

# Związek astmy i otyłości – czy istnieje?

Dr n. med.  
**Aleksandra  
Szczepankiewicz**

Lek.  
**Anna Zelent**

Prof. dr hab. n. med.  
**Anna Bręborowicz**

Klinika Pneumonologii  
Dziecięcej, Alergologii  
i Immunologii Klinicznej  
III Katedry Pediatrii UM  
w Poznaniu

Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med. Anna  
Bręborowicz

D I A G N O S T Y K A

## Is there any link between asthma and obesity?

### S U M M A R Y

Over the last two decades the prevalence of both asthma and obesity has increased dramatically. This observation led researchers to concentrate on relationship between two epidemics. The majority of data from prospective, cross-sectional and case-control studies confirms the increased risk of asthma in the obese and overweight people. Although this relationship has been well documented for adults, studies on children have yielded conflicting results with no clear answers. This review was aimed to summarize the current knowledge on relationship between asthma and obesity taking into account mechanisms underlying both disorders as well as modifying influence of obesity on asthma.

**W ciągu ostatniego dwudziestolecia nastąpił dramatyczny wzrost zachorowalności zarówno na astmę jak i otyłość, co skłoniło do podjęcia badań nad związkiem między występowaniem obu epidemii. Dane z badań prospektywnych, kohortowych i kliniczno-kontrolnych potwierdzają, z nielicznymi wyjątkami, zwiększone ryzyko rozwoju astmy u osób otyłych lub z nadwagą. Obserwacje te dotyczą przede wszystkim populacji dorosłych, natomiast wyniki dotyczące dzieci często są mniej jednoznaczne. Niniejsza praca poglądowa ma na celu przegląd i podsumowanie istniejącej wiedzy na temat związku astmy i otyłości z uwzględnieniem mechanizmów leżących u podłoża obu chorób oraz modyfikującego wpływu otyłości na przebieg astmy.**

Szczepankiewicz A.: Związek astmy i otyłości – czy istnieje? *Alergia*, 2009, 1: 38-42

## Wstęp

Częstość występowania astmy i otyłości wśród dzieci w ciągu ostatnich dziesięcioleci wzrosła dramatycznie. Główną rolę w powstawaniu nadwagi i otyłości przypisuje się

zmianom w stylu życia, głównie mniejszej aktywności fizycznej dzieci i nieprawidłowej, źle zbilansowanej diecie. Przyczyny wzrostu liczby chorych na astmę wydają się być bardziej złożone, wieloczynnikowe. Jednocześnie liczne przesłanki teoretyczne sugerują istnienie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy otyłością a astmą na poziomie procesów patofizjologicznych i interakcji na poziomie immunologicznym.

**Z jednej strony rozważa się koncepcję, że astma jako przewlekła choroba może być przyczyną zaburzeń procesów metabolicznych i wpływać na rozwój dziecka.**

Astma może mieć wpływ na upośledzenie wzrastania, częstsze występowanie nadwagi i otyłości oraz pojawienie się zaburzeń hormonalnych. Jest to efekt wpływu choroby na metabolizm organizmu (1), ale także zaburzeń odżywiania, ograniczania przez chorych wysiłku fizycznego, przewlekłego niedotlenienia, zmniejszonej funkcji płuc, nawracających infekcji, stosowania diet eliminacyjnych u chorych z współistnieniem alergii na pokarmy, zakłóconego snu i długo trwającego stresu, a także warunków socjoekonomicznych.

**Sugerowana jest także odwrotna zależność tj. wpływ istniejącej już nadwagi czy otyłości na rozwój astmy. Na taką możliwość wskazuje m.in. kohortowe badanie Castro-Rodriguez i wsp., w którym wykazano, że u otyłych dziewczynek w wieku 6–11 lat częściej rozwijały się objawy astmy oskrzelowej w wieku 11–13 lat w porównaniu z tymi, które nie miały nadwagi (2).**

Związek astmy i otyłości został potwierdzony w ponad 30 badaniach przekrojowych i kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych od 1999 roku, w których (z wyjątkiem 3) wskazano na częstsze występowanie astmy u osób otyłych i/lub z nadwagą i odwrotnie (5). Częstsze występowanie astmy u osób otyłych i z nadwagą potwierdzono także w badaniach prospektywnych. Badania te wykazały, że wystąpienie otyłości poprzedza zachorowanie na astmę. Badania te dotyczyły zarówno dzieci jak i młodzieży oraz dorosłych pochodzących z różnych grup etnicznych i narodowości. Również w badanej przez nas grupie dzieci chorych na astmę więcej było dzieci o masie ciała powyżej 97 centyla w porównaniu ze zdrową populacją (dane niepublikowane). Jednakże, mimo wielu badań dokumentujących istnienie związku otyłości z astmą u dorosłych, w populacji dzieci i młodzieży wyniki nie są jednoznaczne (6).

