

Dariusz Ziora¹, Piotr Sitek², Edyta Machura³, Katarzyna Ziora³

¹Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Kozielski

²Szpital Chorób Płuc Pilchowice

Ordynator: dr n. med. W. Jarosz

³Katedra i Klinika Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze

Kierownik: dr hab. n. med. K. Ziora

Otyłość a astma oskrzelowa — czy istnieje odrębny fenotyp astmy?

Bronchial asthma in obesity — a distinct phenotype of asthma?

Praca była finansowana z własnych środków.

Abstract

Asthma and obesity have a considerable impact on public health and their prevalence has increased in recent years. Numerous large cross-sectional and prospective studies performed in adults, adolescents, and children throughout the world supports the hypothesis that obesity is an independent risk factor for asthma. The pathogenetic basis for asthma and obesity associations in humans is not well established. Obesity is capable of reducing pulmonary compliance, lung volumes, and the diameter of peripheral respiratory airways, and may influence on airway hyperresponsiveness. The increase of adipose tissue in obese subjects leads to a systemic inflammatory state, which produces a rise in the serum concentrations of several pro-inflammatory cytokines, chemokines and adipokines. The proinflammatory adipokines (leptin, resistin) and anti-inflammatory (adiponectin) may be causally associated with asthma, however human studies are inconclusive. Obese asthma patients very often demonstrate increased asthma severity and relative corticosteroid resistance. Some studies suggest improvements in the disease with weight loss in obese asthma patients. Recently published data suggest that obese asthma patients may represent a distinct phenotype of asthma.

Key words: bronchial asthma, obesity, adipokines

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 5: 454–462

Streszczenie

Zarówno astma oskrzelowa, jak i otyłość, których częstość występowania wzrasta w ostatnich latach, stanowią istotny problem zdrowotny. Wyniki licznych badań przekrojowych i prospektywnych przeprowadzonych w grupie dorosłych osób, a także dzieci i młodzieży, wspierają hipotezę, że otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy. Podstawy związków patogenetycznych astmy z otyłością nie są jednak dokładnie poznane. Otyłość może wpływać na zmniejszenie podatności płuc, objętości płucnych i średnicy obwodowych dróg oddechowych, a także na nadreaktywność oskrzeli. Zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej u otyłych osób prowadzi do systemowego stanu zapalnego i zwiększenia stężenia w surowicy krwi wielu prozapalnych cytokin, chemokin i adipokin. Zarówno prozapalne adipokiny (np. leptyna, rezystyna), jak i przeciwzapalne adipokiny (np. adiponektyna) mogą mieć związek przyczynowy z astmą oskrzelową, ale wyniki badań na ten temat u ludzi są niejednoznaczne. U otyłych chorych na astmę oskrzelową często występuje cięższa postać choroby i częściowa oporność na inhalacyjne glikokortykoidy. Wyniki niektórych badań wskazują na poprawę kontroli astmy po redukcji masy ciała u otyłych chorych. Autorzy najnowszych publikacji sugerują, że astma u otyłych osób może stanowić odrębny fenotyp.

Słowa kluczowe: astma oskrzelowa, otyłość, adipokiny

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 5: 454–462

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Dariusz Ziora, Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, ul. ks. Koziółka 1, 41–803 Zabrze, tel.: (32) 271 56 08, e-mail: zioradar@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 23.08.2011 r.
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 0867–7077

Wstęp

Zarówno astma oskrzelowa, jak i otyłość w coraz większym stopniu zaczynają stanowić poważny problem społeczny w krajach rozwiniętych.

O ile wpływ otyłości na rozwój i przebieg miażdżycy, cukrzycy, schorzeń reumatologicznych, nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia jest już dokładnie poznany, o tyle wpływ nadwagi czy otyłości na ryzyko wystąpienia astmy i jej przebieg pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji i wymaga dalszych wyjaśnień [1]. Pojawiła się zatem potrzeba przeprowadzenia nowych badań nad poznaniem ewentualnych zależności pomiędzy otyłością a astmą oskrzelową i odpowiedzi na pytanie, czy astma u otyłych może stanowić odrębny fenotyp astmy wymagający specyficznego postępowania [2]? Wydanie w 2010 r. przez *American Thoracic Society* oficjalnego dokumentu pt. „Otyłość i astma” potwierdza wagę tego problemu [2].

Otyłość — podstawowe dane epidemiologiczne

Otyłość, jako najczęstsza choroba metaboliczna [3], stanowi istotny i narastający problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny, szczególnie w rozwiniętych krajach półkuli północnej (Stany Zjednoczone i Kanada) oraz w większości krajów Europy [3–6]. Otyłość definiuje się jako stan, w którym gromadząca się w nadmiarze tkanka tłuszczowa może prowadzić do upośledzenia zdrowia [5]. U otyłych mężczyzn tkanka tłuszczowa stanowi ponad 25% całkowitej masy ciała, a u kobiet ponad 33%.

W codziennej praktyce klinicznej i w badaniach epidemiologicznych do określenia otyłości używa się wskaźnika masy ciała — BMI (*body mass index*), zwanego wskaźnikiem Quetelet — od nazwiska belgijskiego astronoma i matematyka Lamberta Adolfa Quetelet. Za normę przyjmuje się wartość BMI 18,9–24,9 kg/m², za nadwagę 25–30 kg/m², zaś BMI większe od 30 kg/m² wskazuje na otyłość [5, 6].

W Stanach Zjednoczonych odsetek osób z otyłością wzrósł z 15% w latach 1976–1980 do 32,9% ogólnej populacji w latach 2003–2005 [5, 6]. Problem otyłości narasta także w populacji dzieci. W Europie średnio 1 na 10 dzieci cierpi na otyłość, w Stanach Zjednoczonych nadwagę lub otyłość ma około 25% dzieci, a koszty związane z leczeniem ich następstw (np. cukrzyca, nadciśnienie, problemów psychospołecznych) szacuje się na 100 mld dolarów rocznie.

