

# Obezite ve Astım

## Obesity and Asthma

**Dr. Fulsen BOZKUŞ**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

### ÖZET

Obezite ve astım son yıllarda görülme sıklığı giderek artan ve halk sağlığını önemli ölçüde tehdit eden kronik hastalıklardır. Araştırmacılar her iki hastalığında ortak kökenleri olabileceğini belirtse de, bu alandaki araştırmaların çoğu obezite ve daha sonra astım arasındaki tek yönlü bir ilişkiye odaklanmıştır. Obezitenin düşük dereceli inflamasyon ve değiştirilmiş hava yolu mekaniği gibi yollar yoluyla astım için bir risk faktörü olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, astımın obezite gelişimi için risk faktörü olduğuna dair kanıtlar da vardır ancak bunun fiziksel aktivitedeki değişiklikler, diyet paternleri ve tedavide kullanılan ilaçlar gibi tıbbi veya davranışsal yollar yoluyla olup olmadığı açık değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, astım, fenotip.

### SUMMARY

Obesity and asthma are chronic diseases that have increased in recent years and threaten public health significantly. Researchers indicate that both disease may have common origins, however, most studies focused on single way relationship with obesity and later asthma. It is commonly accepted that obesity is a risk factor for asthma due to low grade inflammation and altered airway mechanics. Beside this, there are few evidence for asthma is a risk factor for obesity viceversa, but, leading medical or cognitive factors like changed physical activity, diet patterns and therapeutic agents are still unclear.

**Keywords:** Obesity, asthma, phenotype.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Fulsen BOZKUŞ  
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş  
e-posta: fulsenbatmaz@gmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2020.021

## GİRİŞ

Obezite, çağımızın oldukça önemli bir sağlık sorunu olmakla birlikte, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla artmaya devan eden, farklı sistemleri etkileyerek birçok hastalığın patogeneğinde ve klinik tablosunun ortaya çıkmasında rol oynayan kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır<sup>(1)</sup>.

Astım ve obezitenin dünya genelinde prevalansa paralel bir artışa sahip olması, potansiyel ilişkileri konusunda birçok araştırmayı teşvik etmiş ve her iki hastalığa yönelik ortak çalışmalar yapılmıştır. Araştırmacılar her iki koşulun da ortak kökenleri olabileceğini iddia etseler de, bu alandaki epidemiyolojik ve klinik araştırmaların büyük çoğunluğu, obezitenin astım gelişiminde nedensel bir faktör olabileceğine, yani tek yönlü bir ilişkiye odaklanılmıştır<sup>(2)</sup>. Ancak bu durumlar arasındaki ilişki, büyük ölçüde astımın obezitenin başlangıcını etkileyip etkilemediğini inceleyen çalışmaların azlığı nedeniyle, astım ve obezite gelişimi arasındaki zamansallık hala belirsizliğini korumaktadır<sup>(3)</sup>.

## Epidemiyoloji

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, yetişkin toplumunda obezite prevalansının %30'luk kritik yüksek orana aştığı ve obezite sıklığının kadınlarda daha yüksek olmakla beraber, son yıllarda erkeklerdeki hızlı artışın dikkati çektiği, ayrıca çocuk ve adolesanlarda da obezite sıklığının %10'un üzerine çıktığı görülmektedir<sup>(4)</sup>. Yetişkin obez kadınlarda astım prevalansında da artış görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, obez ve yağsız kadınlarda astım prevalansı sırasıyla %14.6 ve %7.9 iken, obez ve yağsız erkeklerde prevalans sırasıyla %7.1 ve %6.1 olarak belirtilmektedir<sup>(4)</sup>. Obezitesi olan çocuklarda da astım prevalansının arttığı, şişman çocuklarla karşılaştırıldığında, obezlerde astım için odds değeri 1.29 olarak hesaplandığı görülmüştür (%95 CI 1.16-1.42)<sup>(5)</sup>. Yapılan çalışmalar, obezitenin astım riski üzerine doz bağımlı bir etkisi yani vücut kitle indeksi (VKİ) ne kadar büyük olursa astım riskinin de o kadar büyük olduğunu göstermiştir. Yağsız bireylerle karşılaştırıldığında, VKİ'si 30.0 ile 34.9 kg/m<sup>2</sup> olan yetişkinler için astım riski 1.4 kat, VKİ'si 50 kg/m<sup>2</sup> ve üstü yetişkinler için 2.5 kat artmaktadır<sup>(6)</sup>.