W rozwoju obu wymienionych chorób kluczowy wydaje się okres wczesnego dzieciństwa. Aż w 80% przypadków rozpoznanie astmy dotyczy dzieci przed 6 r.ż..

Z kolei w niektórych badaniach wykazano związek otyłości w późniejszym wieku z urodzeniową masą ciała (6) lub z większym przyrostem masy ciała w okresie niemowlęcym.

## **Wpływ otyłości na czynność płuc**

Dowiedziano, że znaczna otyłość jest czynnikiem ryzyka dla wystąpienia świeżej astmy, świszczącego oddechu i zużycia leków w ciągu ostatniego roku, ale nie dla nadreaktywności oskrzeli (7). Znacząco wpływa także na zmniejszenie wartości FEV1 i FVC (7). Potwierdzono także związek wyższej wartości BMI ze świszczącym oddechem, a także korelację między ciężkością astmy a wysokimi wartościami BMI (8). Istotny wpływ otyłości na wyniki badań spirometrycznych udokumentowano w wielu badaniach (9). Wzrost wartości BMI jest ściśle związany ze spadkiem FEV1 (ang. Forced Expiratory Volume in one second – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa), FVC (ang. Forced Vital Capacity – natężona pojemność życiowa), TLC (ang. Total Lung Capacity – całkowita pojemność płuc), FRC (ang. Functional Residual Capacity – czynnościowa pojemność zalegająca) i ERV (ang. Expiratory Reserve Volume – zapasowa objętość wydechowa). Dodatkowe obciążenie dla układu oddechowego związane z otyłością

proceeds to a decrease in functional residual capacity (FRC; ang. Functional Residual Capacity) along with a decrease in the average diameter of the bronchi.

There are many postulated mechanisms, by which obesity can cause changes in the bronchi, leading to asthma. Accumulation of adipose tissue significantly impairs ventilatory functions, both in children and in adults. In obese individuals, dyspnea and wheezing breath may result from increased respiratory work.

Moreover, overweight in children predisposes to a more frequent occurrence of acute infections of the respiratory tract compared to children of normal body mass (10), which may have an influence on the course of asthma, the degree of its control, and the frequency of hospitalizations.

**Pojawiły się także doniesienia sugerujące, że otyłość u dzieci pogarsza kontrolę astmy (11), a także jest czynnikiem prognostycznym astmy nieprzemijającej w wieku dorosłym (12).**

Results of most studies on the link between obesity and hyperreactivity are inconclusive. In several of them, a link between BMI and the age of onset of hyperreactivity, as well as a more frequent occurrence of hyperreactivity in obese individuals, was demonstrated. This was confirmed by studies in Korean and Turkish populations, in which an observed link between increasing hyperreactivity and increasing BMI. However, many other studies did not confirm the existence of a link between BMI and hyperreactivity (5), e.g. in a study of a population of 1725 adults, an increased response to methacholine was observed in individuals without asthma with an elevated BMI, whereas not in those with an elevated BMI and asthma (13). The reason for the discrepancy may be the fact that hyperreactivity of the bronchi is not a phenotype specific to asthma. It is interesting, however, that in studies on a mouse model, all obese mice showed a congenitally increased hyperreactivity of the respiratory tract (5).

## **Astma i otyłość – zależności na poziomie immunologicznym**

### **Atopia**

Although a link between asthma and obesity has been shown, such a connection has not been conclusively proven in the case of atopy (14). No increase in atopic symptoms was observed in obese adults with asthma, and even the link between asthma and obesity was stronger in the absence of allergy (15). In the Hancoxa et al. study (16), in a group of subjects aged 9-26 years, a link between higher BMI values and asthma, treatment, wheezing, atopy, and IgE levels (atopy marker) and lower FEV1/FVC ratio in females was shown. The results of the latest studies, in which it was shown that an elevated BMI was associated with allergic dermatitis, but not with IgE levels in a group of 380 children with bronchospasm induced by allergen, and in 393 controls (17). The NHANES III study, involving 7500 children, showed no link between BMI and atopy, assessed on the basis of skin tests (18). Similarly, a prospective study of 6-year-olds did not show a link between BMI and atopy (2). The Tajwański study of 1459 children aged 13-15 years showed a significant dependence between BMI and atopy among girls, but not among boys (19).

