

Çocukluk çağı obesite ilişkili astım

Kadriye Tol¹, Ümit Murat Şahiner^{2,*}

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Araştırma Görevlisi, ²Pediyatri Profesörü

*İletişim: umsahner@yahoo.com

SUMMARY: Tol K, Şahiner ÜM. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Childhood obesity-related asthma. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2021; 64: 77-86.

Asthma and obesity are two of the most common chronic health conditions in children, showing a parallel rise in prevalence over the last several decades. The parallel increase of obesity and asthma diseases shows that these two diseases may be related to each other. Today, there are many studies that can explain the relationship between obesity and asthma, including epidemiological, physiological, mechanical, immunological, genetic and environmental factors, but the relationship between obesity and asthma has not been fully explained yet. This relationship is evaluated as multifactorial with the studies conducted in recent years. The result of this is multifactorial for the work done in recent years has emerged as a different asthma phenotypes of asthma associated with obesity concept. In this review, the steps of this multifactorial relationship between asthma and obesity are tried to be explained. Uncovering all the factors of this multifactorial relationship will help to apply more specific treatment methods in the treatment of obesity-related asthma.

Key words: asthma, obesity, children.

ÖZET: Astım ve obesite, çocuklarda en sık görülen kronik sağlık durumlarından ikisidir ve son birkaç yıl içinde yaygınlıkları paralel bir artış göstermektedir. Obesite ve astım hastalıklarının birbirine paralel artış göstermesi bu iki hastalığın birbiriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Günümüzde obesite ve astım ilişkisini açıklayabilecek epidemiyolojik, fizyolojik, mekanik, immünolojik, genetik ve çevresel faktörleri içeren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte obesite ve astım arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla bu ilişkinin multifaktöriyel olduğu sonucu farklı bir astım fenotipi olarak obesite ilişkili astım kavramını ortaya çıkmıştır. Bu derlemede astım ve obesite arasındaki bu multifaktöriyel ilişkinin basamakları açıklanmaya çalışılmıştır. Bu multifaktöriyel ilişkinin tüm etmenlerinin ortaya çıkarılması obesite ilişkili astım tedavisinde daha spesifik tedavi yöntemlerinin uygulanmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: astım, obesite, çocuk.

Astım, hava yollarında kronik enflamasyonu ve bu enflamasyon sonucunda oluşan aralıklı hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Kronik enflamasyon karşılaşılan provokatif allerjenlere karşı hava yolu aşırı duyarlılığı ve buna bağlı çeşitli hücreler, hücre elementler ve sitokinler arasındaki etkileşim sonucu oluşmaktadır.¹ Hava yolu aşırı duyarlılığı ve kronik inflamasyon ekspiratuvar hava akımında değişken kısıtlılığa neden olurken özellikle gece yarısı ya da sabaha karşı hışıltı (vizing), öksürük ve nefes darlığı ataklarına neden olur. Astım tanısı astım belirtileri ve değişken hava

akımı kısıtlılığı varlığına dayanır.²

Astım fenotipleri

Astım altta yatan farklı hastalık süreçleri olan heterojen bir hastalıktır. Tanımlanan demografik, klinik ve/veya patofizyolojik, tedavi özelliklerine göre 'astım fenotipleri' olarak alt tiplerine ayrılır. Şiddetli astımı olan hastalarda fenotipe göre tedaviler vardır. Ancak bugüne kadar spesifik patolojik özellikler ile belirli klinik örüntüler veya tedavi yanıtları arasında güçlü bir ilişki bulunamamıştır. Astımda fenotipik

sınıflandırmanın klinik yararını anlamak için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.^{2,3}

Pediyatrik astımın epidemiyolojik çalışmaları, yeni astım riskinin çocuklarda tek tip olmadığını göstermektedir. Yaş, cinsiyet, ırk ve etnisite ve atopik koşulların gelişimi gibi faktörler astımın başlangıcını ve fenotipik özelliklerini önemli ölçüde etkiler.⁴ Astım için Küresel Girişim protokolü (Global Initiative for Asthma - GINA) 2020 verilerine dayanarak astım fenotipleri şu şekilde tanımlanmaktadır:

Alerjik astım: En kolay tanınan astım fenotipidir. Genellikle çocukluk çağında başlar. Hastaların büyük çoğunluğuna egzema, alerjik rinit, ilaç ve besin allerjisi gibi alerjik hastalık geçmişi ya da aile öyküsü eşlik eder. Tedavi öncesi alınan indüklenmiş balgam örneklerinde eozinofilik enflamasyon görülür. Bu astım fenotipine sahip hastalar inhale kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir.

Alerji-dışı astım: Alerjik durumla ilişkili olmayan astımlı hastaları kapsar. Hastaların balgam örneklerinde hücre profili nötrofilik, eozinofilik ya da sadece birkaç adet enflamatuar hücre (paucigranulocytic) görülebilir. Genellikle inhale kortikosteroidlere kısa süre yanıt verirler.

Geç başlangıçlı astım: Yetişkin yaş grubunda özellikle kadınlarda görülür. İlk kez yetişkin çağda görülen astım kliniği alerjik olmama eğilimindedir. Genellikle yüksek dozlarda inhale kortikosteroid gerektiren veya kortikosteroidlere nispeten dirençli astım fenotipidir.