## Obezite Astıma Neden Olur Mu?

Obezite ve astım arasındaki ilişkinin sebebi tam anlamıyla açık olmasa da, günümüze kadar yapılan birçok çalışmada, obezitenin astım gelişiminde nedensel faktör olabileceği gösterilmiştir<sup>(7)</sup>. Bu katkıda

bulunan faktörler arasında genetik faktörler, çevresel maruziyet, obezitenin akciğerler üzerine mekanik etkisi, immün sistem ve inflamatuvar cevap üzerindeki etkisi, mikrobiyota ve diyet özellikleri yer almaktadır.

Hem astım hem de obezite önemli bir kalıtsal bileşene sahiptir ve bu nedenle araştırmacılar bu bağlantıyı temsil edebilecek genetik varyantlar olup olmadığını araştırmışlardır. Monozigotik ve dizigotik ikizlerde yapılan çalışmalar, obezitenin genetik bileşeninin %8'inin astım ile ortak olduğunu düşündürmektedir<sup>(8)</sup>. Ayrıca, gözlemsel çalışmalar, hava kirliliğine ve ebeveynlerinden dolayı sigaraya maruz kalmanın, çocuklarda hem obezite<sup>(9-11)</sup> hem de astım<sup>(12,13)</sup> gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermektedir.

Şeker veya doymuş yağ asitleri bakımından yüksek, antioksidanlar veya lif bakımından düşük diyetlerin artan solunum semptomları ile ilişkili olduğu<sup>(14)</sup> ve obezite gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir<sup>(15)</sup>. Doymuş yağ asitleri bakımından yüksek tek bir öğünün nötrofilik hava yolu inflamasyonunu arttırdığı ve bronkodilatör yanıt hızını azalttığı gösterilmiştir<sup>(16)</sup>. Hayvan çalışmaları, yüksek yağlı bir diyetin akciğerdeki doğuştan gelen lenfoid hücre sayısını arttırdığını ve IL1 $\beta$  yolundan hem bronşiyal aşırı duyarlılığı hem de alerjik hava yolu inflamasyonunu indükleyebileceğini düşündürmektedir<sup>(17)</sup>. Fare astım modelindeki çalışmalar, früktozdan yüksek bir diyetin sistemik metabolik disfonksiyonu artırarak, bronşiyal aşırı duyarlılığı ve hava yolu oksidatif stresi arttırdığını göstermektedir<sup>(18)</sup>. Prenatal D vitamini eksikliği, yeni doğan obezitesi ile ilişkilendirilmiş<sup>(19)</sup> ve prenatal dönemde alınan D vitamini takviyesi, üç yaşında hırıltılı hastalık riskinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da küçük bir azalmaya yol açmıştır<sup>(20,21)</sup>. D vitamini eksikliği ile solunum yolu enfeksiyonu riski, astım alevlenmesi<sup>(22)</sup> ve kortikosteroid direnci arasındaki ilişki hakkında giderek artan bir literatür göze çarpmakta ve bu literatürlerin ışığında, D vitamini eksikliğinin obezitenin gelişimine ve daha sonra artan astım şiddeti ve kortikosteroid direnci olan fenotipine neden olabileceği düşünülmektedir<sup>(23)</sup>.