### **Stan zapalny dróg oddechowych**

There are hypotheses that the proven chronic inflammatory state in obesity may intensify the inflammatory state in the respiratory tract, leading to the development of asthma (20). However, in three studies involving children, no link between BMI and oxygen saturation was confirmed.

azotu w powietrzu wydychanym będącym wykładnikiem stanu zapalnego w drogach oddechowych a BMI (20). Brak związku zapalenia dróg oddechowych z BMI został potwierdzony przez badanie 727 dorosłych osób z astmą i bez astmy (21).

## Wpływ adipocytokin

**Wykazano, że u podłoża otyłości leży przewlekły stan zapalny o niewielkim nasileniu, którego przejawem może być podwyższona liczba leukocytów oraz zwiększone stężenia cytokin i ich receptorów, chemokin i białek fazy ostrej w surowicy krwi (5).**

Zostało to potwierdzone również na zwierzęcym modelu otyłości (22). Badania z zastosowaniem mikromacierzy wykazały, że geny, których ekspresja różni się najbardziej u myszy otyłych i w grupie kontrolnej to geny zapalenia determinujące produkcję cytokin, chemokin, białek układu dopełniacza oraz innych białka ostrej fazy należących do tzw. adipocytokin (23).

**Aktualnie uważa się, że źródłem tych czynników prozapalnych jest m.in. tkanka tłuszczowa, co potwierdzają obserwacje, że zwiększone stężenie wielu adipocytokin koreluje z BMI, a także może być przyczyną zaostrzeń astmy (24).**

## Czynnik martwicy nowotworów

W pierwszych badaniach wykazano, że makrofagi naciekające tkankę tłuszczową są źródłem czynnika martwicy nowotworów (TNF $\alpha$ ), oraz interleukiny 6 (25). TNF $\alpha$  ulega zwiększonej ekspresji w astmie, a ekspozycja na alergen nasila jego wytwarzanie, co z kolei wzmacnia produkcję cytokin prozapalnych takich jak interleukiny 4, 5, 6 i 1 $\beta$  (26). W ten sposób TNF jest mediatorem stanu zapalnego wspólnym dla astmy i otyłości, w których obserwuje się zwiększoną aktywność tego czynnika (5).

**Zwiększone stężenie TNF $\alpha$  w surowicy krwi osób otyłych jest szczególnie istotne w świetle danych, że receptory dla TNF $\alpha$  (TNFR) ulegają ekspresji na komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych, a egzogenny TNF $\alpha$  zwiększa kurczliwość (27) oraz indukuje nadreaktywność dróg oddechowych pod wpływem ozonu (28).**

Sugeruje to rolę zwiększonej ekspresji TNF $\alpha$  związanej z otyłością we wrodzonej nadreaktywności dróg oddechowych i zwiększonej odpowiedzi na ozon u otyłych myszy. Ponadto, egzogenny TNF $\alpha$  stymuluje ekspresję innych genów tkanki tłuszczowej tj. leptyny, adiponektyny i IL-6 w hodowlach adipocytów (29).

## Leptyna

Inną adipocytokiną odgrywającą istotną rolę w otyłości jest leptyna, produkowana przez adipocyty i działająca, przez podwzgórze, na zwiększenie szybkości przemiany materii. Leptyna odgrywa również rolę jako czynnik prozapalny w astmie, a astmatyczny stan zapalny prowadzi do uwalniania leptyny z adipocytów (30).

Stężenie leptyny w surowicy krwi jest podwyższone zarówno w przypadku astmy jak i otyłości (31, 32). Udział leptyny w patofizjologii obu chorób potwierdzają również wyniki badania Mai i wsp. (33), w którym zaobserwowano związek podwyższonego stężenia leptyny z astmą u dzieci otyłych, ale nie u szczupłych. W naszych badaniach wykazano związek polimorfizmów w genie leptyny z astmą oraz wyższą wartością BMI u dzieci chorych na astmę (34).

Udział leptyny jako czynnika zapalnego w astmie potwierdzają również badania na modelu zwierzęcym. U myszy, którym podawano leptynę, wykazano zwiększoną

nadreaktywność dróg oddechowych oraz zależne od leptyny wytwarzanie IgE indukowanych albuminą jaja kurzego (30).