Persistan hava yolu kısıtlılığı ilişkili astım: Uzun süredir astımlı olan bazı hastalarda, kalıcı veya tamamen geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlılığı gelişir. Uzun süreli var olan astıma bağlı hava yollarının yeniden yapılanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.²

Astım epidemiyolojisi

Astımın dünyada 300 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir.⁵ Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukluk döneminde astım prevalansı 1980'lerin başından itibaren artmış; 1980'de %3.6'dan 1990'ların ortasında %7.5'e çıkmıştır.⁶ Çocukluk astım prevalansı 2001-2010'dan daha yavaş artmasına rağmen ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından yapılan son tahminler astım prevalansının %8.4'e yükseldiğini ve 18 yaşın

altındaki altı milyondan fazla çocuğa astım tanısı konduğunu göstermiştir.^{7,8}

Obesite tanımı

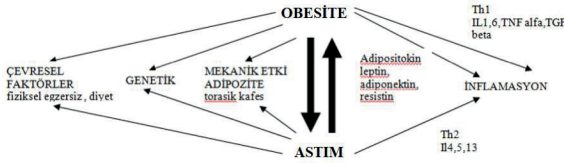
Obesite, vücutta anormal ve aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından vücut kitle indeksi [VKİ= ağırlık(kg)/boy(metre)²] değerlerine göre sınıflandırılmıştır.⁹ VKİ 25-29.9 kg/m² arasında ise fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzerinde ise obesite olarak tanımlanmaktadır.¹⁰

Obesite epidemiyoloji

Son otuz yılda, Amerika Birleşik Devletleri'nde obesite prevalansındaki artışlar çocuklarda tüm yaş grupları arasında bildirilmiştir.¹¹ Özellikle 6-11 yaş arası çocuklar arasında, obesite prevalansı 1960'ların başında %4.2'den 1990'ların sonunda %15.3'e yükselmiştir.¹² Okul öncesi çağındaki (2-5 yaş) çocuklar arasında obesite prevalansında daha önce bildirilen düşüslere rağmen, 2011-2014'te, 2-19 yaş arası çocukların (yaklaşık 12.7 milyon çocuk) %17'si obes olarak sınıflandırılmıştır. Son çalışmalarda, 2-5 yaş arası çocukların 2013-2014'ten bu yana obesite prevalansında önemli bir artışa sahip olduğunu bulunmuştur.¹³ Genel olarak obesite bir erişkin hastalığı gibi algılansa da özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk ve ergenlerdeki obesite prevalansının artış göstermesi, çocukluk çağı obesitesinin küresel boyutta halk sağlığı sorunu oluşturacağına bir göstergesidir.¹⁴

Astım ve obesite

Astım ve obesite, çocuklarda en sık görülen iki kronik sağlık sorunudur. Son on yıl içinde her iki hastalığın yaygınlığında paralel bir artış görülmektedir.^{15,16} Yapılan çalışmalarda astım ve obesitenin çocukların yaşamını fiziksel, duygusal ve sosyal olarak etkileyebileceği gösterilmiştir.^{17,18} Astımlı olan çocukların genellikle hastaneye yatış ve ilaca bağımlı olma olasılıkları daha yüksektir, aktivitelerinde sınırlamalar vardır ve okul yaşamında çok sayıda zorlukla karşılaşır. Normal vücut ağırlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, obes çocukların anksiyete bozuklukları, yeme ile ilişkili patolojik durumlar (örn. anoreksiya) daha sık gözlenmektedir.¹⁷ Çocukluk çağı obesitesi tip 2 diyabet, uyku apnesi ve kardiyovasküler hastalık gibi çok sayıda olumsuz tıbbi durumla



Şekil 1. Obesite ilişkili astım olası mekanizmalar

ilişkilendirilmiştir.¹⁹ Çocuklarda astım ve obesite birlikteliğine dair kanıtlar olmasına rağmen, bir durumun diğer durumun başlangıcına katkıda bulunup bulunmadığı belirsizdir.²⁰ (Şekil 1)

Astım obesite başlangıcı için risk faktörüdür

Astımın obesite başlangıcında etyolojik bir faktör olarak değerlendirilebilir. Chen ve arkadaşları²¹ tarafından yapılmış olan bir çalışmada astımı olan çocuklar daha yüksek obesite riski altında olabileceği, astım kurtarma ilaçlarının kullanımının fiziksel aktiviteden bağımsız olarak obesite riskini azalttığı görülmüştür. Yine özellikle obesite ilişkili astımda sitokinlerin değerlendirildiği bir çalışmaya katılan astımlı hastalarda sağlıklı kontrollere göre ortalama VKİ daha yüksek bulunmuştur.²² Yine Chen ve arkadaşları²¹ tarafından yapılan prospektif çalışmada tek değişkenli analiz ile başlangıç astım öyküsü ile obesite geliştirme riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterilmiştir.

Astımı olan çocukların fiziksel olarak aktif olmama eğilimi^{23,24} ve astım tedavisinin yan etkilerinin bir sonucu obesite olabileceğini düşündürmektedir.²⁵ Ancak fiziksel aktivite ve astım ilaçlarının kullanımından bağımsız olarak kurtarma ilaçları kullanan çocuklarda yine obesite riskinin azaldığı gösterilmiştir.²¹ Bu sonuç astım belirtileri için β -agonistlerin kullanımının adipositler ve lipoliz üzerinde doğrudan etkileri olabileceğini ve obesiteye karşı koruyabileceğini düşündürmektedir.^{26,27} β 2- adrenerjik reseptörler, sempatik stimülasyona cevap veren, yağ ve protein metabolizmasını düzenleyen yağ dokusu ve iskelet kasında bulunur.²⁸ Hayvan çalışmaları, β 2- adrenerjik stimülasyonun enerji tüketimini ve lipolizi arttırdığını göstermiştir.^{29,30} Tersine β 2- adrenerjik sistemi inhibe etmek için β -blokörlerin kronik kullanımının enerji tüketimini, yağ kullanımını azalttığı ve kilo alımıyla sonuçlandığı gösterilmiştir.³¹ Küçük bir çalışmada, β 2- adrenerjik agonistlerin

obesiteyi iyileştirme üzerindeki olumlu etkisini desteklemekle birlikte; yeni nesil yüksek seçici β 2 agonist olan Formoterol tedavisinin, yaklaşık 30 yaşındaki 12 çalışma katılımcısı arasında enerji tüketimini ve yağ oksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.³²