W Europie w ogólnej populacji otyłych jest około 15% mężczyzn i 22% kobiet. Dane z krajów

Bliskiego Wschodu, Bahrajnu, Arabii Saudyjskiej, Egiptu, Jordanii, Tunezji, Libanu wskazują na odsetek osób otyłych sięgający nawet 40% populacji i ten problem coraz częściej dotyczy dorosłych kobiet [1, 5, 6]. Z ostrożnych szacunków wynika, że 250 mln osób (około 5% obecnej światowej populacji) jest otyłych, a uwzględniając nadwagę prawdopodobnie liczba ta jest 2–3 razy większa [1].

Astma oskrzelowa — dane epidemiologiczne

Astma oskrzelowa również stanowi coraz większy problem społeczny. Chorobowość rośnie w świecie i w Polsce zarówno wśród dzieci, jak i w populacji dorosłych [2, 7, 8]. Częstość występowania astmy, podobnie jak otyłości, jest zróżnicowana w zależności od wieku, płci i miejsca zamieszkania chorych. I tak np. w grupie dzieci młodszych (6–7 lat) objawy astmy najczęściej były zgłaszane na Kostaryce (37,6%), w Brazylii (24,4%), Nowej Zelandii (22,2%) i Wielkiej Brytanii (20,9%), a najrzadziej w Indonezji (2,8%) i Albanii (5,0%). W grupie dzieci starszych (13–14 lat) objawy astmy najczęściej obserwowano w Irlandii (26,7%), Wielkiej Brytanii (24,7%) i Stanach Zjednoczonych (22,3%), a najrzadziej w Indonezji (5,2%) i Albanii (3,4%) [2]. Natomiast wśród osób w wieku 20–44 lat astmę rozpoznawano tylko u 2% populacji Estonii i Grecji i u 8,4% w Wielkiej Brytanii [7]. Częstość klinicznych rozpoznań astmy w Polsce według badań z lat 2006–2008 wyniosła 11,4% wśród dzieci w wieku 6–14 lat i 9,5% wśród dorosłych (12,1% u mężczyzn i 9,2% u kobiet) [8].

Astma a otyłość w badaniach populacyjnych

W ostatnich 20 latach przeprowadzono ponad 40 badań populacyjnych dotyczących ryzyka wystąpienia astmy oskrzelowej u osób otyłych. Większość danych zamieszczonych w systematycznych przeglądowych zestawieniach wskazuje na wzrost częstości występowania astmy u otyłych w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała [9, 10]. Niektórzy autorzy wskazują na wyraźnie częstsze występowanie astmy u otyłych dziewcząt przed pokwitaniem [11] oraz w okresie pokwitania [12]. Są także obserwacje wykazujące podobne ryzyko rozwoju astmy u otyłych dziewcząt i chłopców w wieku 10–11 lat i liniowy wzrost częstości występowania astmy o 6% przy wzroście wartości BMI o 1 [13]. Z kolei 5-letnia obserwacja 3792 dzieci w wieku szkolnym bez cech astmy na początku badania dowiodła, że ryzyko jej wystąpienia jest o 52% większe u dzieci z nadwagą nawet bez cech alergii i o 60% większe u otyłych. Interesujący jest

fakt, że u chłopców ryzyko pojawienia się astmy było większe [ryzyko względne (RR, *relative risk*) = 2,06] niż u dziewcząt (RR = 1,25) [14].

W populacji dorosłych podkreślano wyraźny związek pomiędzy otyłością i astmą, a także częstsze jej występowanie u otyłych kobiet przed menopauzą [15–17], ale nie wśród dorosłych mężczyzn [17–19]. Z kolei wyniki innych populacyjnych prac porównawczych sugerowały co prawda zwiększone ryzyko rozwoju astmy i zwiększoną częstość jej występowania u otyłych, ale bez istotnego związku z płcią czy wiekiem badanych [20, 21]. Badania Kima i Camargo prowadzone w Stanach Zjednoczonych wskazują na związek astmy i otyłości głównie w populacji Amerykanów pochodzenia afrykańskiego i Hiszpanów [22].

W większości wymienionych badań zwiększone ryzyko zachorowania na astmę szacowano od znikomego (RR = 1,1) do dużego (RR = 3,0). Metaanaliza 7 najważniejszych prospektywnych badań epidemiologicznych u dorosłych pokazała, że częstość występowania astmy u osób z nadwagą i otyłością jest zwiększona średnio o 50% [17]. Ryzyko wystąpienia choroby korelowało istotnie ze wzrostem BMI, co może sugerować, że otyłość może poprzedzać rozwój astmy i/lub wpływać niekorzystnie na jej przebieg. Najnowsze badanie kohortowe z Norwegii przeprowadzone w grupie 118 723 osób urodzonych pomiędzy 1952 a 1959 r. dowiodło, że osoby bardzo otyłe (BMI > 35) i nigdy niepalące tytoniu chorują na astmę blisko 3,5 razy częściej niż osoby niepalące z prawidłową masą ciała [23]. Przyrost BMI > 10 u badanych w okresie 5 lat przed randomizacją wiązał się z 2-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia astmy w porównaniu z osobami, których BMI nie wzrosło więcej niż 2,5 [23].

