for Coal and Steel. Standardization of lung function tests. *Clin Respir Physiol* 1983; 19(suppl):22–27
- 17 Knox AJ, Wisniewski A, Cooper S, et al. A comparison of the Yan and a dosimeter method for methacholine challenge in experienced and inexperienced subjects. *Eur Respir J* 1991; 4:497–502
- 18 Higgins BG, Britton JR, Chinn S, et al. Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiological studies. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:588–593
- 19 Björnsson E, Janson C, Håkansson L, et al. Serum eosinophil cationic protein in relation to bronchial asthma in a young Swedish population. *Allergy* 1994; 49:730–736
- 20 Janson C, Gislason T, Boman G, et al. Sleep disturbances in patients with asthma. *Respir Med* 1990; 84:37–42
- 21 Gislason T, Reynisdóttir H, Kristbjarnarson H, et al. Sleep habits and sleep disturbances among the elderly: an epidemiological survey. *J Intern Med* 1993; 234:31–39
- 22 Berg S, Hybinette JC, Gislason T, et al. Intrathoracic pressure variation in obese habitual snorers. *J Otorhinolaryngol* 1995; 24:238–241
- 23 Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, et al. A cause of excessive daytime sleepiness: the upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993; 104:781–787
- 24 Howard PJ, Heading RC. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease. *World J Surg* 1992; 16:288–293
- 25 Partinen M, Gislason T. Basic Nordic sleep questionnaire (BNSQ): a quantitated measure of subjective sleep complaints. *J Sleep Res* 1995; 4(suppl):150–155
- 26 Sunyer J, Basagana X, Burney P, et al. European Community Respiratory Health Survey: international assessment of the internal consistency of respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:930–935
- 27 Torén K, Brissman J, Järvholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires: a literature review. *Chest* 1993; 104:600–608
- 28 Ruzkowski CJ, Sanowski RA, Austin J, et al. The effects of inhaled albuterol and oral theophylline on gastroesophageal reflux in patients with gastroesophageal reflux disease and obstructive lung disease. *Arch Intern Med* 1992; 152:783–785
- 29 Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into association. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:251–259
- 30 Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1502–1504
- 31 Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N, et al. Nocturnal asthma: snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J* 1988; 1:902–907
- 32 Lin CC, Lin CY. Obstructive sleep apnea syndrome and bronchial hyperreactivity. *Lung* 1995; 173:117–126