Çoğu çalışmanın sadece astım ve obesite arasındaki tek yönlü ilişkiye odaklanması eldeki literatürün en belirgin sınırlandırmasıdır. Bu iki durum arasındaki potansiyel çift yönlü ilişkiyi aynı anda değerlendiren çok az sayıda çalışma bildirilmiştir. Örneğin Yue ve arkadaşları¹⁹ tarafından yapılan çift yönlü ilişkinin değerlendirildiği çalışmada okul çağı çocuklarda var olan astım tanısının obesite başlangıcı için bir risk faktörü olduğu; ancak obesitesi olan çocuklarda astım başlangıcı için bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir. Yine benzer şekilde Green³³ obesite ve astım arasındaki ilişkiyi iki yönlü olarak incelemiştir. Astım başlangıcının zamanla sonraki kilo alımı ile ilişkili olduğunu, ancak aynı çalışma içinde farklı modellemede aşırı kilolu başlangıç ile izleyen astım başlangıcı arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir.³³

Obesite astım başlangıcı için risk faktörüdür

Çok sayıda çalışma, obes olmanın yeni astım başlangıç riski ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{4,35,36} Örneğin Chen ve arkadaşları³⁴ tarafından yapılan bir çalışmada yüksek VKİ sınıflarındaki çocuklar, normal büyüme gösteren çocuklara kıyasla önemli ölçüde daha düşük solunum fonksiyonlarına sahip olduğu; sürekli aşırı kilolu çocuklar, ergenlik ve erken erişkinlik döneminde astım ve rinit görülme olasılığının arttığını göstermişlerdir. Lang ve arkadaşlarının⁴ yaptığı bir çalışmada astım insidansı olarak okul ve ergenlik çağındaki çocuklarda okul öncesi çocuklara göre daha düşük bulunmasına rağmen, obesitenin etkisi altı yaşından sonra büyüklük açısından daha fazla olmuştur. Çalışmada obesitenin astım üzerindeki etkilerinin tüm çocuklarda aynı olmadığı ve alerji durumuna, obesitenin (astımdan önce) yaşına, etnik kökene ve ırka bağlı olarak obesite ilişkili astımda etkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak çocukluk çağı boyunca obesitenin tüm yaş gruplarında astım insidansını arttırdığını ve obesite ile ilişkili astımın epidemiyolojik anlayışına katkıda bulunan kayda değer etkileşimler içerdiğini gösterilmiştir.⁴

Aşırı adipoziteye bağlı astım riskini açıklayan

temel mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Aşırı adipozite ile ilişkili kronik, düşük dereceli sistemik inflamasyona yanıt olarak komorbiditelerin varlığı ve proenflamatuar mediatörlerin üretimi astım gelişiminde suçlu bulunmaktadır. Obes hastalarda yağ dokusu tarafından salgılanan adipositokinler, çeşitli dokular üzerinde etki sergiler ve insülin direncinin patogeneğinde önemli rol oynarlar.^{36,37} Artmış VKİ, obezite-astım ilişkisi için potansiyel bir yol olan insülin direncinin gelişimi ile bağlantılıdır.^{38,39} Sanchez Jimenez ve arkadaşlarının⁴⁰ yaptığı çalışmada obezite, insülin direncinin gelişiminde de yer alan mekanizmalar yoluyla artan aeroalerjen duyarlılığı ve alerjik astım riskiyle ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda genel popülasyondaki yetişkinlerden rastgele bir örneklemin beş yıllık prospektif bir çalışmasında, başlangıçta insülin direnci, hırıltılı solunum ve astım benzeri semptomlar riski ile ilişkilendirilmiştir.⁴¹

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar obes çocuk ve yetişkinlerde astım risk ve şiddetinde artış, tedaviye olumlu yanıtta azalma olduğunu göstermektedir.⁴² Çocuklarda VKİ ve/veya yağlanmadaki artış, astım semptomlarında, alevlenme ataklarında ve acil durum ziyaretlerinde artış ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁰ Örneğin farklı bir çalışmada adipozitenin kadınlarda daha zayıf astım kontrolü ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.⁴³ Hem cerrahi hem de cerrahi dışı kilo kaybı tedavisi, astım kontrolünde iyileşme ve astım şiddetinde azalma ile umut verici sonuçlar göstermiştir. Obesite nedeniyle görülen gastroözefageal reflü hastalığı ve obstrüktif uyku apnesi gibi komorbid durumlar da obes astımlılarda zayıf astım kontrolünde rol oynayabilir.^{44,45} Okubo ve arkadaşları⁴⁶ tarafından yapılan çalışmada, akut astım alevlenmesi ile hastaneye yatırılan obes çocukların normal kilolu çocuklara kıyasla otuz günlük yeniden başvuru ve hastanede kalış süresinin uzaması ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Ek olarak, obes çocuklar inhale kortikosteroidlere daha az yanıt verdiği, sonuçta da daha fazla beta agonist ve kortikosteroid ihtiyacı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁷⁻⁵⁰ Astımlı obes hastalarda kilo vermek akciğer fonksiyonlarını, solunum semptomları, morbiditeyi ve sağlık durumunu iyileştirir.^{51,52}

Obesite ilişkili astım çalışmalarında obesite VKİ ile ölçülürken az sayıda çalışmada erken

yaşta aşırı kilo alımı ve hızlı büyüme ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda erken aşırı kilo⁵³ veya yaşamın ilk iki yılında⁵⁴ hızlı büyümenin, daha sonra hırıltılı solunum veya astım riski ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Ek olarak Rzehak ve arkadaşları⁵⁴ yaşamın ilk 2 yılında VKİ'de hızlı büyümenin 6 yaşına kadar astım riskini artırdığını göstermişlerdir.

