



Astım ve obezite

Asthma and obesity

● Buket Mermit Çilingir, ● Hülya Günbatar

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Özet

Son yıllarda dünyada hem obezite hem de astım görülme sıklığı artmıştır. Her iki hastalığın birlikte artış göstermesi obezitenin mekanik etkisi, inflamasyon, oksidatif stres, genetik ve epigenetik faktörler, yaşam tarzı ve çevresel maruziyetler gibi birtakım ortak mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Obezitenin eşlik ettiği astımda semptomlar daha şiddetlidir, atak nedeni ile hastaneye yatış sıklığı artmıştır ve tedaviye cevap alınması güçtür. Ayrıca astım tedavilerinin pek çok yan etkisi vardır. Obezite ve astım arasındaki ilişki mekanizmalarının netleşmesi ile yeni tedavi yaklaşımları ortaya konmuştur. Diyet ve egzersiz ile obez astımlıların klinik seyrinin iyileştiği gösterilmiştir. Obezite cerrahisi ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Metabolik sendromun eşlik ettiği hastalarda metformin ve statinlerin fayda sağladığını gösteren çalışmalar vardır. Antioksidan içeren diyetlerin de astım kontrolünde yararı vardır. Ancak bu tedavi seçeneklerine yönelik daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Astım; inflamasyon; obezite.

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır.^[1] Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre en riskli on hastalıktan biridir.^[2] Obezite, Beden Kitle İndeksi ölçümü ile belirlenir. BKİ, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle hesaplanır. Dünya Sağlık Örgütü, BKİ'nin 25 ve üzerinde olmasını şişmanlık, 30 ve üzerinde olmasını ise obezite olarak tanımlamıştır.^[3]

Son yıllarda özellikle yeme alışkanlığındaki değişikliklerden ve sedanter yaşam tarzından dolayı obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların insidansında hızlı bir artış gözlenmektedir. Obezitede artan yağ dokusunun enerji depolamak dışındaki fonksiyonları ortaya çıktıkça eşlik eden Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok hastalığın da bu fonksiyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.^[4]

Abstract

In the recent years frequency of obesity and asthma alone and concurrently has been growing. This togetherness has been suggested depending on mutual mechanism such as inflammation, oxidative stress, genetic and epigenetic factors, lifestyle, environmental exposure and mechanic effect of obesity. Asthma symptoms are more severe when the patient has obesity furthermore hospitality due to asthma attack increases and treatment response declines. As the mechanisms between asthma and obesity come out new treatment options demonstrated. It has been shown that prognosis improves by diet and exercise in obese asthma patients. Positive results has been reported with obesity surgery. Some studies revealed benefit with metformin and statins in patients who has metabolic syndrome coinsidence. Diets containing antioxidants have been supported to be effective in asthma control. But these treatment options need to be confirmed by comprehensive studies.

Keywords: Asthma; inflammation; obesity.

Yine DSÖ verilerine göre astım tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilemekte ve bu oran giderek artmaktadır. Obezite astım prevalansı ve insidansını artırır.^[5] Obezitenin eşlik ettiği astımda hastalık daha ciddi seyrederek, tedaviye cevap alınması güçtür ve astım atağı nedeni ile hastaneye yatış sıklığı artmıştır.^[6]

Obez astımlılarda kliniği ağırlaştıracak mekanik etkiler ve inflamasyon sürecinin şiddetlenmesini açıklayacak inflamatuvar yolların aktivasyonu biraradadır.

Mekanik Etkiler

Obezlerde abdominal yağ dokusu artar, diyafram yukarı kalkar. Buna bağlı olarak fonksiyonel rezidüel kapasite düşer. Çalışmalar, BKİ ile FVC arasında ters ilişki olduğunu ortaya koymaktadır.^[7] Hava yolu akımında azalmaya bağlı olarak FEV1'de düşer. Böylelikle FEV1/FVC oranı astımlılarda olduğu gibi de-



ğişmez. Obezlerde solunum fonksiyon testindeki en belirgin özellik FEF 25–75'in düşüğüdür.