Obezite, akciğerler üzerindeki mekanik etkisini abdominal sistem ve toraks yağlanması aracılığı ile göstermektedir. Bu yağlanma nedeni ile göğüs duvarı üzerinde oluşan baskı, göğüs kafesi ile diyaframın solunum esnasındaki hareketini azaltarak, akciğer kapasitesini düşürmekte ve solunum hacmini azaltmaktadır<sup>(24)</sup>. Obstrüktif veya interstisyel akciğer hastalığı olmayan katılımcıların yer aldığı bir çalışmada,

obezitenin akciğer hacmini nasıl etkilediği araştırılmış ve obezitenin rezidüel hacmi ve toplam akciğer kapasitesini zayıf bir şekilde etkilediği, morbid obez olan çalışma katılımcılarında, zayıf kontrollere kıyasla azalmanın yaklaşık %10 olduğu bulunmuştur. Rezidüel hacim ve toplam akciğer kapasitesi üzerindeki nispeten küçük etkinin aksine, obezitenin fonksiyonel rezidüel kapasite ve ekspiratuar rezerv hacmi (ERV) üzerindeki etkisi, net bir doz-cevap ilişkisi ile çok daha büyük bulunmuştur<sup>(25)</sup>. Yapılan çalışmalar, ERV'deki bu dramatik azalmanın, morbid obez bireyleri, çok düşük akciğer hacimlerinde tidal solunuma yol açarak bronkokonstriksiyon sırasında hiperinflasyon geliştirmeye daha yatkın hale getirdiği<sup>(26)</sup> ve ayrıca oluşan bu sekellerin, hava yolu epiteline zarar vererek hava yollarında proinflamatuvar bir tepki oluşturabileceğini göstermiştir<sup>(27)</sup>. Obezitenin oluşturduğu mekanik etki ile ayrıca, hava yolu direnci ve solunum sistemi kas hasarı da artmaktadır. Hava yolu kas sistemindeki kontraktillerin özelliklerinin değişmesi, aktin-miyozin dinamiğini de etkileyerek, solunum kas kuvvetinin azalması ve solunum periyodunun bozulması, astım oluşumunu tetikleyerek, hastalığa öncülük etmektedir<sup>(28)</sup>.

Obezite ile ilgili yapılan çalışmalarda, kandaki yüksek lökosit ve artmış serum C reaktif protein düzeyleri, obezitenin, kronik düşük dereceli sistemik bir inflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir<sup>(29,30)</sup>. Adipoz doku, her iki hastalığın mekanizmasında da rol alan adipokinleri üreterek bu inflamasyonu düzenler<sup>(31)</sup>. Obezitede en çok çalışılan adipokin olan leptin, TNF-alfa ve IL-6 gibi astım ile ilişkisi bilinen inflamatuvar mediyatörlerin salınımını stimüle eder<sup>(31,32)</sup>. Bu adipokinler, Th hücrelerini, özellikle Th1 fenotipinin aktivasyonu dahil, çeşitli yollarla uyarabilme ve immün sistemi modüle etme yeteneğine sahiptir<sup>(33)</sup>. TNF-alfa da adipoz dokuda leptin üretimini ve salınımını tetikler<sup>(34)</sup>. Serum leptin seviyesinin astımlı erişkinlerde, özellikle kadınlarda yüksek olduğu belirtilmiştir<sup>(35)</sup>. Obez bireylerde, yağ dokusu makrofajları tarafından üretilen dolaşımdaki yüksek seviyelerdeki IL-6'nın, dendritik hücrelerinin Th17 farklılaşmasını desteklediği gösterilmiştir<sup>(36)</sup>. Th17 hücreleri astımdaki nötrofilik hava yolu inflamasyonu ile ilişkilendirilmiştir<sup>(37)</sup>. Ayrıca, astımlı obez bireylerde, oksidatif stres için kan belirteçlerinde de artış bildirilmiştir. Sistemik inflamasyonun ve oksidatif stresin bu artışı, astımlı hastaların solunum yollarındaki inflamatuvar sürecin tipini ve şiddetini de etkileyebileceği gösterilmiştir<sup>(38)</sup>. Aşırı kilolu ve obez astım hastalarının indüklenen balgamlarında daha az eozinofil ve daha