Obesite ilişkili astım

Altta yatan biyolojik mekanizmaları araştıran az sayıda çalışma olmasına rağmen, obesitenin bir sonucu olarak gelişen astımın alerjik olmadığını gösteren epidemiyolojik kanıtlar vardır.^{55,56} Obesite ile ilişkili astım, monosit aktivasyonu ile meydana gelen sistemik T yardımcı (T helper-Th) 1 polarizasyonu ile ilişkilidir. Bu bağışıklık tepkilerine, obes astımlılarda solunum fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olan ve aynı zamanda obesite ilişkili insülin direnci ve dislipidemi, metabolik anormallikler aracılık eder. Obesite ilişkili astım temelde Th2-dışı alerjik olmayan enflamasyonun bir prototipidir. Diğer çok faktörlü hastalıklarda olduğu gibi obesite ile ilişkili astıma hem genetik hem de çevresel bir katkı vardır.⁵⁷ Obesite ilişkili astımda genetik ve çevresel faktörlerin yanında akciğer hacimlerinde obesite ile ilgili değişiklikler, sistemik enflamasyon ve leptin, adiponektin ve resistin gibi proenflamatuar ve antiinflamatuvar faktörler gibi adiposit kaynaklı faktörleri içeren potansiyel mekanizmalar önerilmiştir.^{37,58}

Obesite ilişkili astım epidemiyoloji

Prepubertal okul çağındaki çocuklar (7-11 yaş) hem okul öncesi hem de ergenlere göre obesite ile ilişkili astım için en yüksek riski göstermiştir. Genellikle ergenliğin başlangıcına karşılık gelen bir yaş olan 12 yaşından önce, kadınlarda obesite ile ilişkili astım riski daha yüksek iken, 12 yaşından sonra erkeklerde obesite ile ilişkili astım riski daha yüksektir.⁴

Obesite ilişkili astım ve genetik

Genetik faktörlerden en önemlisi DNA metilasyonudur.⁵⁷ Astımlı obes çocuklarda, astımı olmayan obes çocuklara veya astımı olan sağlıklı kilolu çocuklara kıyasla, periferik kan mononükleer hücrelerinde DNA metilasyon paternlerinin farklı olduğu bildirilmiştir. Obesite ilişkili astımlı çocuklarda çeşitli gen promoter

bölgelerinden Th1 hücre polarizasyonu ve monosit aktivasyonu ile ilişkili CCL5, IL27, IL2RA, STAT1, IFNG ve TBX21 de hipometilasyon ve immüoglobülin E (IgE) aracılı bağışıklık tepkileri ilişkili FCER2 ve Th hücresi proenflamatuar yanıtının azalması ilişkili SOCS2, SOCS3 ve TGFB1 de hipermetilasyon görülmüştür. Ek olarak, PPARG, PIK3R1 ve PIK3AP1 dahil olmak üzere immünometabolik yanıtlarla ilişkili birkaç gen hipometilasyon, astımlı obes çocuklardan alınan periferik kan mononükleer hücrelerinde bulunan ALOX15 hipermetilasyon gösterilmiştir.⁵⁹

Obesite ilişkili astım ve sistemik enflamasyon

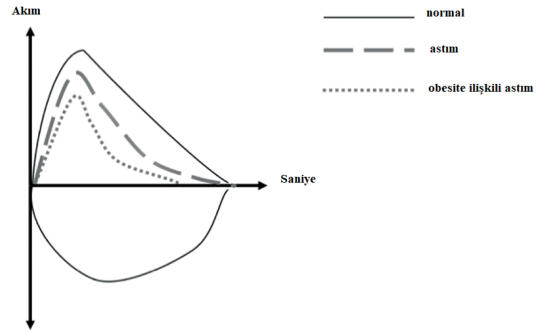
Obesite hızla çoğalan yağ dokusunun neden olduğu hipoksik ortam nedeniyle düşük dereceli sistemik enflamasyonun olduğu durumdur.⁶⁰ Hipoksik adipositler yağ dokuda proenflamatuar sitokinlerin (leptin gibi) salınmasına neden olurken, yağ dokuda bulunan monositlerin M1 tipi makrofajlara farklılaşmasına⁶¹⁻⁶³, bu makrofajlar da Th1 (yardımcı T hücre, T helper) hücre aktivasyonuna yol açar.⁶⁴ Th1 hücresi aktivasyonu, Th2 hücre aktivasyonu ile ters ilişkilidir.⁶⁵ Bu ilişki obesite ilişkili astımda da geçerlidir. Obesite Th1 hücre aktivasyonu ile nötrofilik enflamasyon ile ilişkili iken⁶⁵, klasik çocukluk çağı astımı eozinofilik enflamasyon ile karakterize Th2 hücre aktivasyonu ile ilişkilidir.⁶⁶ Obesite ilişkili astım ise Th2 hücre dışı enflamasyon baskın görülmekte bu da obesite ilişkili yardımcı Th1 ile astım ilişkili yardımcı Th2 enflamasyonun birbirine olan etkisi sonucu oluştuğunu düşündürmektedir.