Wpływ otyłości na nadreaktywność oskrzeli i mechanikę oddychania oraz związku otyłości z atopią

Wpływ otyłości na nadreaktywność oskrzeli (AHR, *airway hyperreactivity*), która jest charakterystyczną cechą astmy oskrzelowej, jest przedmiotem kontrowersji i sprzecznych opinii [24]. Niektórzy autorzy, stosując prowokację metacholiną, wykazali istotny wzrost AHR u otyłych korelujący z BMI [25, 26]. Sugerowano, że otyłość może wpływać na AHR w wyniku zwiększenia kurczliwości mięśni gładkich oskrzeli [2, 24, 26]. Także zmniejszenie czynnościowej pojemności zalegającej (FRC, *functional residual capacity*) u otyłych, m.in. w związku ze wzrostem ciśnienia śródbrzusznego na przeponę i wtórnego obniżenia wydechowej objętości zapasowej (ERV, *expiratory reserve volume*),

powoduje oddychanie przy niskich wartościach FRC w porównaniu ze zdrowymi. Może to być przyczyną zmniejszenia średnicy oskrzeli w czasie spokojnego oddychania, zwiększenia oporów oddechowych oraz nadmiernej reakcji skurczowej na metacholinę [4, 24]. Pod uwagę bierze się także prozapalny wpływ adipokyn uwalnianych z tkanki tłuszczowej oraz zwiększonych stężeń w surowicy otyłych czynnika martwicy nowotworu (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), które nasilają AHR [24].

Z kolei inni autorzy nie obserwowali u dorosłych osób korelacji pomiędzy BMI a AHR [27, 28]. Przyczyną tych sprzecznych z pozoru wyników mogły być m.in. różne metody oceny otyłości, ponieważ BMI nie jest parametrem idealnym. Wskaźnik masy ciała na ogół dobrze koreluje z zawartością tłuszczu w organizmie, ale u osób mezomorficznych wysokie wartości BMI sugerujące nadwagę wynikają z dużej ilości masy mięśniowej, a nie z nadmiernej zawartości tkanki tłuszczowej. Natomiast u osób z sarkopenią wysokie wartości BMI są rezultatem nadmiernej zawartości tkanki tłuszczowej w stosunku do zredukowanej ilości tkanki mięśniowej. U dzieci lepiej odzwierciedlano związek otyłości z upośledzeniem parametrów spirometrycznych po uwzględnieniu pomiarów masy tłuszczowej metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DEXA, *dual energy X-ray absorpcjometry*) [29].

Najnowsze precyzyjne badanie Deesomchok i wsp. [30] przeprowadzone u 45 otyłych dorosłych osób (BMI 30,1–51,4) oraz u 51 osób z prawidłową masą ciała dowiodło braku istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami parametrów spirometrycznych (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF_{25–75}, TLC, RV). Niemniej jednak u otyłych spoczynkowe wartości ERV były mniejsze, a końcowo-wydechowa objętość płuc (EELV, *end-expiratory lung volume*) większe. Spadek FEV₁ po inhalacji r-ru metacholiny (PC₂₀) i stopień odczuwanej duszności po prowokacji były podobne w obu grupach badanych, ale przyrost EELV oraz zmniejszenie natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) i pojemności wdechowej (IC, *inspiratory capacity*) były istotnie większe u otyłych [30]. Sugeruje to nasilenie hiperinflacji płuc po zadziałaniu bodźca bronchokonstrykcyjnego u otyłych i potwierdza wcześniejsze wnioski płynące z badania Salome i wsp., którzy uzyskali podobne wyniki [31].

Istotnie lepsze korelacje pomiędzy AHR a stopniem otyłości u dzieci stwierdzono, stosując pro-

wokację skurczu oskrzeli w teście wysiłkowym, a nie po nebulizacji metacholiną [32].

U otyłych chorych na astmę po uzyskaniu zmniejszenia masy ciała obserwowano spadek reaktywności oskrzeli [33], ale badaniem objęto tylko 50 chorych i nie uwzględniono fenotypów astmy, stopnia atopii i stopnia nasilenia zapalenia alergicznego dróg oddechowych.

Wyniki potwierdzające zależność nadreaktywności oskrzeli nie tylko od stopnia otyłości, ale także od czasu jej trwania uzyskano w modelu zwierzęcym, badając AHR po podaniu dożylnego roztworu metacholiny u myszy eksponowanych na ozon [34, 35].

Jak dotąd nie oceniono obiektywnie wpływu diety na funkcję płuc i nadreaktywność oskrzeli u otyłych chorych na astmę. Otyli na ogół spożywają niewielką ilość pokarmów o wysokiej zawartości antyoksydantów i kwasów tłuszczowych omega-3, które potencjalnie mogą mieć korzystny wpływ na funkcję płuc [36].

Dotychczasowe wyniki badań nie potwierdziły jednak jednoznacznie związku otyłości z atopią u dorosłych [37, 38]. U dzieci także nie znaleziono istotnych zależności pomiędzy BMI a obecnością alergicznych zmian skórnych, alergicznego nieżyty nosa czy też liczbą eozynofiliów we krwi, choć wykazano korelację pomiędzy nadwagą i otyłością a ryzykiem wystąpienia samej astmy [39, 40]. Niemniej jednak wcześniejsze obserwacje nastolatków z Tajwanu sugerowały istotny związek nadwagi z obecnością atopii i alergicznego nieżyty nosa [41].

Otyłość a stres oksydacyjny

O ile nie udowodniono wpływu otyłości na stopień nasilenia eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych i na skład komórkowy indukowanej plwociny [42], o tyle potencjalnie możliwy wydaje się związek otyłości ze stresem oksydacyjnym, czyli zaburzeniem równowagi pomiędzy nadmiernym wytwarzaniem i działaniem reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) a obniżoną zdolnością do ich szybkiej biologicznej detoksykacji lub naprawy uszkodzeń w drogach oddechowych [43].

Dotychczas udowodniono, że chorych na astmę, w odróżnieniu od zdrowych, charakteryzują istotnie wyższe stężenia biomarkerów stresu oksydacyjnego (np. 8-izoprostanów i MDA-dwualdehydu malonowego) we krwi, w kondensacie powietrza wydychanego czy popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL, *bronchoalveolar lavage*) i zredukowana zawartość glutationu [44–47], a w czasie zaostrzenia astmy blisko 6-krotnie wyższe stężenia F2-izoprostanów w moczu [48].

Zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, a w szczególności tkanki tłuszczowej trzewnej, wiąże się również z nadmierną zawartością biomarkerów stresu oksydacyjnego we krwi [43, 49] oraz ze wzrostem stężenia 8-izoprostanu w kondensacie wydychanego powietrza proporcjonalnie do BMI [50]. Poziom stresu oksydacyjnego jest wyraźnie wyższy u osób otyłych z zespołem metabolicznym w porównaniu z osobami bez tego zespołu, być może wtórnie do zwiększenia stężeń leptyny, TNF-alfa i PAI-1, a zmniejszenia stężeń adiponektyny [43].

W otyłości, z biegiem czasu, ujawniają się skutki kumulacyjnego działania stresu oksydacyjnego na różne narządy. Dość dokładnie poznano ten wpływ na układ naczyniowo-sercowy oraz wątrobę, gdzie stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w rozwoju niealkoholowego stłuszczenia wątroby i miażdżycy [51]. Także w przypadku bardzo często współistniejącego z otyłością obturacyjnego bezdechu sennego może dochodzić do zwiększonego poziomu stresu oksydacyjnego w drogach oddechowych. Przerywane okresy niedotlenienia spowodowane powtarzającymi się epizodami obturacji dróg oddechowych wiążą się z rozregulowaniem układu oksydazy NADPH i ogólnoustrojowym wzrostem zawartości dwualdehydu malonowego (MDA) [52] oraz 8-izoprostanu w powietrzu wydychanym [53].

Nie wiadomo jednak dotychczas, jaką rolę odgrywa stres oksydacyjny towarzyszący otyłości w przypadku schorzeń układu oddechowego, ale dowiedziono, że nadmierny przyrost masy ciała wpływa negatywnie na funkcję płuc [54].

Holguin i Fitzpatrick [43], dokonując systemowego i krytycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego stresu oksydacyjnego w otyłości i astmie, konkludują, że wydaje się wątpliwe, aby w warunkach pełnej kontroli astmy otyli chorzy wyróżniali się wyższym poziomem zapalenia i stresu oksydacyjnego w porównaniu ze szczupłymi. Można jednak zakładać, że istnieje powiązanie patofizjologiczne pomiędzy otyłością i astmą poprzez stres oksydacyjny, a infekcja, nadmierny wysiłek, stres czy ekspozycja na alergen mogą skutkować nasileniem stresu oksydacyjnego dróg oddechowych, a być może również zapalenia systemowego. Do jednoznacznego udowodnienia tej tezy potrzebne są jednak dalsze kontrolowane i prospektywne badania [43].

Istotny wydaje się fakt, że u chorych na astmę w okresie wolnym od zaostrzenia stężenia tlenku azotu (eNO) w powietrzu wydychanym (jednego z markerów zapalenia dróg oddechowych) nie korelują istotnie z BMI [50, 55].

Rola adipocytokin w patogenezie i przebiegu astmy oskrzelowej

W ostatnich kilkunastu latach zwrócono szczególną uwagę na endokrynną funkcję tkanki tłuszczowej [56–58] i rolę uwalnianych przez nią do krwiobiegu ponad 50 substancji, zwanych adipocytokinami. Wśród adipocytokin, oprócz cytokin prozapalnych, najlepiej poznano hormony tkanki tłuszczowej, takie jak np.: leptyna, adiponektyna, rezystyna czy wisfatyna [56–58].

Tkanka tłuszczowa u otyłych osób jest nacieczona pobudzonymi makrofagami, a syntetyzowane przez nie cytokiny prozapalne wspólnie z wydzielanymi przez adipocyty hormonami tkanki tłuszczowej i cytokinami powodują powstanie uogólnionego, miernie nasilonego stanu zapalnego [59]. W wyniku stale utrzymującego się niedotlenienia w następstwie zwiększenia odległości pomiędzy kapilarami a adipocytami dochodzi do martwicy komórek tłuszczowych [60]. W ogniskach martwicy gromadzą się makrofagi pochodzące z monocytów z krwi obwodowej, które usuwają martwe komórki [61]. Sam proces niedotlenienia stymuluje ekspresję genów odpowiedzialnych za produkcję czynników prozapalnych (TNF-alfa, IL-6, IL-8, białka ostrej fazy czy leptyny), najpewniej poprzez wzrost stężenia indukowanego niedotlenieniem czynnika transkrypcyjnego alfa-1 [59–61].

Pojawiły się zatem próby syntetycznych podsumowań [3, 24] i odpowiedzi na liczne pytania dotyczące znaczenia i ewentualnego wpływu adipocytokin i wyzwalanego przez nie ogólnoustrojowego stanu zapalnego na nadreaktywność oskrzeli, nasilenie zapalenia astmatycznego w drzewie oskrzelowym czy ryzyko rozwoju i przebieg astmy oskrzelowej wobec udowodnionej roli tych substancji, np. w patogenezie miażdżycy czy kreowaniu zjawiska insulinooporności [56–61]. Dotychczas głównym przedmiotem zainteresowania w astmie oskrzelowej otyłych są dwie grupy adipocytokin: leptyna i adiponektyna.

Rola leptyny w astmie nie jest do końca poznana i jasna. Leptyna, białko o małej masie cząsteczkowej wytwarzane przez komórki tkanki tłuszczowej, była pierwotnie identyfikowana jako mediator apetytu i wydatku energetycznego, którego stężenie we krwi wyraźnie wzrasta w przypadku otyłości [62, 63]. Obecnie zwraca się także uwagę na prozapalne działanie leptyny, np. w pobudzaniu syntezy TNF-alfa i IL-6 przez adipocyty [64]. Działając poprzez błonowe receptory zbliżone budową do receptorów dla cytokin z rodziny IL-6, leptyna moduluje wrodzone i nabyte mechanizmy układu immunologicznego. Ułatwia fagocy-

tozę, nasila produkcję prozapalnych cytokin przez aktywowane monocyty i makrofagi, wzmacnia tworzenie wolnych form tlenu w neutrofilach [64, 65]. Leptyna współindukuje produkcję limfocytów T i wpływa na ich różnicowanie w kierunku komórek wytwarzających cytokiny typowe dla Th1 [66], a hamuje funkcje regulatorowych limfocytów Treg [67].