Yağ dokusunun göğüs kafesine basısı ve pulmoner kan akımında artış sonucu solunum yolu kompliyansı azalır. Pulmoner kompliyansa düşme, solunum sırasında artmış oksijen tüketimine ve dispne subjektif artışa yol açar. Hasta daha hızlı frekansta daha düşük tidal hacimler ile solur.^[8]

İnflamasyon

Obezitede düşük düzeyde inflamatuvar bir süreç vardır.^[9] Çalışmalar CRP, TNF- alfa ve IL-6 düzeylerinin obezlerde daha yüksek olduğunu göstermiştir. BKİ ile CRP arasında ve yağ oranı ile IL-6 arasında ilişki vardır.^[10]

Adipoz doku, her iki hastalığın mekanizmasında da rol alan adipokinleri üreterek bu inflamasyonu düzenler.^[11] Obez hastalarda en çok çalışılmış adipokin leptindir. Leptin adipoz dokuda sentezlenip salınır ve obezlerde artmıştır.^[12] Leptin TNF-alfa ve IL-6 gibi astım ile ilişkisi bilinen inflamatuvar mediyatörlerin salınımını stimüle eder.^[13,14]

TNF-alfa da adipoz dokuda leptin üretimini ve salınımını etkiler.^[15] Bir çalışmada serum leptin seviyesinin astımlı erişkinlerde, özellikle kadınlarda yüksek olduğu belirtilmiştir.^[16] Adiponektin ise antiinflamatuvar bir adipokindir. IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltırken IL-10 gibi antiinflamatuvarları artırır.^[17,18] BKİ ile adipokin arasında ters ilişki söz konusudur.^[19]

Oksidatif Stres

Reaktif oksijen radikali ürünleri proinflamatuvar sitokin salınımında artışa ve inflamasyonda kötüleşmeye neden olur.^[20] Astım olmayanlar ile karşılaştırıldığında astımlılarda artmış sistemik oksidatif stres vardır.^[21] Artmış oksidatif stres, lipid peroksidasyon ürünleri üretimindeki artışa, artmış plazma isoprostan düzeyine bağlı olabilir.^[22] Bir çalışmada havayolu oksidatif stresinin bir prostoglandin olan 8 isoprostanın exhalasyon havasındaki düzeyi ile gösterilebileceği belirtilmiş ve 8 isoprostan konsantrasyonu ile astım ciddiyeti arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir.^[23] Obezite de artmış oksidatif stres ile ilişkilidir. Astım hastalarının astım şiddetine göre sınıflandırıldığı bir çalışmada, orta ve ağır derecede astımı olan hastalarda BKİ ile 8 isoprostan düzeyi arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.^[24] Sood ve arkadaşları ise 8 isoprostan plazma düzeyi ile BKİ arasında sadece kadınlarda bir ilişki olduğunu gözlemlemiştir.^[25]

Genetik

Her iki hastalıkta ortak genetik yatkınlıktan söz edilebilir. Halstrand ve arkadaşlarının aynı cinsiyetten 1001 monozyotik ve 383 dizozotik ikiz üzerinde yaptıkları çalışmada astım ve obezitenin yaklaşık %8 oranında ortak genlere sahip olduğu belirlenmiştir.^[26] Beta- 2 adrenerjik reseptör kodlayan genler 5q31-q32 dir. Bu reseptörün ARG16 polimorfizmi nokturnal astım ile ve uzun etkili beta-2 agonistlere verilen cevapla ilişkilidir.^[27] Beta-2 adrenerjik reseptörün GLN 27 polimorfizmi ile obezite arasında ilişki vardır.^[28] Ayrıca bu gen beta- 2 agoniste bronkodilatör cevabı düzenler.^[29] Glukokortikoidleri kodlayan

NR3C1 de hem astım hem obezite ile ilişkili olan 5q31-q32 de lokalizedir.^[30,31] Bu gendeki polimorfizm bronşial astımla ve kontrolü zor astımla ilişkilidir.^[32,33] Astım ve obezitede önemli olan immün ve inflamatuvar cevabı düzenleyen TNF- alfa gen kompleksi 6p21.3'te lokalizedir. Hem astımda hem de obezitede TNF- alfa geninde 308-G/A polimorfizmi pek çok çalışmada gösterilmiştir.^[34,35]