Diğer bir görüşte aşırı yağ dokusu nedeniyle obesite, astımlı semptomlara neden olabilecek kronik düşük dereceli sistemik enflamasyon ile karakterizedir.^{67,68}

Lessard ve arkadaşları⁶⁹ yaptığı 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen konsantrasyonları obes olmayan bireylere göre daha yüksek bulunmuş, balgam örneklerinde yapılan hücre sayımında eozinofil ve nötrofil sayıları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da sistemik enflamasyonun obes bireylerde astım gibi hava yolu hastalıklarını modüle ettiği, astımı daha zor kontrol altına alınacak bir fenotipe neden olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, sistemik enflamasyonun obesite ile ilişkili astıma aracılık edip etmediği tartışmalıdır.⁷⁰ (Tablo II)

Tablo II. Obesite ilişkili astım ile ilişkilendirilmiş inflamatuvar biyobelirteçler.

Biyobelirteç
TNF- α
IL-6
Plasminojen aktivator inhibitör 1 (PAI-1)
Eotaksin
Vasküler endothelial büyüme faktörü (VEGF)
Monosit kemotaktik protein (MCP)
Leptin
Adiponektin
Resistin
C reaktif protein (CRP)



Bekkers ve arkadaşları⁷¹ tarafından çocuklar arasında yaptığı çalışmada kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) ve CRP nin obesite ve astım ile ilişkisi değerlendirilmiştir. C3, C4 ve CRP'nin astım ve obesite ile ilişkisi bulunamamış; ancak C3'ü VKİ'den bağımsız olarak astım ile ilişkili bulunmuştur.⁷¹

Obesite ilişkili astım ve adipositokinler

Yağ dokusu tarafından üretilen adipositokinler leptin, adiponektin ve resistin'indir. Adiponektin, 30 kDa (ACRP30) adipoQ ve 28 kDa (GBP28) jelatin bağlayıcı protein olan adiposit tamamlayıcı ilişkili protein olarak da bilinir, glikoz ve lipit homeostazına karışan adiposit spesifik salgılanan bir proteindir.⁷² Sadece yağ dokularından salgılanan adiponektin, kanda bol miktarda bulunur. Adiponektin, interlökin 10 (IL-10) ve IL-1 reseptör antagonistlerini indükleyen ve IL-6 ve TNF- α ile indüklenen NF- κ B sinyalizasyonunun üretimini azaltan bir anti-enflamatuar molekül gibi davranan bir

adipokindir.³⁶ Ek olarak, serum adiponektinin pulmoner alerjik reaksiyonlar sırasında azaldığı; farelerde adiponektin tedavisinin, alerjik hava yolu inflamasyonunu ve hava yolu aşırı duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir.⁷³ Adiponektinin, hava yolu düz kasından etkilenen küçük hava yolu fonksiyonunun bir parametresi olarak bilinen zorlu ekspirasyon ortası akım hızı (% FEF25-75) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁴ İnsan çalışmaları sınırlıdır ve yüksek⁷⁵ ya da düşük seviyelerde adiponektinin⁷⁶ astım ile ilişkili olup olmadığı konusunda çelişkili bulgular bildirilmiştir.⁷⁷ Adelösanlarda yapılan bir çalışmada erkek bireylerde adiponektin astım semptomları ve atak ile negatif; Tiffeneau indeksi (FEV1/FVC) ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.⁴⁴ Adiponektinin farelerde alerjik hava yolu inflamasyonunu ve hava yolu aşırı duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir.⁷³

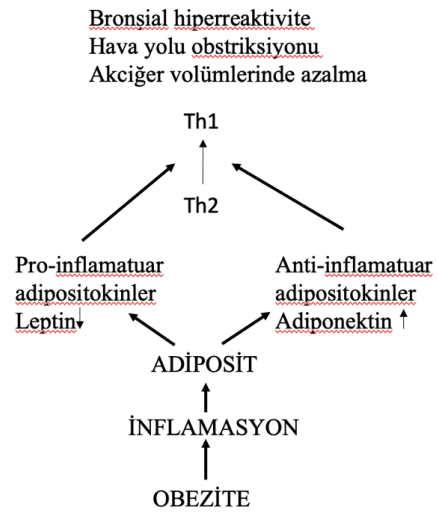
Leptin son yıllarda obesitede astım patogenezinde rol oynadığı gösterilmiş adipositokinlerden biridir.⁷⁸⁻⁸¹ Leptin, vücut ağırlığının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan ob geni tarafından kodlanan 16-kDa proteindir.⁷² Leptin, astımı olan hastalarda inflamasyon ve T hücresi fonksiyonu arasında ilişkiyi sağlamakla birlikte, iştah ve enerji dengesini düzenlenmesinde görevlidir. Kim ve ark. tarafından yapılan 2008 yılında yayınlanmış bir çalışmada atopik astımlı, nonatopik astımlı ve sağlıklı çocuklar karşılaştırılmış, serum leptin ve adiponektin düzeylerinin atopik astım, atopik olmayan astım ve kontrol grupları arasında farklılık göstermediği, ancak zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm (FEV1) ve FEF% 25-75 ile korelasyon gösterdikleri saptanmıştır. Bu da leptin ve adiponektinin astımla doğrudan bir ilişkileri olmasa bile, leptin ve adiponektinin solunum fonksiyonu ile aralarındaki ilişki olduğunu desteklemektedir.⁷⁴