U myszy bez otyłości uczulonych na ovoalbuminę stwierdzono 2-krotny wzrost nadreaktywności oskrzeli w teście metacholinowym po podskórnych wlewach leptyny [68]. U myszy nieuczulonych na ovoalbuminę kilkudniowe podawanie leptyny nie powodowało wzrostu AHR. Shore i wsp. [68] wnioskowali zatem, że leptyna może wpływać na AHR, ale tylko wtedy, gdy istnieje dodatkowy czynnik zapalny. U myszy otyłych eksponowanych na ozon obserwowano nasilenie procesu zapalnego w płucach i drogach oddechowych w wyniku działania leptyny [69]. Prawdopodobnie tylko duże stężenia leptyny (takie jak w otyłości) wzmagają zmiany zapalne, oddziałując na receptory TLR4 na płucznych makrofagach, stymulując je do wydzielania czynników prozapalnych i nasilenia nadreaktywności oskrzeli [70]. Ostatnie badania *in vitro* wykazały, że czynnik VEGF pobudzający podnabłonkową neowaskularyzację i przepuszczalność naczyń, co ma znaczenie w patogenezie astmy [71], może być uwalniany z komórek mięśni gładkich oskrzeli pod wpływem leptyny [71]. Leptyna nie indukuje jednak proliferacji komórek mięśni gładkich oskrzeli [72].

Populacyjne badania przeprowadzone u ludzi dotyczące roli leptyny w astmie przynoszą sprzeczne wyniki. I tak np. u 102 chorych na astmę dzieci (zwłaszcza chłopców) w średnim wieku 6 lat stwierdzono istotnie wyższe stężenia leptyny we krwi w porównaniu ze zdrowymi oraz słabą korelację pomiędzy zawartością leptyny a całkowitym stężeniem IgE we krwi. Nie obserwowano zależności pomiędzy stężeniem leptyny a wynikami alergicznych testów skórnych [73]. Z kolei w populacji 462 dzieci w wieku 10 lat Nagel i wsp. [74] stwierdzili, że wysokie stężenia leptyny we krwi (> 90 percentyla) wiązały się z występowaniem astmy, ale zależność pomiędzy wysokimi stężeniami leptyny a ryzykiem rozwoju i objawami astmy notowano przede wszystkim u dziewcząt i w przypadku astmy niealergiczej. Badania Kima i wsp. [75] przeprowadzone w niemal identycznej wiekowo grupie 240 dzieci, w tym 186 chorych na astmę, nie potwierdziły wpływu zawartości leptyny we krwi na występowanie, przebieg kliniczny astmy oskrzelowej czy funkcję płuc. Natomiast u dorosłych, w grupie blisko 6000 osób w wieku 44 lat (w tym 290 chorych na astmę), wysokie stężenia

leptyny (niezależnie od grubości fałdu skórniego) były istotnie związane z ryzykiem występowania astmy u kobiet [76]. Ostatnie prace kohortowe w licznych grupach dorosłych osób z Nowej Zelandii [77] oraz u dzieci, nastolatków i dorosłych z Finlandii [78] nie wykazały jednak istotnych zależności pomiędzy stężeniem leptyny we krwi a objawami astmy oskrzelowej.

Adiponektynę, której głównym źródłem jest tkanka tłuszczowa, będąca dużą cząsteczką zbudowaną z wielu oligomerów i występująca w kilku izoformach o różnej masie cząsteczkowej, uważa się natomiast za adipocytokinę o właściwościach przeciwzapalnych [79]. Jej stężenie we krwi maleje w przypadku otyłości i wzrostu masy ciała [79]. Adiponektyna zmniejsza m.in. wpływ TNF-alfa na tworzenie NF- κ B w komórkach śródbłonna naczyń i hamuje produkcję TNF-alfa pod wpływem lipopolisacharydów (LPS) w makrofagach, a wzmacnia ekspresję cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10 czy endogennego antagonisty dla receptora IL-1 [79–81]. Receptory dla różnych form adiponektyny, zidentyfikowane jako adipoR1, adipoR2 i kadheryna T, można znaleźć w drzewie oskrzelowym, na wielu komórkach tkanki płucnej i również w płynie pęcherzykowym [71, 79].

U szczupłych myszy uczulonych na owoalbuminę podawanie podskórne adiponektyny w mikropompie przeciwdziała zwiększeniu nadreaktywności oskrzeli i wzrostowi liczby eozynofilów i komórek TH₂ w BAL-u [82]. Jej niedobór nasila stan zapalny oskrzeli i nadreaktywność [83], ale adiponektyna nie ma istotnego wpływu na proliferację mięśni gładkich oskrzeli [71]. Hipoteza sformułowana przez Shore [24] zakłada, że u osobników szczupłych adiponektyna, działając na receptory w drzewie oskrzelowym, zmniejsza odpowiedź alergiczną. Natomiast u otyłych obniżenie stężenia adiponektyny, a także pojawiająca się na nią oporność w następstwie spadku stopnia ekspresji i liczby receptorów dla adiponektyny [84] mogą być przyczyną nasilenia skurczowej odpowiedzi oskrzeli na alergen [24]. Shore [24] rozważała nawet potencjalne możliwości wykorzystania w przyszłości adiponektyny w leczeniu astmy.