fazla nötrofil ile farklı tipte bir hava yolu inflamasyonu olduğu bildirilmiştir<sup>(39,40)</sup>. Bu bulgular semptomları daha belirgin, balgam nötrofil yüzdesi yüksek ve inhale veya oral kortikosteroidlerle tedaviye zayıf yanıt veren obez hastalar tarafından karakterize edilen bir astım alt fenotipini tanımlamak için, küme analizinin kullanıldığı çalışmadaki bulgular ile uyumlu bulunmuştur<sup>(41)</sup>. Başka bir çalışma da obezitenin daha yüksek oranda balgam nötrofilleri ve daha düşük oranda balgam eozinofilleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>(42)</sup>. Bununla birlikte, araştırmacılar şiddetli astımı olan bireylerin, hem balgam hem de bronş biyopsi örneklerinde, obezite ve hava yolu inflamasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Balgam ve kan örneklerinde, eozinofil sayısını yüksek bulamadıklarını, ancak obez astımlıların balgamında, hem aşırı kilolu hem de yağsız bireyler ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek IL-5 seviyeleri bulduklarını bildirmişlerdir. İlginç bir şekilde, obez astım hastalarının hava yolu duvarlarında, aynı kontrol gruplarına kıyasla daha fazla sayıda eozinofil bulunmuştur. Bu, astımlı obez ve obez olmayan çalışma katılımcılarında, balgamdaki inflamatuvar hücre bulguları ile hava yolu duvarı biyopsileri arasında bir tutarsızlık olduğunu düşündürmektedir. Çalışmanın sonuçları, kan eozinofili olmamasına rağmen, eozinofilik hava yolu inflamasyonunun obez astım hastalarında ve muhtemelen obez olmayan astımlılara göre daha yüksek oranda mevcut olabileceğini göstermektedir<sup>(43)</sup>.

Hava yolları ve bağırsak mukozasında bulunan çeşitli mikroorganizma topluluklarının gen temelli yeni yöntemlerle belirlenmesiyle birlikte, mikrobiyotanın astım gelişiminde ve progresyonunda önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar literatürde yerini almaktadır<sup>(44)</sup>. Obeziteyi destekleyen Batı diyet düzeninin karakteristik değişiklikleri, bağırsak mikrobiyomunda değişikliklere yol açarak alerjik hava yolu hastalığının gelişimini de etkileyebilir. Bağırsağın bakteriyel kolonizasyonu, diyet lifi fermentasyonunda ve kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) üretiminde önemli bir rol oynar. Obezitenin diyetler tipik olarak yağ bakımından yüksek ve çözünür lif bakımından düşüktür; düşük lif, bağırsak mikrobiyomundaki ve dolaşımdaki SCFA seviyelerindeki değişikliklerle ilişkilidir<sup>(45)</sup>. Mikrobiyomu değiştirebilecek bir diğer faktör antibiyotik maruziyetidir. Yaşamın erken dönemlerinde antibiyotik maruziyeti astım ve obezite ile ilişkilendirilmiştir<sup>(46)</sup>. Başlıca teori, mikrobiyomdaki erken değişikliklerin bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını değiştirebileceğidir, çünkü bu değişikliklere anormal yanıtların astım ve atopiden önce geldiği bildirilmiştir

tir<sup>(47)</sup>. Erken yaşta probiyotik takviyenin (anne, bebek veya her ikisine utero ve/veya bebeklik döneminde) atopi riskini azalttığı, ancak astım riskini azaltmadığı gösterilmiştir<sup>(48)</sup>. Obez astımda hava yolu mikrobiyomu değişebilir. Şiddetli astımlılardan gelen bronş fırçalarında yapılan yeni bir çalışma, VKİ'nin hava yolu mikrobiyal kompozisyonundaki değişikliklerle ve daha az akciğer dokusu eozinofili ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu mikrobiyom değişikliklerinin azalmış eozinofillere neden olup olmadığı veya obezitede görülen diğer değişikliklerin (diğer bağışıklık düzen-sizlikleri veya artmış gastroözofageal reflü gibi) ilgisiz bir sonucu olup olmadığı belirsizdir<sup>(49)</sup>.