Epigenetik Faktörler

Diğer hastalıklar gibi, annenin gebeyken aldığı gıdaların ve erken yaştaki yeme alışkanlıklarının astım ve obezite gelişiminde etkili olabileceği bildirilmektedir. Annenin gebelikte elma, balık, yumurta ve vitamin E, çinko, selenyum, demir, yağ asitleri, vitamin D içeren besinleri tüketmesinin yenidoğan immün sistemini ve akciğer gelişimini etkilediği belirtilmektedir. Düşük doğum ağırlığı ile astım arasında ve yine düşük doğum ağırlığı ile sonraki yıllarda gelişen özellikle abdominal obezite arasında ilişki vardır.^[36]

Cinsiyet

Cinsiyet açısından astım ve obeziteyi değerlendirirsek, bazı çalışmalarda obezite ile sadece kadın astımlılar arasında ilişki saptanmışken^[37,38] diğerlerinde kadın ile erkek arasında bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.^[39,40] BKİ'nin 30'un üzerinde olduğu 19 bin 126 erişkin Alman kadın ile yapılan bir çalışmada obez olmayanlara göre astım riski 1.8 kat artmıştır.^[41] Eğer bir cinsiyet farklılığı olduğunu düşünürsek bu farklılık muhtemelen östrojen ile ilişkilidir. Obezitede androjen seviyesi artar ve androjenlerin östrojene dönüşümü yağ dokusunda olur. Menstruasyon döngüsünde artmış östrojen seviyeleri astım semptomlarında artışa yol açar.^[42] Bir çalışmada dışarıdan östrojen tedavisi alan hastaların astım atağı geçirme riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir.^[43] Yine postmenapozal östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda da astım ve astım benzeri semptomlarda anlamlı artışlar vardır.^[44]

Daha önce bahsettiğimiz gibi leptin, adipoz dokudan salınır ve obezlerde 4–6 kat artmıştır.^[45] Eşit BKİ'de leptin seviyesinin kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu dikkat çekicidir.^[46,47] 25 yıl takip edilen hastalarda obezitenin kadınlarda astıma, metabolik sendromdan daha fazla neden olduğu gösterilmiştir.^[48] Astım kontrol testi yapılan kadın astımlılarda BKİ yüksek ise astım kontrolünün kötü olduğu ortaya çıkmıştır.^[49]

Fenotip Değişikliği

Yeni çalışmalar obez astımlılarda iki fenotipin öne çıktığını bildirmektedir. Bunlardan ilki oniki yaşında önce ortaya çıkan, allerjik semptomlar, egzema öyküsü ve yüksek Ig E düzeyi ile ilişkili, var olan obezite ile komplike olan, cinsiyet ayrımı gözetmeyen erken başlangıçlı, diğeri ise obeziteden kaynaklanan, atopik olmayan ve özellikle kadınlarda görülen geç başlangıçlı fenotiptir.^[50,51] Son zamanlarda astımlı hastalar ile yapılan çalışmalarda, vücut kitle indeksi (BKİ) daha yüksek olanların akciğer dokusunda eozinofil sayısının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca IL-5, astımı olan obez hastalarda, zayıf astımlılara kıyasla balgamda daha fazla bulunmuştur ve bu artış da

artmış BMI ile koreledir.^[52] Astımın bu şekilde fenotipik olarak ayrılması özellikle tedavi seçenekleri açısından önemlidir. Geç başlangıçlı fenotipte hastaların kilo vermesi ile semptomlarda anlamlı düzelme sağlandığı belirtilmektedir. Ayrıca IL-5'e özgü antikora deri altı enjeksiyonunun, ciddi astımlı kişilerde astım alevlenmelerini azalttığı bildirilmiştir.^[53]