## Adiponektyna

Do cytokin produkowanych przez tkankę tłuszczową należy również adiponektyna, hormon uwrażliwiający na insulinę, której stężenie spada w otyłości (35, 36), jednakże nie zaobserwowano bezpośredniego wpływu adiponektyny na masę ciała (37). Adiponektyna wywiera również działanie przeciwzapalne, hamując wytwarzanie cytokin prozapalnych, a zwiększając ekspresję interleukiny 10 i antagonisty receptora interleukiny 1 w leukocytach (36). Ponadto, związany z otyłością spadek stężenia adiponektyny w surowicy krwi po ekspozycji na alergen może sugerować, że u otyłych ludzi chorujących na astmę ten ważny szlak immunomodulacyjny może być zaburzony (5).

## Inhibitor aktywatora plazminogenu

PAI-1 jest najważniejszym endogennym inhibitorem tkankowego aktywatora plazminogenu i w związku z tym głównym fizjologicznym inhibitorem fibrynolizy i aktywacji plazminy. PAI-1 jest produkowany i wydzielany przez adipocyty, a jego stężenie jest podwyższone u ludzi otyłych, natomiast zmniejsza się wraz ze spadkiem masy ciała (38). Zwiększone stężenie PAI-1 może mieć wpływ na rozwój nadreaktywności dróg oddechowych wywołanej przez charakterystyczne dla astmatycznych dróg oddechowych zwłóknienie podnabłonkowe. Ponadto zwiększona w otyłości ilość PAI-1 pośredniczy w nadmiernym odkładaniu się macierzy zewnątrzkomórkowej w drogach oddechowych wywołanym nawracającym stanem zapalnym dróg oddechowych. Zostało to potwierdzone na modelu zwierzęcym, w którym u myszy pozbawionych czynnika PAI-1 nie rozwija się zwłóknienie ani nadreaktywność oddechowa, a ekspozycja na alergen prowadzi do zwiększonego odkładania kolagenu i fibryny w drogach oddechowych (39). Na udział PAI-1 w astmie wskazują też badania genetyczne u ludzi. Wykazano m.in., że pacjenci homozygotyczni dla allelu 4G polimorfizmu w pozycji -674 genu wykazują większe stężenie PAI-1 w surowicy w porównaniu z pacjentami o genotypie homozygotycznym dla allelu 5G (40), natomiast w badaniu rodzin allel 4G był preferencyjnie przekazywany dzieciom chorym na astmę (41).

## Wybrane czynniki genetyczne w astmie i otyłości

Z powodu dużej współzachorowalności astmy i otyłości, zasugerowano wspólne podłoże genetyczne obu chorób.

Badania bliźniąt przeprowadzone przez Halstrand i wsp. (42) wykazały, że duży odsetek zmienności fenotypowej w astmie i otyłości jest uwarunkowany genetycznie, a 8% komponentu genetycznego jest wspólne dla otyłości i astmy.

**Nie jest to mało, biorąc pod uwagę fakt, że wpływ specyficznych czynników środowiskowych wspólnych dla obu chorób stanowi jedynie 5%.**

Badania sprzężeń, będące pierwszym etapem badań genetycznych mającym na celu identyfikację genów odpowiedzialnych za podatność na zachorowanie, wskazały na istnienie kilku regionów chromosomowych (5q, 6p, 11q i 12q) sprzężonych zarówno z astmą jak i otyłością (43). W wymienionych regionach zlokalizowano liczne geny kandydujące związane z fenotypem astmy jak i fenotypem otyłości, z których cztery wykazały asocjację zarówno z astmą jak i otyłością (25, 26).

Należą do nich

- gen receptora  $\beta$ 2-adrenergicznego (ADRB2, 5q31-32)
- gen czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ , 6 p21.3)

- gen limfotoksyny- $\alpha$  (LTA, dawniej TNF- $\beta$ , 6p21.3)
- gen receptora witaminy D (VDR, 12q13).

Chociaż gen ADRB2 nie jest związany z astmą, wykazano, że polimorfizm Arg16Gly może wpływać na odpowiedź na leki z grupy  $\beta$ 2-agonistów oraz fenotypy związane z astmą m.in. stopień ciężkości (44), natomiast polimorfizm Gln27Glu jest związany z występowaniem otyłości (45). TNF- $\alpha$  jest ważną cytokiną prozapalną, której polimorfizm z regionu promotora -308G/A jest związany zarówno z astmą (46) jak i otyłością (47). Należąca również do nadrodziny genów TNF limfotoksyna- $\alpha$  jest zaangażowana w regulację odpowiedzi immunologicznej, a wariant Ncol genu jest związany z kilkoma fenotypami związanymi z astmą (48), natomiast polimorfizm T60N wykazał asocjację z fenotypem zespołu metabolicznego (49). W przypadku genu VDR zidentyfikowano kilka polimorfizmów istotnych dla fenotypów związanych z astmą (50), natomiast powtórzenie poliA w regionie 3'UTR genu oraz polimorfizm Bsml wykazały związek z masą ciała i otłuszczeniem (51). Mimo, że powyższe badania wskazały na związek wymienionych genów zarówno z astmą jak i otyłością, nie przeprowadzono dotąd badania osób otyłych chorujących na astmę jako specyficznego fenotypu w badaniach asocjacyjnych.