### OBEZİTE ASTIM FENOTİPİ

Astımlı bireyler arasında, çeşitli hastalık özellikleri tanımlanmıştır ve başlangıç yaşı, hava yolu inflamasyon tipi ve fizyolojik özellikler gibi ortak özellikler, kümeleri oluşturarak astım fenotipleri olarak kabul edilmiştir. Araştırmacılar obezite ile ilişkili astımın en az iki ayrı gruba ayrıldığını bildirmişlerdir<sup>(50)</sup>. Bunlardan biri, erken başlangıçlı (< 12 yaş), atopik astımı olan ve semptomları düzelse bile, hastalığı kilo verdiklerinde iyileşmeyen bireylerden oluşan, obezite ile komplike olan alerjik astım fenotipidir. Obezite ile komplike astım en iyi tanınan fenotiptir. Atopi, alerjik semptomlar, yüksek serum immünoglobulin E gibi alerjik inflamasyonun belirteçleri ile hava akım kısıtlanması, bronş aşırı duyarlılığı gibi önemli fizyolojik değişiklikler ve ciddi hastalık bulguları vardır. Bu hastalar geç başlangıçlı hastalığı olanlardan daha hızlı kilo alırlar<sup>(51,52)</sup>. Diğer grup ise, astımı kilo verdiklerinde düzelen ve tamamen obezitenin bir fonksiyonu olarak ortaya çıkan, geç başlangıçlı ( $\geq$  12 yaş), atopik olmayan ve kadınlarda olma olasılığı daha yüksek obeziteye bağlı astım fenotipidir. Astımları tipik olarak daha az hava akımı kısıtlanması ve bronş aşırı duyarlılığı ile karakterizedir ve erken başlangıçlı hastalığı olan hastalardan daha az şiddetlidir. Bu popülasyonda çoğunlukla nötrofilik hava yolu inflamasyonu görülür<sup>(53,54)</sup>.

### Astım Obeziteye Neden Olur Mu?

Literatürde, obezitenin artmış hava yolu aşırı duyarlılığı, her iki koşul için ortak genetik duyarlılık ve bağışıklık sistemindeki modifikasyonları tetikleyerek astımı ortaya çıkarabileceğini gösteren çalışmalar bulunduğu gibi, astımın obezite gelişimine neden olabilecek fiziksel inaktivite, sedanter yaşam tarzı, diyet paternleri, astımın başlangıç zamanı ve tedavide kullanılan ilaçlar gibi tıbbi ve davranışsal mekanizmaları içeren çalışmalar da yer almaktadır.

Astım ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkileri değerlendiren literatür çalışmaların çoğu, astımın gençlerde fiziksel aktiviteyi etkileyen bağımsız bir değişken olarak rolüne değinmiştir. Kesitsel çalışmalarda astım ile fiziksel aktivite arasındaki negatif ilişkiler esas olarak bildirilmiştir. Bu literatür çalışmalarında göz önünde bulundurulmuş hipotezler arasında, fiziksel aktivite için çocuk öz yeterliliğinin rolü, astımlı çocukların egzersiz yeteneğini için ebeveyn algıları, semptom kontrolü ve astım tedavi sonuçları sıklıkla araştırılmıştır<sup>(55)</sup>.