Komorbidite

Obezitede görülebilen GÖRH, Uyku apne sendromu, Tip 2 diyabet ve Hipertansiyon astımı şiddetlendirir. Obezite, mide asidinin boğaza ve oradan da hava yoluna kaçışını kolaylaştıran gastroözefagal sfinkterde gevşeme yapar. Havayollarının mide asidi ile teması ise mikroaspirasyonlar ile bronkokonstrüksiyona yol açar.^[54] Ayrıca obezlerde artmış karın içi basıncı mekanik olarak gastroözefagal basınç gradientini artırır. Yaşları 20 ile 44 arasında değişen 16 bin kişilik geniş bir kitlenin incelendiği epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre BKİ 30'un üzerinde olan astımlılarda GÖRH veya horlama tesbit edilmiştir.^[55]

Hiperinsülinemi ile karakterize Tip 2 diyabet ile astım arasında da bir ilişki vardır. Astım tanılı obez çocuklarda insülin direncinin, astım tanısı olmayanlara göre daha fazla olduğu ortaya konmuştur.^[56] İnsülin direncinin proinflamatuvar süreci tetikleyerek bu sonucu doğurduğu söylenebilir ancak bu konuyu destekleyecek daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Hipertansiyon obezlerde çok sık görülür.

Hipertansiyon diyastolik kalp yetmezliğine ve pulmoner konjesyona neden olur. Havayollarındaki ödemin akciğer parankimindeki retraktıl gücü azaltarak havayollarını daralttığı düşünülmektedir.^[57]

Yaşam Tarzı ve Çevresel Faktörler

Her iki hastalık da azalmış fiziksel aktivite sonucu artmış olabilir.^[60] İşsizlik ile artmış BKİ arasında ilişki vardır.^[61] BKİ ile kısıtlı fiziksel aktivite ve uzun saatler televizyon izleme arasında da ilişki vardır.^[62] Ayrıca obez insanlar dışarı çıkmayı pek sevmezler ve iç ortam allerjenleri ve kimyasalların da astım gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir.^[63] Semptomları arttırdığı için egzersizden kaçınmaları ve aldıkları kortikosteroid tedavinin yan etkilerinden dolayı astım hastalarının obez olma riski artmıştır.^[65]

Tedavi

Astım ilaçları obez astımlılarda tam bir kontrol sağlamamaktadır. Kaldi ki bu tedavilerin adrenal yetmezlik, osteoporoz ve daha sık solunum yolu viral enfeksiyon geçirme gibi pek çok yan etkisi de vardır. Bu nedenle, bu hastalar için, astımda kullanılan ilaçlarda doz arttırımına gitmek yerine, alternatif tedavi yöntemleri belirlemek gerekmektedir.

Obez astımlıların egzersiz ve diyetle teşvik edilerek kilo vermeleri amaçlanmalıdır. Böylece astımın kontrol altına alınması kolaylaşabilir. Diyet ve egzersiz ile obez astımlıların klinik seyrinin iyileştiği gösterilmiştir.^[63]

Cerrahi dışı uygulanan kilo verme yöntemleri ile yaklaşık %10 oranında kilo verilebildiği ve bu oranın da akciğer fonksiyon-

ları üzerinde iyileşme sağladığı belirtilmektedir.^[64] Otuz sekiz astımlı obez hastanın katıldığı bir klinik çalışmada, hastaların bir kısmına sekiz hafta süreyle düşük kalorili diyet verilmiş ve ortalama ağırlıklarının %14.5'ini kaybetmeleri sağlanmıştır. Sekiz haftanın ve bir yılın sonunda kilo veren grupta FEV1 ve FVC'de düzelme, nefes darlığı, kurtarıcı ilaç kullanımı ve atak sıklığında azalma görülmüştür.^[65]

Cerrahi girişim ile ise yaklaşık %20 oranında kilo kaybı olduğu ve bu oran ile daha fazla bir klinik düzelme sağlandığı belirtilmektedir. 23 astımlının cerrahi sonrası 12 ay izlendiği bir çalışmada, bu süre sonunda, astımda anlamlı fizyolojik ve klinik düzelme olduğu belirtilmiştir.^[66] Yaklaşık %50 hastada astımda iyileşme, atak sıklığı, ilaç kullanımı, hospitalizasyon ve şiddet skorunda %90'lara varan düzelme saptanmıştır.^[67]