## Astma i otyłość a płeć

Wpływ płci na związek między otyłością a astmą pozostaje niejasny. W badaniu Hancoxa i wsp. w grupie badanej w przedziale wiekowym 9-26 lat wykazano związek między większą wartością BMI a astmą, świsztami, leczeniem, atopią, stężeniem IgE oraz mniejszą wartością stosunku FEV1/FVC u płci żeńskiej (16). Podobnych obserwacji dokonali także inni autorzy w grupie 5- i 6-letnich dzieci, znajdując związek między nadwagą i otyłością u dziewcząt (52).

**Podkreślano przypuszczalny wpływ żeńskich hormonów płciowych, mogących odgrywać znaczącą rolę w okresie pokwitania w rozwoju nadwagi u dziewcząt, która w wieku późniejszym może stanowić czynnik ryzyka dla rozwoju astmy.**

Zaobserwowano także większą częstość hospitalizacji z powodu astmy wśród dziewcząt w okresie dojrzewania oraz w wieku 16-18 lat w porównaniu z chłopcami, co również sugeruje wpływ czynników hormonalnych (53). Dowiedziono również, że jeżeli dziewczęta między 6 a 11 rokiem życia są otyłe, to 7 razy częściej rozwijają się u nich nowe objawy astmy oskrzelowej w wieku 11-13 lat, niż u dziewcząt z wagą normalną (2). Mniej liczne są badania wykazujące silniejszy związek w odniesieniu do chłopców niż do dziewczynek między nadwagą bądź otyłością a ryzykiem wystąpienia astmy (54), a w niektórych nie stwierdza się różnic między płciami (55).

## Czynniki środowiskowe związane z otyłością i astmą

Przyrost masy ciała we wczesnym dzieciństwie

Niezależnie od masy urodzeniowej, przyrost masy ciała w okresie niemowlęcym i wczesnego dzieciństwa może zwiększać ryzyko rozwoju astmy i otyłości w późniejszym wieku (6). Potwierdzono to w badaniu Taveras i wsp., w którym większa ilość tkanki tłuszczowej w okresie niemowlęcym była związana z większym ryzykiem nawracających świsztów w wieku trzech lat (56).

**Ponadto, przyrost masy w okresie niemowlęcym korelował negatywnie z funkcją płuc (57).**

W związku z tym istotne wydaje się zapobieganie nadmiernemu przyrostowi wagi u niemowląt, co zmniejszy ryzyko wystąpienia objawów związanych z astmą w późniejszym wieku.

## Rola aktywności fizycznej i diety

Ustalenie czy sama otyłość czy też siedzący tryb życia i brak ruchu mają większy wpływ na rozwój astmy nie jest łatwe. Odpowiedź na to pytanie utrudnia bardzo prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy między ograniczeniem aktywności a nadmiernym przyrostem masy ciała.

**Badanie prospektywne Rasmussena i wsp. (58) wykazało, że ograniczona aktywność fizyczna w dzieciństwie ma wpływ na rozwój astmy w wieku dorosłym.**

Co więcej, badanie potwierdziło zależność między aktywnością fizyczną a nadreaktywnością oskrzeli. Prowadzone od wielu lat badania dowodzą, że aktywność fizyczna może mieć także istotne znaczenie w procesie leczenia astmy (59) i w dłuższej perspektywie ograniczenie aktywności może przynieść pogorszenie kontroli choroby. Na występowanie astmy i otyłości istotny wpływ ma również dieta. W kilku badaniach wykazano, że większe spożycie przeciwutleniaczy (witaminy E, cynku, selenu) w czasie ciąży zmniejsza ryzyko wystąpienia świstów u dzieci po 2 i 5 latach po urodzeniu (60, 61). Jak dotąd brak jest jednak badań klinicznych dotyczących wpływu suplementacji przeciwutleniaczami w ciąży na zmniejszenie ryzyka rozwoju astmy. Równie istotny wpływ na zwiększone ryzyko astmy u dzieci ma niedobór witaminy D w diecie matki w okresie ciąży (62), natomiast suplementacja diety kobiety ciężarnej nienasyconymi kwasami tłuszczowymi korelowała ze zmniejszonym stężeniem cytokin prozapalnych we krwi pępowinowej (63). Niedobór tych samych składników pokarmowych jest również obserwowany w otyłości zarówno dzieci jak i dorosłych (64). Wymienione elementy diety mogą wpływać zarówno na rozwój układu odpornościowego i płuc, jak również, poprzez zaburzenia regulacji hormonalnej i rozwoju tkanki tłuszczowej, na otyłość. Jednakże obszar ten wymaga dalszych badań zanim sformułowane zostaną jednoznaczne wnioski.