Astımlı adölesan kızların, fiziksel aktivite katılımlarında öz yeterliliğinin rolünün değerlendirildiği bir çalışmada, astımlı kızların fiziksel olarak daha az formda oldukları ve aktivitelere daha az katıldıkları, güçlü aktiviteler sırasındaki akciğer fonksiyonlarında daha düşük öz-yeterlilik bildirilmiştir<sup>(56)</sup>. İngiltere'de yapılan başka bir çalışmada, astımlı çocukların günde daha az fiziksel aktiviteye katıldıkları, ortalama VKİ ve obezite oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada astım, hem astımlı çocuklar hem de ebeveynleri tarafından egzersiz yapma engeli olarak tanımlanmıştır<sup>(57)</sup>. Astımı olan kentsel okul çağı çocuklarının bir çalışmada da, azalmış aktivite düzeyleriyle ilişkili ebeveyn algılarının, yorucu aktivitenin çocuklarını üzdüğü ve egzersizin hastalanmaya neden olacağı yönünde olduğu belirtilmiştir. Ebeveynlerinin egzersize katılımlarıyla ilgili endişeleri olan astımlı çocukların inaktif olma ihtimallerinin daha yüksek olduğu, ebeveynleri akrabaları kadar etkinlik gösterebileceklerine inananların ise, egzersizin astımın ciddiyetini azaltabileceği ve günde en az 120 dakika daha aktif olmalarının olası olduğu belirtilmiştir<sup>(58)</sup>. Pediatrik astımda, fiziksel aktiviteye teşvik amaçlı uygulanan programın ele alındığı bir vaka kontrol çalışmada da, astımlı çocuklar, astım olmayan yaşlılarına göre daha düşük fiziksel aktivite ve daha yüksek VKİ'ne sahip oldukları tespit edilmiştir<sup>(59)</sup>. Okul çağı çocuklarında, fiziksel aktivite ve egzersizin tetiklediği bronkokonstrüksiyonu değerlendiren bir çalışmada da, aşırı kilo ve obezite prevalansı, astım tanılı ve astım tanısı olmadan astım ilişkili semptomu olanlarda, astım ilişkili semptomu olmayanlara göre, daha yüksek olduğunu bulunmuş. VKİ statüsüne bakılmaksızın, bronkokonstrüksiyonu olan çocuklar günlük enerji harcamasında anlamlı bir düşüş göstermiş ve egzersizin tetiklediği bronkokonstrüksiyon prevalansı, orta derecede aktif veya inaktif olarak sınıflandırılan çocuklarda aktif olanlara göre daha yüksek saptanmıştır<sup>(60)</sup>. Astım tedavisiyle, astım kontrolünde meydana gelen değişikliklerin

günlük fiziksel aktiviteye etkisini değerlendiren bir çalışmada, astım tedavi grubunda aktivitede zamanın arttığı, kontrollerde ise değişmediği görülmüş ve fiziksel aktivite üzerinde astım tedavisinin gecikmeli bir etkisi olduğu saptanmış. Bu çalışmada, astımın yeterli kontrolü, günlük fiziksel aktivite düzeyi üzerinde, astımlı gençler için hastalığın ciddiyetinden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır<sup>(61)</sup>.

İncelenen kohort ve vaka kontrol çalışmalarının çoğunda, astım ve fazla kilo arasında pozitif bir ilişki, çok az bir kısmında nötr veya önemsiz bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Astım ile kilo artış endeksleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların metodolojisinde, göreceli ve mutlak ölçütler değişiklikler göstermiştir. Anlamli ilişkiler, kilo durum indekslerine, solunum fonksiyon bozukluğunun tanımına veya cinsiyete göre değişmiştir<sup>(55)</sup>. Astımlılar arasında kontrollere kıyasla daha fazla aşırı kilo olasılığını bildiren bir vaka kontrol çalışmasında, vücut yağ yüzdesi yerine, VKİ kullanılarak daha güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir<sup>(62)</sup>. Astım-whezing prevalansı ve VKİ ilişkilerinin araştırıldığı kesitsel bir çalışma da, whezing yerine astımın, VKİ ile arasında daha güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir<sup>(63)</sup>.