Niskie stężenia adiponektyny we krwi u otyłych kobiet przed menopauzą [85] lub otyłych dzieci [74] mogą się istotnie wiązać z większym ryzykiem wystąpienia astmy. Jednak zdaniem innych autorów [75, 77, 78] zawartość adiponektyny we krwi zarówno u dzieci, jak i dorosłych nie ma istotnego związku z astmą i nie ma znaczenia w przewidywaniu ryzyka wystąpienia objawów astmy, stopnia jej nasilenia czy kontroli.

Rola innej prozapalnej adipokiny — rezystyny — jest także przedmiotem kontrowersji. Badania Kima i wsp. [75] wskazywały wręcz na negatywną predykcyjną rolę zawartości rezystyny we krwi, jeżeli chodzi o wystąpienie astmy u dzieci, i nie potwierdziły wcześniejszych obserwacji La-Rochelle i wsp. [86], którzy w przeciwieństwie do Kima i wsp. zanotowali wyższe stężenia rezystyny we krwi dorosłych chorych na astmę i obserwowali istotne dodatnie korelacje pomiędzy jej stężeniem a ciężkością astmy.

Czy otyli chorzy na astmę stanowią odrębny fenotyp?

Badania obserwacyjne potwierdziły, że u osób otyłych chorujących na astmę częściej niż u osób szczupłych lub z prawidłową masą ciała występuje ciężka postać astmy oskrzelowej, zwiększone zużycie leków i większe upośledzenie jakości życia [16, 87–89]. Dotyczy to zarówno otyłych dorosłych, jak i dzieci. Ciężkość astmy koreluje z BMI pacjentów [16, 89] i stężeniem białka C-reaktywnego w surowicy [89], które, podobnie jak i zawartość fibrynogenu, jest zwiększone we krwi chorych na astmę z nadmierną masą ciała [90]. Uzyskanie kontroli astmy jest zdecydowanie trudniejsze u chorych otyłych [90]. Takie osoby częściej skarżą się na ograniczenie zdolności wysiłkowej, duszność i występowanie świstów [90]. Otyli chorzy na astmę, w porównaniu z chorymi z prawidłową masą ciała, mają na ogół większe zaburzenia spirometryczne (niższe wartości FEV₁, TLC, FRC) oraz więcej chorób współistniejących, takich jak: nadciśnienie tętnicze i choroba refluksowa przełyku [90]. Istotnie częściej wymagają nagłych interwencji i hospitalizacji niż chorzy na astmę z prawidłową lub niską masą ciała [91]. Dodatkowo otyłość utrudnia prawidłowe rozpoznanie astmy i zwiększa jej nadrozpoznowalność u osób wymagających pomocy doraźnej [91]. Bardzo ważny wydaje się fakt, że w przypadku otyłości współistniejącej z astmą pomimo niezmienionej reakcji rozkurczowej oskrzeli na SABA (*short acting beta-2 agonists*) [90] skuteczność terapeutyczna wziewnych glikokortykosteroidów i/lub kombinacji glikokortykoidów/LABA (*long acting beta-2 agonists*) jest istotnie obniżona [92]. Analiza *post hoc* badań klinicznych ze stosowaniem beklometazonu, montelukastu i placebo wykazała, że kliniczna odpowiedź na beklometazon (oceniana przez liczbę dni kontroli astmy, liczbę zaostrzeń astmy, nocnych przebudzeń i konieczność stosowania leków ratunkowych) istotnie maleje wraz ze wzrostem BMI chorych na astmę (ujemna korelacja) [93]. Takiego trendu nie obserwowano w przypadku stosowania montelukastu [93]

Podjeżdżewa się, że zasadniczą przyczyną słabszej klinicznie odpowiedzi na glikokortykoidy u chorych otyłych jest zmieniona funkcja receptora dla glikokortykoidów w następstwie uogólnionego stanu zapalnego i zwiększenia stężeń prozapalnych cytokin we krwi (IL-1, IL-6 i TNF-alfa). W badaniach *in vitro* udowodniono, że zwiększenie BMI u chorych na astmę wiąże się z obniżoną odpowiedzią na deksametazon i zmniejszeniem w leukocytach krwi obwodowej i komórkach BAL ekspresji fosfatazy MAPK (*mitogen activated protein kinase-1*), czyli MKP-1, tj. czynnika inaktywującego MAPK [94]. Utrzymująca się aktywność MAPK i fosforylacja u otyłych z astmą wpływa negatywnie na funkcję receptora dla glikokortykosteroidów, zmniejszając na poziomie molekularnym odpowiedź na glikokortykoidy [94].

Po uzyskaniu znacznej redukcji masy ciała można się spodziewać poprawy kontroli astmy, zmniejszenia objawów i wzrostu wartości parametrów spirometrycznych, ale bez istotnej redukcji nasilenia eozynofilowego lub neutrofilowego zapalenia oskrzeli [95, 96].

Przytoczone fakty z zakresu epidemiologii astmy u otyłych, dane na temat jej wpływu na nadreaktywność, stan zapalny, stres oksydacyjny, a także na przebieg i kontrolę astmy wskazują na istotne związki otyłości i astmy i unaoczniają różnice klinicznego obrazu astmy u otyłych i osób z prawidłową masą ciała. Zatem zdaniem autorów raportu ATS (*American Thoracic Society*) [2] w pełni uzasadnione jest dodanie do już istniejących fenotypów nowego fenotypu astmy związanej z otyłością („*obesity-associated asthma*”). W patomechanizmie tego fenotypu bierze się pod uwagę nie tylko czynniki mechaniczne wynikające ze zmniejszenia FRC i ERV u otyłych [30, 90], ale także następstwa ogólnoustrojowego stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego i pozapalne działanie niektórych adipokin [3, 4, 24, 43].

Natomiast istniejące różnice w rezultatach cytowanych badań wynikają najczęściej z warunków przeprowadzanych badań, doboru grup chorych pod względem stopnia nasilenia astmy, wieku, płci czy rasy. Stąd potrzeba lepszej standaryzacji metod w celu dokładnego określenia zależności pomiędzy otyłością i astmą. Przyszłe badania powinny skupić się na określeniu procesów zapalnych, wyjaśnieniu słabszej odpowiedzi na wziewne kortykosteroidy i wypracowaniu skuteczniejszego postępowania [2].