## Wpływ mikroflory przewodu pokarmowego

Skład mikroflory przewodu pokarmowego jest istotny zarówno w astmie (65) jak i otyłości (66), jako że jest najważniejszym czynnikiem środowiskowym wpływającym na dojrzewanie układu odpornościowego po urodzeniu. U niemowląt z fenotypem atopowym zaobserwowano istotne różnice w składzie mikroflory przewodu pokarmowego w porównaniu ze zdrowymi niemowlętami (67). W przypadku otyłości, w badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że skład mikroflory bakteryjnej jelit jest zaangażowany w regulację homeostazy energetycznej organizmu (68), a zmniejszona ilość bakterii z rodzaju Bacteroidetes i Firmicutes została zaobserwowana także u otyłych ludzi, u których po zastosowaniu diety wykazano, uzależnioną od utraty wagi, zmianę składu mikroflory zbliżoną do mikroflory osób zdrowych. Celem przyszłych badań jest określenie, czy podobne zmiany zachodzą również u ciężarnych kobiet i czy sposób zasiedlania przewodu pokarmowego niemowlęcia wpływa na późniejsze wystąpienie astmy i otyłości.

## Wpływ steroidoterapii

Glikokortykosteroidy wpływają na proces wzrastania hamując wytwarzanie i aktywność hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1), syntezę kolagenu, wzrost chrząstek, aktywność osteoblastów, jelitowe wchłanianie wapnia oraz czynność kory nadnerczy. Duże dawki sterydów (głównie systemowych) powodują zwiększenie apetytu, zatrzymanie wody w ustroju, przyrost masy ciała, otyłość cushingoidalną, hamowanie procesu wzrastania. Dlatego też powszechnie propagowana jest terapia steroidami wziewnymi, uznawana powszechnie za bezpieczną.

**BMI u dzieci w porównaniu z grupą otrzymującą steroidy wziewne w dawce mniejszej bądź równej 200 mg na dobę (70). Jednakże w badaniu nie analizowano różnic w aktywności fizycznej badanych dzieci.**

Większość badań dowodzi jednak, że wziewne steroidy nie powodują przyrostu masy ciała, przy założeniu, że są stosowane we właściwych dawkach (71), a brak wpływu steroidoterapii wziewnej na wartości BMI chorych dzieci potwierdzają wyniki naszego badania (72).

## **Wpływ okresu prenatalnego (hipoteza Barkera)**

Barker i wsp. zasugerowali, że u podłoża wielu chorób przewlekłych leżą mechanizmy przystosowawcze, jakim podlega niedożywiony płód (73). Oznacza to, że niekorzystny czynnik działający na organizm może wywierać odległe w perspektywie czasowej skutki, jeżeli ma miejsce we wrażliwym okresie rozwoju. Hipoteza ta odnosi się również dla astmy i otyłości, ponieważ zaobserwowano istotną rolę czynników wewnątrzmacicznych w rozwoju obu chorób (74).

**W przypadku otyłości niska waga urodzeniowa jest czynnikiem ryzyka zwiększonej masy ciała w życiu dorosłym (75), a badania na modelu zwierzęcym potwierdziły otyłość u potomstwa ciężarnych szczurów pozbawionych pokarmu (76).**

Dla astmy wykazano silny związek między niskim wiekiem ciążowym oraz niską jak i bardzo dużą wagą urodzeniową z występowaniem astmy (77, 78). Ponadto, badania na zwierzęcym modelu otyłości wykazały mniejszą pojemność i zaburzoną czynność płuc myszy otyłych w porównaniu z myszami kontrolnymi (79), co wskazuje na niekorzystny wpływ otyłości na rozwój płuc i na zwiększenie ryzyka astmy.