Obezite ve metabolik sendromun eşlik ettiği astımlılarda hastalık daha ağırdır ve tedaviye cevap almak daha güçtür. Çünkü bu hastalarda sistemik inflamasyon, insülin direnci, kas kitle artışına bağlı akciğer kapasitesinde azalma söz konusudur. Tedaviye metformin eklenmesinin obez astımlılarda klinik iyileşme sağladığını bildiren çalışmalar vardır.^[68,69] Dişi BABL/C fareleri ile yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre metformin eozinofilik inflamasyonu, peribronşial fibrozisi ve musin sekresyonunu azaltır.^[70] Statinlerin tedaviye eklenmesinin de yarar sağladığı belirtilmektedir. BKİ 30'un üstünde olan bayan ağırlıklı ciddi astımlıların takip edildiği bir klinikte standart astım tedavisine 1 yıl boyunca statinler eklenmiş, sonuçta astım kontrol testi skorunda iyileşme ve semptomlarda azalma görülmüştür.^[71] Ancak bu konu ile ilgili kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yağda eriyen vitaminler olan A, D, E ve C vitaminlerini içeren diyetin astım tedavisinde fayda sağladığı bildirilmiştir.^[72] Vitamin A düzeyi ile astım şiddeti arasında ters ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır.^[73,74] Vitamin D takviyesinin vücut yağ kitlesini azalttığı ve obezlerde insülin duyarlılığını iyileştirdiğini ortaya koyan çalışmalar, D vitamini takviyesinin obez astımlılarda faydalı olacağını düşündürmektedir.^[75] Vitamin E ve Vitamin C de antioksidandır ve her ikisinin de astım şiddetini azalttığını gösterilmiştir.^[76,77] Balık yağının ana bileşenleri olan omega 3, eikosapentotanic asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)'in astımı iyileştirdiği bildirilmiştir.^[78]

Antioksidanları içeren diyetin astımı kontrol altına alabileceği belirtilmektedir.^[72] Ancak obez astımlılarda iyileşme sağlayabilecek besinler ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç

Obezite, astım gelişme riskini artırır ve astımı kontrol altına almayı zorlaştırır. Özellikle geç ortaya çıkan astımda obezitenin astım gelişimi açısından belirleyici olduğu yönünde çalışmalar giderek artmaktadır. Eşlik eden komorbiditelerin varlığı da dikkate alındığında, tüm dünyada artan ve önemli bir halk sağlığı sorunu olan obezite ile mücadele etmek astımlı hastaların tedavisinde mutlaka yer almalıdır. Obezite ve astım arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar, obezitenin eşlik ettiği astımlılarda yeni tedavi seçenekleri sunulabilmesi açısından önemlidir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiřtir.