Çalışmaların bazılarında da, astımı olan ve olmayanlar arasında fiziksel aktivite düzeylerinde veya aerobik kondisyonda bir fark bulunmadığını, hatta daha yüksek aktivite gösterildiği de bildirilmiş. Bu farklı sonuçların, astım vakalarının seçimi, fiziksel aktivite seviyelerinin belirlenmesinde ebeveyn ya da çocuğun kendi cevaplarının kullanılmasıyla ortaya konan yanlış sınıflandırmalardan ya da mevsim, açık hava alanları gibi çevresel faktörlerin fiziksel aktivite düzeyindeki bulgularda farklılıklara yol açmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüş<sup>(55)</sup>. Yaşları 8-10 arasında değişen çocukların, fiziksel aktivite ve astım riskinin değerlendirildiği retrospektif kohort çalışmada, çocuğun her bir etkinliğe katıldığı saat sayısı, gözlem süresindeki hafta sayısı ile çarpılarak, toplam fiziksel aktivite için tahmin edilen metabolik eşdeğer hesaplanmış. Astımı olan çocuklarda, olmayanlara göre daha yüksek düzeyde fiziksel aktivite gözlenmiş ve tüm kohort için yüksek fiziksel aktivite astım prevalansındaki artış ile ilişkilendirilmiş. Bu çalışmada, yazarlar oldukça aktif çocukların belki de solunum semptomlarından şikayet etme ihtimalinin daha yüksek olduğunu ve ardından astım tanısı aldığını öne sürmüşlerdir<sup>(64)</sup>. Astmatik semptom, fiziksel aktivite ve aşırı kilo durumunun değerlendirildiği bir başka kohort çalışmada da, son 12 ayda whezingi olan çocuklar, hiç whezingi olmayanlara kıyasla

oldukça benzer aktivite göstermişler. En az bir kez whezingi olan erkek çocuklarının, hiç whezing olmayanlara göre daha fazla fiziksel aktivite gösterdiği, bu ilişkinin kız çocuklarında saptanmadığı belirtilmiş. Çalışmanın sonuçları, astım semptomlarının daha düşük bir fiziksel aktiviteye ve fazla kiloya yol açtığına dair herhangi bir kanıt sunmamıştır<sup>(65)</sup>. Astım tedavisinin etkisinin değerlendirildiği vaka-kontrol çalışmasında ise, astımlı çocuklarda vücut yağ yüzdesinin, başlangıçtaki kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen, astım grubunun tedavi gördüğü, çalışma yılı boyunca, iki grup arasında vücut yağ yüzdesinde anlamlı bir değişiklik görülmemiş ve çalışma, astımı kontrollü olan çocuklarda yıllık kilo alımının sağlıklı çocuklardakine benzer olduğu sonucuna varmıştır<sup>(61)</sup>.

Diyet paternlerinin astım sonuçlarına etkisi gittikçe artan ilgi konusu olmakla birlikte, astım hastalarının gıda alışkanlıklarını değerlendiren klinik çalışmalarda literatürde yer almaktadır. Astımlı adolosanların diyet alımlarının incelendiği bir çalışmada, astımı olan ve olmayanların beslenme içeriğinde anlamlı fark izlenmediği, genel olarak, adolosanların meyve, sebze, lifli gıda, D vitamini, doymamış yağ alımını tavsiye edilenden daha az aldıkları gözlenmiş. Her iki grubunda, VKİ'leri farklı olmamasına rağmen, astımlı kızların anti-inflamatuvar besinler olarak sınıflandırılan daha düşük magnezyum ve folat seviyelerini tükettiklerini gözlemlenmiş<sup>(66)</sup>. Afrika asıllı Amerikan adolosanlarda yapılan bir çalışmada, astımı olan ve olmayanların günlük kalori alımları benzer olmasına rağmen, astım öyküsü olan ergenlerin diyetleri, kolesterol, karbonhidratlar ve doymuş yağ gibi yüksek inflamatuvar özelliklere sahip olduğu gözlenmiş. VKİ'nin diğer değişkenler ile regresyon analizinde ise, ne kalori alımı, ne de diyet inflamatuvar indeksinin VKİ ile ilişkisinin saptanmadığı ortaya konulmuştur. Dolayısıyla astım obezite arasındaki ilişkide diyetin rolü gözardı edilmiş<sup>(67)</sup>. Fakat astımlı adolosanlarda yapılan başka bir çalışmada ise, enerji harcanması ve kalori alımı değerlendirilmiş ve astımlı gençlerde kalori alımının enerji harcanmasından daha fazla olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur<sup>(68)</sup>. Astımlı üniversite öğrencilerinin diyet inflamatuvar indekslerin araştırıldığı çalışmada da, klinik olarak mevcut astımı tanısı alanların, VKİ'lerinin daha yüksek olduğunu ve diyetlerinin astımı olmayan akranlarına göre anlamlı derecede daha büyük bir diyet inflamatuvar indeksi ile tükettikleri gözlemlenmiş<sup>(69)</sup>. Farelerde yapılan son bir çalışmada, chitinase 3 benzeri protein 1'in (Chi3l1) beyaz adipoz doku birikiminde ve akci-