## **Podsumowanie i kierunki przyszłych badań**

Astma i otyłość są obecnie najważniejszymi problemami zdrowotnymi w społeczeństwie opartej o zachodni styl życia. Związek między współwystępowaniem tych chorób został wielokrotnie udowodniony. Astma z uwagi na ograniczanie aktywności i leczenie sprzyja otyłości, a otyłość może nasilać objawy związane z astmą. Zmniejszenie masy ciała i poprawa aktywności fizycznej u pacjentów otyłych chorujących na astmę powinna być sprawą szczególnej troski lekarzy specjalistów. Potrzebne są dalsze badania ukierunkowane na zidentyfikowanie wczesnych czynników ryzyka obu stanów patologicznych, które umożliwią w przyszłości opracowanie skutecznej profilaktyki.

Piśmiennictwo: 1. Doniec Z B-DB. Astma oskrzelowa a otyłość. *Alergoprofil* 2005; 2: 2-6. 2. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ et al. . Increased incidence of asthmatic symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1344-9. 3. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D et al. . The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis? *J Asthma* 2004; 41: 403-10. 4. Ford ES and Mannino DM. Time trends in obesity among adults with asthma in the United States: findings from three national surveys. *J Asthma* 2005; 42: 91-5. 5. Shore SA and Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006; 110: 83-102. 6. Litorjua AA and Gold DR. Asthma and obesity: common early-life influences in the inception of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1075-84; quiz 1085-6. 7. Jędrzychowski W. MU, Flak E., Mróz E., Bianchi I. Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland. *Public Health*. 1998; 112: 189-195. 8. Mai XM, Nilsson L, Axelsson O et al. . High body mass index, asthma and allergy in Swedish schoolchildren participating in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Phase II. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1144-8. 9. Tantisira KG, Litorjua AA, Weiss ST et al. . Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58: 1036-41. 10. Sommerville S.M. RRJ, Chinn S. Obesity and respiratory symptoms in primary school. *Arch Dis Child*. 1984; 59: 940-944. 11. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M et al. . Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006; 100: 648-57. 12. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ et al. . Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 78-85. 13. Sood A, Verhulst SJ, Varma A et al. . Association of excess weight and degree of airway responsiveness in asthmatics and non-asthmatics. *J Asthma* 2006; 43: 447-52. 14. Matricardi PM, Gruber C, Wahn U et al. . The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 476-84. 15. Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH et al. . Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1284-91. 16. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R et al. . Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 440-5. 17. Calvert J and Burney P. Effect of body mass on exercise-induced bronchospasm and atopy in African children. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 773-9. 18. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM et al. . Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56: 835-8. 19. Huang SL, Shiao G and Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 323-9. 20. Story RE. Asthma and obesity in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 680-4. 21. Todd DC, Armstrong S, D'Silva L et al. . Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1049-54. 22. Johnston RA, Zhu M, Rivera-Sanchez YM et al. . Allergic airway responses in obese mice. *Am J Respir*