Hayvan modellerinde, leptin infüzyonu yapılan farelerde metakolin duyarlılığında ve IgE'deki değişikliklerin arttığı bulunmuştur.⁸⁰ Klinik çalışmalar, fare-model gözleminde, leptinin astımda, bir dereceye kadar obesiteden bağımsız bir rol oynayabileceğini destekleyen kanıtlar sunmaktadır.^{78,80,81} Son dönemde yapılan çalışmalarda yüksek leptin düzeylerinin VKİ'den bağımsız olarak astım için prediktif faktör olduğu gösterilmiştir.⁷⁸ Proenflamatuar

etkisi sayesinde leptin, obes deneklerde Th1/Th2 dengesini, Th1 hücre farklılaşması ve tümör nekrozis faktör (TNF-a), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-beta, IL-1b ve IL-6 gibi sitokin üretimi yoluyla değiştirebilir. Bu proenflamatuar yanıt akciğer fizyolojisini değiştiren hava yolu iltihabını açıklayabilir.^{37,82}

Resistin, 12.5-kDa bir pre-peptit olarak 108 amino asit içerir ve ayrıca enflamatuar bölgede bulunduğu bilinen resistin benzeri moleküllerin ailesindedir.^{60,75} Adezyon molekülünün düzenleyici etkilerinin olduğu öne sürülmesine rağmen, resistin potansiyel fonksiyonu hakkında çok az şey bilinmektedir.³⁷ Resistin enflamatuar yanıtta etkisi araştırıldığı son dönem çalışmalarda alerjik inflamasyon ilişkili endotel hücrelerde, monosit kemoprotein (MCP) -1, vasküler hücre adezyon molekülü 1 ve hücreler arası adezyon molekülünün (ICAM) ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.⁸³

Kim ve arkadaşları⁷⁴ tarafından yapılan çalışmada atopik astımlılar, atopik olmayan astım ve kontrol gruplarına kıyasla daha düşük resistin seviyelerine sahip olduğu, çoklu regresyon analizi resistin astım için anlamlı negatif bir prediktif faktör olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak resistinin astıma duyarlılığı etkilediği; eozinofil sayısı, serum total IgE ile negatif ve metakolin PC20 ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir.⁷⁴ (Şekil 2)



Şekil 2. Obesite ilişkili astım ve adipositokinler.

Tablo I. Obesite ilişkili astım solunum fonksiyon testleri (sağlıklı kontrollere kıyasla).

Parametreler	Sonuç
FEV1	Azalır
FVC	Azalır
FEF25-75	Azalır
FEV1/FVC	Azalır
VC	Azalır
RV	Azalır
ERV	Azalır
TLC	Azalır

Obesite ilişkili astım ve solunum fonksiyon testleri

Obesitenin astıma olan diğer katkısı torasik kafes, karın ve göğüs duvarında yağ infiltrasyonuna bağlı olarak toraks hacimlerinde azalma (yani kısıtlama) ve göğüs duvarı uyumunda bir azalma/bozulma önerilmektedir.^{67,68,84,85} Ek olarak, torasik kompartımandaki yağ fazlalığından dolayı, pulmoner kan hacminde artış, pulmoner fonksiyonun bozulmasına yol açar.⁶⁷

Sağlıklı kilolu astımlı hastalarda hava hapsi ile gözlemlenen hava akımı obstrüksiyonu ve artmış hava yolu direnci,⁸⁶ astımlı obes çocuklarda düşük FEV1/FVC, bununla akla gelen düşük ekspiratuar rezerv volum (ERV), rezidüel volum (RV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) olan düşük akciğer volumleriyle ilişkilidir.⁸⁷⁻⁹⁰

Spathopoulos ve arkadaşlarının⁹¹ araştırmasına göre 6-11 yaş arası aşırı kilolu (VKİ > 85. persentil) çocuklarda normal kilolulara göre, FVC, FEV1, FEF% 25-75 ve FEV1 / FVC oranında azalma görülmüştür. Ayrıca Chu ve ark. tarafından yapılan çalışmada hem erkeklerde hem de kızlarda VKİ arttıkça FEV1/FCV oranının azaldığını gösterilmiştir.⁹² Obesiteye spesifik olarak solunum fonksiyon testlerinin değerlendirildiği erişkinlerin dahil edildiği çalışmaların derlendiği bir sistematik derlemede obesite azalmış FEV⁹³⁻⁹⁸, azalmış FVC^{95,96,98}, azalmış total akciğer kapasitesiyle (TLC),^{94,98,99} azalmış ERV,^{94,99-101} azalmış vital kapasite (VC)^{94,99} ile ilişkili bulunmuştur.⁸⁵(Tablo I).

Sonuç

Obesite ilişkili astım fenotipini yapılan çok

sayıda çalışma ile açıklayabilir durumda olsak da bu multifaktöriyel ilişkinin henüz açıklanmamış çok sayıda mekanik, fizyolojik, genetik, immunolojik, çevresel faktörlere dayanan yolların açıklanmasına ihtiyaç vardır. Özellikle obes astım bireylerde tedavi yönetimi açısından çok yönlü ilişkinin açıklanması için çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca bu çok yönlü ilişkinin temelde olan çift yönlü olduğu unutulmamalıdır, obesite astıma yatkınlık yaparken, astımında obesiteye yatkınlık yarattığı unutulmamalıdır. Son yapılan çalışmalarda inhale kortikosteroidlere obesite ilişkili astımda azalmış yanıtta bahsedilse de tedavi temelini inhale kortikosteroidler oluşturmaktadır. Kilo verme tedavisi de obes astım bireylerin, egzersiz ile birlikte tedavi temelini oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kliegman RM, St Geme G. Nelson Textbook of Pediatrics. (21th ed) Philadelphia: Elsevier. 2019; 169: 1836-1864.
2. Global Initiative For Asthma-GINA, 2020. Erişim adresi: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/03/GINA-Patient-Guide-TURKISH-copy.pdf> (Erişim tarihi: 07/07/2021)
3. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012; 18: 716-725.
4. Lang JE, Bunnell HT, Lima JJ, et al. Effects of age, sex, race/ethnicity, and allergy status in obesity-related pediatric asthma. Pediatr Pulmonol 2019; 54: 1684-1693.
5. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al; ISAAC Phase Three Study Group Worldwide in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax 2007; 62: 758-766.
6. Akinbami LJ, Simon AE, Rossen LM. Changing trends in asthma prevalence among children. Pediatrics 2016; 137: 1-7.
7. Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, et al. National surveillance of asthma: United States, 2001-2010. Vital Health Stat 3 2012; 1-58.
8. Al S, Özcebe LH. Sosyal güvenlik kurumu kayıtlarında 0-18 yaş aralığı astım hastalığının analizi. Sosyal Güvenlik Dergisi 2017; 27-59.
9. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. No:311, Geneva, WHO. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (Erişim tarihi: 07/07/2021)
10. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. Adv Data 2000; 314: 1-27.
11. Cheung PC, Cunningham SA, Narayan KM, Kramer MR. Childhood obesity incidence in the United States: a systematic review. Child Obes 2016; 12: 1-11.

12. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988-1994 through 2013-2014. *JAMA* 2016; 315: 2292-2299.
13. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, Perrin EM, Armstrong SC. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999-2016. *Pediatrics* 2018; 141: e20173459.
14. World Health Organization 2016. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. 2016. Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204176/9789241510066_eng.pdf?sequence=1 (Erişim tarihi: 07/07/2021)
15. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226-2235.
16. Perrin JM, Bloom SR, Gortmaker SL. The increase of childhood chronic conditions in the United States. *JAMA* 2007; 297: 2755-2759.
17. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care* 2015; 4: 187-192.
18. van den Bemt L, Kooijman S, Linssen V, et al. How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 5.
19. Zhang Y, Chen Z, Berhane K, et al. The dynamic relationship between asthma and obesity in schoolchildren. *Am J Epidemiol* 2020; 189: 583-591.
20. Ali Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respir Med* 2013; 107: 1287-1300.
21. 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.
22. Lu Y, Van Bever HP, Lim TK, et al. Obesity, asthma prevalence and IL-4: roles of inflammatory cytokines, adiponectin and neuropeptide Y. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 530-536.
23. Williams B, Powell A, Hoskins G, Neville R. Exploring and explaining low participation in physical activity among children and young people with asthma: a review. *BMC Fam Pract* 2008; 9: 40.
24. Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA, Cerny F. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1197-1200.
25. Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forster J. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Sys Rev* 2004: CD001384.
26. Enoksson S, Talbot M, Rife F, Tamborlane WV, Sherwin RS, Caprio S. Impaired in vivo stimulation of lipolysis in adipose tissue by selective beta2-adrenergic agonist in obese adolescent girls. *Diabetes* 2000; 49: 2149-2153.
27. Macho-Azcarate T, Marti A, Gonzalez A, Martinez JA, Ibanez J. Gln27Glu polymorphism in the beta2 adrenergic receptor gene and lipid metabolism during exercise in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1434-1441.
28. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, et al. betaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002; 297: 843-845.
29. Bjorgell P, Beltrame P. Characteristics of the lipolytic beta-adrenergic receptors in hamster adipocytes. *Biochim Biophys Acta* 1982; 713: 80-85.
30. Mersmann HJ. Acute metabolic effects of adrenergic agents in swine. *Am J Physiol* 1987; 252(1 Pt 1): E85-E95.
31. Lee P, Kengne AP, Greenfield JR, Day RO, Chalmers J, Ho KK. Metabolic sequelae of beta-blocker therapy: weighing in on the obesity epidemic? *Int J Obes (Lond)* 2011; 35: 1395-1403.
32. Lee P, Day RO, Greenfield JR, Ho KK. Formoterol, a highly beta2-selective agonist, increases energy expenditure and fat utilisation in men. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 593-597.
33. Green TL. Examining the temporal relationships between childhood obesity and asthma. *Econ Hum Biol* 2014; 14: 92-102.
34. Chen YC, Liou TH, Chen PC, et al. Growth trajectories and asthma/rhinitis in children: a longitudinal study in Taiwan. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600741.
35. Hossain MJ, Xie L, Lang JE, Wysocki TT, Shaffer TH, Bunnell HT. Piecewise mixed effects model to compare the weight-gain patterns before and after diagnosis of asthma in children younger than 5 years. *J Biom Biostat* 2015; 6: 248.
36. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-999.
37. de Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem* 2008; 54: 945-955.
38. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, et al. Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 2964-2972.
39. Stolic M, Russell A, Hutley L, et al. Glucose uptake and insulin action in human adipose tissue—influence of BMI, anatomical depot and body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 17-23.
40. Sanchez Jimenez J, Herrero Espinet FJ, Mengibar Garrido JM, et al. Asthma and insulin resistance in obese children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 699-705.
41. Thuesen BH, Husemoen LL, Hersoug LG, Pisinger C, Linneberg A. Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 700-707.
42. McLachlan CR, Poulton R, Car G, et al. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 634-639.