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *Pulmonary Physiology and Pathophysiology in Obesity*. J. Appl. Physiol. 2010; 108: 744–753.
2. Dixon A.E., Holguin F., Sood A. i wsp. An official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7: 325–335.
3. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact Sheet No 311. September 2006, <http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs311/index.html>.
4. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225–1232.
5. Formiguera X., Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004; 18: 1125–1146.
6. Ogden C.L., Fryar C.D., Carroll M.D. i wsp. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007; 132: 2087–2102.
7. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-report asthma attacks, and use of asthma medications in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 687–695.
8. Samoliński B., Sybilski A.J., Raciborski F. i wsp. Występowanie astmy oskrzelowej u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w Polsce w świetle badań ECAP. *Alerg. Asthma Immun.* 2009; 14: 27–34.
9. McClean K.M., Kee F., Young S. i wsp. Obesity and the lung: *Epidemiology*. *Thorax* 2008; 63: 649–654.
10. Ford E.S. The epidemiology of obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 897–909.
11. Castro-Rodriguez I.A., Holberg C.J., Morgan W.J. i wsp. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1344–1349.
12. Ostrowska-Nawarycz L., Wroński W., Błaszczak J. i wsp. Częstość występowania astmy oskrzelowej u dzieci i młodzieży z nadwagą. *Pol. Merkur. Lekarski* 2006; 20: 505–508.
13. Sithole F., Douwes J., Burstyn I. i wsp. Body mass index and childhood asthma: a linear association? *Journal of Asthma* 2008; 45: 473–477.
14. Gilliland F.D., Berhane K., Islam T. i wsp. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 158: 406–415.
15. Camargo C.A. Jr., Weiss S.T., Zhang S. i wsp. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2582–2588.
16. Varraso R., Siroux V., Maccario J. i wsp. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 334–339.
17. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 661–666.
18. Beckett W.S., Jacobs D.R. Jr., Yu X. i wsp. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 2045–2050.
19. Chen Y., Dales R., Tang M. i wsp. 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.
20. Nystad W., Meyer H.E., Nafstad P. i wsp. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160: 969–976.
21. Dixon A.E., Shade D.M., Cohen R.I. i wsp. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. *J. Asthma* 2006; 43: 553–558.
22. Kim S., Camargo C.A. Jr. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: the behavioral risk factor surveillance system 2000. *Ann. Epidemiol.* 2003; 13: 666–673.
23. Hjellvik V., Tverdal A., Furu K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118723 males and females. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1235–1242.
24. Shore S.A. Obesity, airway hyperresponsiveness and inflammation. *J. Appl. Physiol.* 2010; 108: 735–743.
25. Litonjua A.A., Sparrow D., Celedon J.C. i wsp. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002; 57: 581–585.
26. Sharma S., Taylor A., Warrington R. i wsp. Is obesity associated with an increased risk for airway hyperresponsiveness and de-