Crit Care Med 2007; 176: 650-8. 23. Weisberg SP, McCann D, Desai M et al. . Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112: 1796-808. 24. Shore SA. Obesity and asthma: implications for treatment. Curr Opin Pulm Med 2007; 13: 56-62. 25. Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. Nat Immunol 2005; 6: 537-9. 26. Tantisira KG and Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. Thorax 2001; 56 Suppl 2: ii64-73. 27. Chen YM, Lin SL, Chen CW et al. . Tumor necrosis factor-alpha stimulates fractalkine production by mesangial cells and regulates monocyte transmigration: down-regulation by cAMP. Kidney Int 2003; 63: 474-86. 28. Shore SA, Schwartzman IN, Le Blanc B et al. . Tumor necrosis factor receptor 2 contributes to ozone-induced airway hyperresponsiveness in mice. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 602-7. 29. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. J Endocrinol 2003; 177: 351-5. 30. Shore SA and Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 925-7. 31. Guler N, Kierlerli E, Ones U et al. . Leptin: does it have any role in childhood asthma? J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 254-9. 32. Considine RV and Caro JF. Leptin and the regulation of body weight. Int J Biochem Cell Biol 1997; 29: 1255-72. 33. Mai XM, Bottcher MF and Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: 523-30. 34. Szczepankiewicz A, Breborowicz A, Sobkowiak P et al. . Are genes associated with energy metabolism important in asthma and BMI? J Asthma 2009; 46: 53-8. 35. Kadowaki T, Yamauchi T and Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. FEBS Lett 2008; 582: 74-80. 36. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 326-30. 37. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T et al. . Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. J Biol Chem 2002; 277: 25863-6. 38. Vazquez LA, Pazos F, Berrazueta JR et al. . Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 316-22. 39. Oh CK, Ariue B, Alban RF et al. . PAI-1 promotes extracellular matrix deposition in the airways of a murine asthma model. Biochem Biophys Res Commun 2002; 294: 1155-60. 40. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A et al. . The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. J Biol Chem 1993; 268: 10739-45. 41. Cho SH, Hall IP, Wheatley A et al. . Possible role of the 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene in the development of asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 212-4. 42. Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM et al. . Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 1235-41. 43. Weiss ST and Raby BA. Asthma genetics 2003. Hum Mol Genet 2004; 13 Spec No 1: R83-9. 44. Silverman EK, Kwiatkowski DJ, Sylvia JS et al. . Family-based association analysis of beta2-adrenergic receptor polymorphisms in the childhood asthma management program. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 870-6. 45. Corbalan MS, Marti A, Forga L et al. . The 27Glu polymorphism of the beta2-adrenergic receptor gene interacts with physical activity influencing obesity risk among female subjects. Clin Genet 2002; 61: 305-7. 46. Aoki T, Hirota T, Tamari M et al. . An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. J Hum Genet 2006; 51: 677-85. 47. Sookoian SC, Gonzalez C and Pirola CJ. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. Obes Res 2005; 13: 2122-31. 48. Randolph AG, Lange C, Silverman EK et al. . Extended haplotype in the tumor necrosis factor gene cluster is associated with asthma and asthma-related phenotypes. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 687-92. 49. Hamid YH, Urhammer SA, Glumer C et al. . The common T60N polymorphism of the lymphotoxin-alpha gene is associated with type 2 diabetes and other phenotypes of the metabolic syndrome. Diabetologia 2005; 48: 445-51. 50. Poon AH, Laprise C, Lemire M et al. . Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 967-73. 51. Grundberg E, Brandstrom H, Ribom EL et al. . Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. Eur J Endocrinol 2004; 150: 323-8. 52. von Kries R, Hermann M, Grunert VP et al. . Is obesity a risk factor for childhood asthma? Allergy 2001; 56: 318-22. 53. Debley JS, Redding GJ and Critchlow CW. Impact of adolescence and gender on asthma hospitalization: a population-based birth cohort study. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 443-50. 54. 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: 406-15. 55. Klein GL, Dungy CI and Galant SP. Growth and the nutritional status of nonsteroid-dependent asthmatic children. Ann Allergy 1991; 67: 80-4. 56. 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. 57. Turner S, Zhang G, Young S et al. . Associations between postnatal weight gain, change in postnatal pulmonary function, formula feeding and early asthma. Thorax 2008; 63: 234-9. 58. Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC 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: 866-70. 59. Lucas SR and Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 928-34. 60. Martindale S, McNeill G, Devereux G et al. . Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 121-8. 61. Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP et al. . Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. Am J Clin Nutr 2006; 84: 903-11. 62. Litonjua AA and Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1031-5. 63. Dunstan JA, Mori TA, Barden A et al. . Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 1178-84. 64. Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC et al. . Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. MedGenMed 2006; 8: 59. 65. Bjorksten B. Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy. Springer Semin Immunopathol 2004; 25: 257-70. 66. Cani PD and Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007; 10: 729-34. 67. Bjorksten B. The environmental influence on childhood asthma. Allergy 1999; 54 Suppl 49: 17-23. 68. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al. . An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 2006; 444: 1027-31. 69. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 521-35. 70. Jani M, Ogston S and Mukhopadhyay S. Annual increase in body mass index in children with asthma on higher doses of inhaled steroids. J Pediatr 2005; 147: 549-51. 71. Breborowicz A. Bezpieczeństwo leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi w astmie dziecięcej. 2000 2000; 5: 47-51. 72. Szroniak A, Labeledzka I, Breborowicz A et al. . [Is body mass index associated with asthma in children?]. Pneumonol Alergol Pol 2008; 76: 88-95. 73. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C et al. . Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. Brmj 1991; 303: 671-5. 74. Weiss ST and Shore S. Obesity and asthma: directions for research. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 963-8. 75. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczumarski RJ et al. . Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age. Pediatrics 1998; 102: E60. 76. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS et al. . Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 279: E83-7. 77. Raby BA, Celedon JC, Litonjua AA et al. . Low-normal gestational age as a predictor of asthma at 6 years of age. Pediatrics 2004; 114: e327-32. 78. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW et al. . Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 514-21. 79. Shore SA, Rivera-Sanchez YM, Schwartzman IN et al. . Responses to ozone are increased in obese mice. J Appl Physiol 2003; 95: 938-45.

Zamknij

Drukuj