Kaynaklar

1. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, June, 3–5, 1997). Geneva: WHO.
2. WHO Global strategy on diet, physical activity and health. *Food Nutr Bull* 2004 Sep;25(3):292–302.
3. James WP. What are the health risks? The medical consequences of obesity and its health risks. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106(Suppl 2):1–6.
4. Sanchez-Recalde A, Carlos Kaski J. Diabetes mellitus, inflammation and coronary atherosclerosis: current and future perspectives. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(6): 751–63.
5. Boulet LP. Asthma and obesity *Clin Exp Allergy* 2013;43:8–21.
6. Pradeepan S, Garrison G, Dixon AE. Obesity in asthma: Approaches to treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Oct;13(5):434–42.
7. Jones, R.L.Nzekwu, M.M. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130:827–833.
8. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:112–9.
9. Visser, M. Bouter, L. M. McQuillan, G. M. et al, Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001;107:E13.
10. Park, H. S. Park, J. Y. Yu, R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69:29–35.
11. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:911–919.
12. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*. 1997;3:1029–1033.
13. Brown, V. Warke, T. J. Shields, M. D. et al, T cell cytokine profiles in childhood asthma. *Thorax*. 2003;58:311–316
14. Cembrzynska-Nowak, M.Szkwarz, E.Inglot, A.D. et al, Elevated release of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by bronchoalveolar leukocytes from patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:291–295.
15. Zumbach, M.S.Boehme, M.W.Wahl, P. et al, Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:4080–4082.
16. Sood, A. Ford, E. S. Camargo, C. A. Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006;61:300–305.
17. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPAR-gamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R1220–R1225.
18. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the antiinflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323:630–635.
19. Engeli, S.Feldpausch, M.Gorzelnjak, K. et al, Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*. 2003;52:942–947.
20. Vincent, H.K.Innes, K.E.Vincent, K.R. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:813–839.
21. Nadeem, A.Chhabra, S.K.Masood, A. et al, Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:72–78.
22. Dut, R. Dizdar, E. A. Birben, E. et al, Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy*. 2008;63:1605–1609.
23. Montuschi, P.Corradi, M.Ciabattini, G. et al, Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:216–220.
24. Komakula, S.Khatiri, S.Mermis, J. et al, Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. *Respir Res*. 2007;8:32.
25. Sood, A.Qualls, C.Arynchyn, A. et al, Obesity-asthma association: is it explained by systemic oxidant stress?. *Chest*. 2009;136:1055–1062.
26. Hallstrand, T.S.Fischer, M.E.Wurfel, M.M. et al, Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1235–1241.
27. Turki, J. Pak, J. Green, S. A. et al, Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest*. 1995;95:1635–1641.
28. Large, V.Hellstrom, L.Reynisdottir, S. et al, Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest*. 1997;100:3005–3013.
29. SyamsuYusuf, I. Budu et al, The effect of polymorphism of the beta-2 adrenergic receptor on the response to beta-2 agonist in bronchial asthma patients. *Acta Med Indones*. 2007;39:8–12.
30. Lin, R.C.Wang, W.Y.Morris, B.J. High penetrance, overweight, and glucocorticoid receptor variant: case-control study. *BMJ*. 1999;319:1337–1338.
31. Rosmond, R.Chagnon, Y.C.Holm, G. et al, A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Obes Res*. 2000;8:211–218.
32. Panek, M.Pietras, T.Antczak, A. et al, The role of functional single nucleotide polymorphisms of the human glucocorticoid receptor gene NR3C1 in Polish patients with bronchial asthma. *Mol Biol Rep*. 2012;39:4749–4757.
33. Panek, M.Pietras, T.Antczak, A. et al, The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of the h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma. *Int J Mol Med*. 2012;30:142–150.
34. Aoki, T.Hirota, T.Tamari, M. et al, An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet*. 2006;51:677–685.
35. Sookoian, S.C.Gonzalez, C.Pirola, C.J. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes Res*. 2005;13:2122–2131.
36. Gold, D.R.Damokosh, A.I.Dockery, D.W. et al, Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:514–521.
37. Figueroa-Munoz, J.I.Chinn, S.Rona, R.J. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax*. 2001;56:133–137.
38. Chen, Y.Dales, R.Tang, M. et al, Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol*. 2002;155:191–197.
39. Chen Y, Dales R, Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest* 2006;130:890–5.
40. Guerra, S.Sherrill, D.L.Bobadilla, A. et al, The relation of body mass