43. Kattan M, Kumar R, Bloomberg GR, et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: 584-592.
44. Novosad S, Khan S, Wolfe B, Khan A. Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *J Allergy (Cairo)* 2013; 2013: 538642.
45. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 102: 516-528.
46. Okubo Y, Michihata N, Yoshida K, et al. Impact of pediatric obesity on acute asthma exacerbation in Japan. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 763-767.
47. Fomo E, Lescher R, Strunk R, Wessis S, Fuhlbrigge A, Celedon JC; Childhood Asthma Management Program Research Group. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 741-749.
48. Quinto KB, Zuraw BL, Poon KY, Chen W, Schatz M, Christiansen SC. The association of obesity and asthma severity and control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 964-969.
49. Borrell L, Nguyen EA, Roth LA, et al. Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 697-702.
50. Carroll CL, Stoltz P, Raykov N, Smith SR, Zucker AR. Childhood overweight increases hospital admission rates for asthma. *Pediatrics* 2007; 120: 734-740.
51. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320: 827-832.
52. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med* 2008; 102: 102-108.
53. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, et al. Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohort of children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1161-1166.e3.
54. Rzehak P, Wijga AH, Keil T, et al; GA²LEN-WP 1.5 Birth Cohorts. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts—a Global Allergy and Asthma European Network initiative. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1528-1536.
55. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 406-415.
56. Weinmayr G, Forastiere F, Büchele G, Jaensch A, Strachan DP, Nagel G; ISAAC Phase Two Study Group. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. *PLoS One*. 2014; 9: e113996.
57. Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: a prototype of pediatric severe non-T2 asthma. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 809-817.
58. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 925-927.
59. Rastogi D, Suzuki M, Grealley JM. Differential epigenome-wide DNA methylation patterns in childhood obesity-associated asthma. *Sci Rep* 2013; 3: 2164.
60. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1420-1428.
61. Ferrante AW Jr. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med* 2007; 262: 408-414.
62. Ferrante AW Jr. The immune cells in adipose tissue. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(Suppl 3): 34-38.
63. Dalmas E, Clément K, Guerre-Millo M. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue. *Trends Immunol* 2011; 32: 307-314.
64. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V, Horvath TL, La Cava A. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol Med* 2010; 16: 247-256.
65. Kay AB. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 2001; 344: 30-37.
66. Tateda K, Moore TA, Deng JC, et al. Early recruitment of neutrophils determines subsequent T1/T2 host responses in a murine model of *Legionella pneumophila* pneumonia. *J Immunol* 2001; 166: 3355-3361.
67. Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14: 222-231.
68. Chih AH, Chen YC, Tu YK, Huang KC, Chiu TY, Lee YL. Mediating pathways from central obesity to childhood asthma: a population-based longitudinal study. *Eur Respir J* 2016; 48: 748-757.
69. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest* 2008; 134: 317-323.
70. Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, et al. Systemic inflammation and lung function in young adults. *Thorax* 2007; 62: 1064-1068.
71. Bekkers MB, Brunekreef B, de Jongste JC, et al. Childhood overweight and asthma symptoms, the role of pro-inflammatory proteins. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 95-103.
72. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-1525.
73. Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 389-395.
74. Kim KW, Shin YH, Lee KE, Kim ES, Sohn MH, Kim KE. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 535-540.

75. Sood A, Dominic E, Qualls C, et al. Serum adiponectin is associated with adverse outcomes of asthma in men but not in women. *Front Pharmacol* 2011; 2: 55.
76. Sood A, Qualls C, Schuyler M. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 355.
77. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, et al. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy* 2009; 64: 770-777.
78. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 254-259.
79. Gurkan F, Atamer Y, Ece A, Kocyigit Y, Tuzun H, Mete N. Serum leptin levels in asthmatic children treated with an inhaled corticosteroid. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 277-280.
80. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 103-109.
81. Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006; 61: 300-305.
82. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 112-119.
83. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine--endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 415-419.
84. Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr* 2013; 13: 121.
85. Melo LC, Silva MA, Calles AC. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo)* 2014; 12: 120-125.
86. Jain N, Covar RA, Gleason MC, Newell JD Jr, Gelfand EW, Spahn JD. Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 211-218.
87. Rastogi D, Canfield S, Andrade A, et al. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity. *Chest* 2012; 141: 895-905.
88. Rastogi D, Fraser S, Oh J, et al. Inflammation, metabolic dysregulation and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2015; 191: 149-160.
89. Davidson WJ, Mackenzie-Rife KA, Witmans MB, et al. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 1003-1010.
90. Gibson N, Johnston K, Bear N, Stick S, Logie K, Hall GL. Expiratory flow limitation and breathing strategies in overweight adolescents during submaximal exercise. *Int J Obes (Lond)* 2013; 38: 22-26.
91. Spathopoulos D, Paraskakis E, Trypsianis G, et al. The effect of obesity on pulmonary lung function of school aged children in Greece. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 273-280.
92. Chu YT, Chen WY, Wang TN, Tseng HI, Wu JR, Ko YC. Extreme BMI predicts higher asthma prevalence and is associated with lung function impairment in school-aged children. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 472-479.
93. Carey IM, Cook DG, Strachan DP. The effects of adiposity and weight change on forced expiratory volume decline in a longitudinal study of adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 979-985.
94. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 1993; 103: 1470-1476.
95. Thyagarajan B, Jacobs DR Jr, Apostol GG, et al. Longitudinal association of body mass index with lung function: the CARDIA study. *Respir Res* 2008; 9: 31.
96. Steele RM, Finucane FM, Griffin SJ, Wareham NJ, Ekelund U. Obesity is associated with altered lung function independently of physical activity and fitness. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 578-584.
97. Canoy D, Luben R, Welch A, et al. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1140-1149.
98. Saliman JA, Benditt JO, Flum DR, Oelschlager BK, Dellinger EP, Goss CH. Pulmonary function in the morbidly obese. *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4: 632-639.
99. Jones RL, Nzekwu MU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130: 827-833.
100. Ceylan E, Cömlekçi A, Akkoçlu A, et al. The effects of body fat distribution on pulmonary function tests in overweight and obese. *South Med J* 2009; 102: 30-35.
101. Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerund J, Viken KE, Roislien J, Hjelmsæth J. The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects. *Obes Surg* 2011; 21: 485-491.