- velopment of asthma? *Allergy Asthma Clinic. Immunol.* 2008; 4: 51–58.
27. Bustos P., Amigo H., Oyarzun M. i wsp. Is there a causal relation between obesity and asthma? Evidence from Chile. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2005; 29: 804–809.
 28. Schachter L.M., Salome C.M., Peat J.K. i wsp. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001; 56: 4–8.
 29. Li A.M., Chan D., Wong E. i wsp. The effects of obesity on pulmonary function. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 361–363.
 30. Deesomchok A., Fisher T., Webb K.A. i wsp. Effects of obesity on perceptual and mechanical responses to bronchoconstriction in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 125–133.
 31. Salome C.M., Munoz P.A., Berend N. i wsp. Effect of obesity on breathlessness and airway responsiveness to methacholine in non-asthmatic subjects. *Int. Obes.* 2008; 32: 502–509.
 32. del Rio-Navarro B., Cisneros-Rivero M., Berber-Eslava A. i wsp. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non-asthmatic obese children. *Allergol. Immunopathol.* 2000; 28: 5–11.
 33. Aaron S.D., Fergusson D., Dent R. i wsp. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125: 2046–2052.
 34. Johnston R.A., Theman T.A., Lu F.L. i wsp. Diet-induced obesity causes innate airway hyperresponsiveness to methacholine and enhances ozone-induced pulmonary inflammation. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104: 1727–1735.
 35. Shore S.A. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J. Appl. Physiol.* 2007; 102: 516–528.
 36. Weiss S.T. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat. Immunol.* 2005; 6: 537–539.
 37. Loerbroks A., Apfelbaeher C.J., Amelang M. i wsp. Obesity and adult asthma: potential effect modification by gender, but not by hay fever. *Ann. Epidemiol.* 2008; 18: 283–289.
 38. Jarvis D., Chinn S., Potts J. i wsp. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 831–837.
 39. von Mutius E., Schwartz J., Neas L.M. i wsp. Relation of body mass index to asthma and atopy in children; the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56: 835–838.
 40. von Kries R., Hermann M., Grunert V.P. i wsp. Is obesity a risk factor for childhood asthma? *Allergy* 2001; 56: 318–322.
 41. Huang S.L., Shiao G., Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 323–329.
 42. Todd D.C., Armstrong S., D'Silva L., Allen C.J., Hargreave F.E., Parameswaran K. Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts. *Clin. Exp. Allergy* 2007; 37: 1049–1054.
 43. Holguin F., Fitzpatrick A. Obesity, asthma and oxidative stress. *J. Appl. Physiol.* 2010; 108: 754–759.
 44. Montuschi P., Corradi M., Ciabattoni G. i wsp. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 216–220.
 45. Nadeem A., Chhabra S.K., Masood A. i wsp. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 72–78.
 46. Ercan H., Birben E., Dizdar E.A. i wsp. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 1097–1104.
 47. Baraldi E., Carraro S., Alinovi R. i wsp. Cysteinyl leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbations. *Thorax* 2003; 58: 505–509.
 48. Wu P., Roberts L.J., 2nd Shintani A.K. i wsp. Changes in urinary dinor dihydro F(2)-isoprostane metabolite concentrations, a marker of oxidative stress, during and following asthma exacerbations. *Free Radic. Res.* 2007; 41: 956–962.
 49. Keaney J.F. Jr., Larson M.G., Vasan R.S. i wsp. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 139–143.
 50. Komakula S., Khatri S., Mermis J. i wsp. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. *Respir. Res.* 2007; 8: 32.
 51. Schleicher E., Friess U. Oxidative stress, AGE, atherosclerosis. *Kidney Int.* 2007; Supl. 106: S17–S26.
 52. Jun J., Savransky V., Nanayakkara A. i wsp. Intermittent hypoxia has organ-specific effects on oxidative stress. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008; 295: R1274–R1281.
 53. Carpagnano G.E., Kharitonov S.A., Resta O. i wsp. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2003; 124: 1386–1392.
 54. Chen Y., Home S.L., Dosman J.A. Body weight and weight gain related to pulmonary function decline in adults: a six year follow up study. *Thorax* 1993; 48: 375–380.
 55. Kazaks A., Uriu-Adams J.Y., Stern J.S. i wsp. No significant relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in people with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 929–930.
 56. Scherer P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55: 1537–1545.
 57. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. i wsp. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.* 2006; 17: 4–12.
 58. Jackson M.B., Ahima R.S. Neuroendocrine and metabolic effects of adipocyte-derived hormones. *Clin. Sci.* 2006; 110: 143–152.
 59. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. i wsp. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1796–1808.
 60. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int. J. Obes.* 2009; 33: 54–66.
 61. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
 62. Rosenbaum M., Nicolson M., Hirsch J. i wsp. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3424–3427.
 63. Ruhl C.E., Everhart J.E. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74: 295–301.
 64. Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z. i wsp. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J.* 1998; 12: 57–65.
 65. Caldefie-Chezet F., Poulin A., Tridon A. i wsp. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J. Uukoc. Biol.* 2001; 69: 414–418.
 66. Gainsford T., Willson T.A., Metcalf D. i wsp. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 14564–14568.
 67. Taleb S., Herbin O., Ait-Oufella H. i wsp. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 2691–2698.
 68. Shore S.A., Schwartzman I.N., Mellema M.S. i wsp. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 103–109.
 69. Shore S.A., Rivera-Sanchez Y.M., Schwartzman I.M. i wsp. Responses to ozone are increased in obese mice. *J. Appl. Physiol.* 2003; 95: 938–945.
 70. Williams A.S., Leung S.Y., Nath P. i wsp. Role of TLR2, TLR4, and MyD88 in murine ozone-induced airway hyperresponsiveness and neutrophilia. *J. Appl. Physiol.* 2007; 103: 1189–1195.
 71. Shin J.H., Kim J.H., Lee W.Y. i wsp. The expression of adiponectin receptors and the effects of adiponectin and leptin on airway smooth muscle cells. *Yonsei Med. J.* 2008; 49: 804–810.
 72. Nair P., Radford K., Fanat A. i wsp. The effects of leptin on airway smooth muscle responses. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008; 39: 475–481.
 73. Guler N., Kirerleri E., Ones U. i wsp. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 254–259.
 74. Nagel G., Koenig W., Rapp K. i wsp. Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009; 20: 81–88.
 75. Kim K.W., Shin Y.H., Lee K.E. i wsp. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19: 535–540.
 76. Sood A., Camargo C.A. Jr., Ford E.S. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006; 61: 300–305.
 77. Sutherland T.J., Sears M.R., McLachlan C.R. i wsp. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 101–107.
 78. Jartti T., Saarikoski L., Jartti L. i wsp. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy* 2009; 64: 770–777.

79. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett.* 2008; 582: 74–80.
80. Tsatsanis C., Zacharioudaki V., Androulidaki A. i wsp. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 335: 1254–1263.
81. Yokota T., Oritani K., Takahashi I. i wsp. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723–1732.
82. Shore S.A., Terry R.D., Flynt L. i wsp. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 389–395.
83. Medoff B.D., Okamoto Y., Leyton P. i wsp. Adiponectin-deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009; 41: 397–406.
84. Yamauchi T., Nio Y., Maki T., Kobayashi M. i wsp. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat. Med.* 2007; 13: 332–339.
85. Sood A., Cui X., Quails C. i wsp. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax* 2008; 63: 877–882.
86. LaRochelle J., Freiler J., Dice J. i wsp. Plasma resistin levels in asthmatics as a marker of disease state. *Journal of Asthma* 2007; 44: 509–513.
87. Vortmann M., Eisner M.D. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity* 2008; 16: 146–152.
88. Mosen D.M., Schatz M., Magid D.J. i wsp. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 507–511.
89. Michelson P.H., Williams L.W., Benjamin D.K. i wsp. Obesity, inflammation and asthma severity in childhood: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 381–385.
90. Pakhale S., Ducette S., Vandemheen K. i wsp. A comparison of obese and nonobese People with asthma. *Chest* 2010; 137: 1316–1323.
91. Lessard A., Turcotte H., Cormier Y. i wsp. A specific phenotype? *Chest* 2008; 134: 317–323.
92. Boulet L.P., Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir. Med.* 2007; 101: 2240–2247.
93. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. i wsp. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 495–503.
94. Sutherland E.R., Goleva E., Strand M. i wsp. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 682–687.
95. Mam'scalco M., Zedda A., Faraone S. i wsp. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir. Med.* 2008; 102: 102–108.
96. Johnson J.B., Summer W., Cutler R.G. i wsp. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42: 665–674.