- index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest*. 2002;122:1256–1263.
41. Seidell, J.C.de Groot, L.C.van Sonsbeek, J.L. et al, Associations of moderate and severe overweight with self-reported illness and medical care in Dutch adults. *Am J Public Health*. 1986;76:264–269.
 42. Chandler, M.H.Schuldheisz, S.Phillips, B.A. et al, Premenstrual asthma: the effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and beta 2-receptors. *Pharmacotherapy*. 1997;17:224–234.
 43. Lange, P.Parner, J.Prescott, E. et al, Exogenous female sex steroid hormones and risk of asthma and asthma-like symptoms: a cross sectional study of the general population. *Thorax*. 2001;56:613–616.
 44. Troisi, R.J.Speizer, F.E.Willett, W.C. 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.
 45. Maffei, M.Halaas, J.Ravussin, E. et al, Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1:1155–1161.
 46. Thomas, T.Burguera, B.Melton, L.J. III et al, Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism*. 2000;49:1278–1284.
 47. Hickey, M.S.Israel, R.G.Gardiner, S.N. et al, Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med*. 1996;59:1–6.
 48. Assad N, Qualls C, Smith LJ, Arynchyn A, Thyagarajan B, Schuyler M, Jacobs DR, Jr, Sood A. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:319–326.
 49. Kılıç H, Oguzülgen IK, Bakır F, et al. Asthma in obese women: outcomes and factors involved. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21: 290–6.
 50. Ruesten, A.Steffen, A.Floegel, A. et al, Trend in obesity prevalence in European adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PLoS One*. 2011;6:e27455.
 51. Srivastava, A. Cotton, C. Paterson, A. D. Sex- and age-of-onset-based locus heterogeneity in asthma. *Genet Epidemiol*. 2001;21:S154–S159.
 52. Desai, D. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; published online, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201208-1470OC>.
 53. Pavord, I.D. et al. *Lancet* 380,2012; 651–659.
 54. McCallister, J. W. Parsons, J. P. Mastrorarde, J. G. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update. *Thorax*. 2011;5:143–150.
 55. Gunnbjornsdottir, M. I. Omenaas, E. Gislason, T. et al, Obesity and nocturnal gastroesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J*. 2004;24:116–121.
 56. Al-Shawwa, B. A. Al-Huniti, N. H. DeMattia, L. et al, Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *J Asthma*. 2007;44:469–473.
 57. Polikepahad, S. Moore, R. M. Venugopal, C.S. Endothelins and airways—a short review. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 2006;119:3–51.
 58. Rasmussen, F.Lambrechtsen, J.Siersted, H.C. et al, Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the odense schoolchild study. *Eur Respir J*. 2000;16:866–870.
 59. Laitinen, J.Power, C.Ek, E. et al, Unemployment and obesity among young adults in a northern Finland 1966 birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:1329–1338.
 60. Rosmond, R.Bjorntorp, P. Psychosocial and socio-economic factors in women and their relationship to obesity and regional body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:138–145.
 61. Ahluwalia, S.K.Matsui, E.C. The indoor environment and its effects on childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:137–143.
 62. Huovinen, E.Kaprio, J.Koskenvuo, M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med*. 2003;97:273–280.
 63. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:36–49.
 64. Poirier, P.,T.D.Giles, G.A.Bray, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2006; 113:898–918.
 65. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320:827–32.
 66. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. 2011. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 128:508–515.
 67. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:897–909.
 68. Marrow VA, Foufelle F, Connell JM, et al. Direct activation of AMP-activated protein kinase stimulates nitric-oxide synthesis in human aortic endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278(34):31629–39.
 69. Davis B, Rahman A, Arner A. AMP –activated kinase relaxes agonist induced contractions in the Mouse aorta via effects on PKC signaling and inhibits NO induced relaxation. *Eur J Pharmacol* 2012;695(1–3):88–95.
 70. Park CS, Bang BR, Kwon HS, et al. Metformin reduces airway inflammation and remodeling via activation of AMP-activated protein kinase *Biochem Pharmacol* 2012;84(12):1660–70.
 71. Zeki AA, Oldham J, Wilson M, et al. Statin use and asthma control in patients with severe asthma. *BMJ Open* 2013;3(8).
 72. Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 96:534–543.
 73. Allen S, Britton JR,Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures:systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64(7):610–9.
 74. Ahmad SM, Haskell MJ, Ragip R, et al. Vitamin A status is associated with T- cell responses in Bangladeshi men. *Br J Nutr* 2009;102(6):797–802.
 75. Pathak K, Soares MJ, Calton EK, et al. Vitamin D supplementation and body weight status: a asystematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2014;15:528–34.
 76. Milan SJ, Hart A, Wilkinson M. Vitamin C for asthma and exercise- induced bronchoconstriction. *Conchrance Database Sysy Rev* 2013;(10):CD010391.
 77. Keaney JF Jr, Gaziano JM, Xu A, et al. Dietary antioxidants preserve endothelium- dependent vessel relaxation in cholesterol-fed rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(24):11880–4.
 78. Nakamura T, Azuma A, Kuribayashi T, et al. Serum fatty acid levels, dietary style and coronary hearth disease in three neighbouring areas in Japan: the Kumihama study *Br J Nutr* 2003;89:267–72.