ğer Th2 inflamasyonunda önemli bir rol oynadığını bulunmuş. Yüksek yağlı diyetin, beyaz yağ dokusu ve pulmoner Chi311 ekspresyonunu artırarak, visceral yağlanma ve astıma katkıda bulunduğunu öne sürerek, astımın obeziteyi artırabileceği sonucuna ulaşılmıştır<sup>(70)</sup>.

Astımda inhaler steroidler ile uzun süreli tedavinin, sindirim sisteminden lipid alımını artırarak ve özellikle dokularda lipid depolanmasını etkileyebileceği gösterilmiştir<sup>(71)</sup>. Astım tedavisinin VKİ ile ilişkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, kadın ve erkeklerde inhaler steroidler ile tedavinin obezite gelişimine katkısı anlamlı olarak saptanmıştır<sup>(72)</sup>. Çocuklarda, inhaler steroid ile tedavinin yıllık kilo alımını değerlendiren başka bir çalışmada da, VKİ'nin günde 400 mg'dan daha fazla dozaj alanlarda 0.5 kg/m<sup>2</sup>, ancak günde 200 mg'den az dozaj alanlarda sadece 0.1 kg/m<sup>2</sup> arttığı saptanmıştır. Burada yüksek doz steroid tedavisi alan çocuklarda VKİ'de daha fazla artış görülmüştür<sup>(73)</sup>. Fakat inhaler steroidlerin aksine, astımda b-agonist kullanımının adipositler ve lipoliz üzerinde doğrudan etkiye sahip olarak obeziteye karşı koruyabildiği gösterilmiştir. Aşırı kalori alımın beyin tarafından algılandığı ve daha sonra obeziteyi önlemenin bir aracı olarak termojenezi aktive ettiği düşünülmektedir ve bu mekanizmanın efferent kolunu sempatik sinir sistemi, hedef dokulardaki b-adrenerjik reseptör (bAR) etkisiyle oluşturmaktadır. Bu hipotezi test etmek için, bAR içermeyen farelerden oluşan çalışmada, yüksek yağlı bir diyetle tamamen diyete bağlı termojeniz yetersizliğine sekonder olarak farelerde aşırı şişmanlık geliştiği gözlenmiş ve çalışmanın sonuçları, diyete bağlı termojeniz için bAR'lerin gerekli olduğunu ve bu yolağın, vücudun diyetle indüklenen obeziteye karşı savunmasında kritik bir rol oynadığı ortaya koymuştur<sup>(74)</sup>.

Astım ve obezite, çocukluk döneminde de, prevalansla paralel bir artış göstermektedir. Çocukluk çağındaki obezite vakalarının çoğu, okul öncesi yıllarda kökenleri varsa, astım-obezite ilişkisinin bu kritik zaman aralığında da kurulabileceğini tahmin etmek mümkündür. 1990 ila 2008 yılları arasında bir çok Avrupa ülkesinde doğmuş, üç-dört yaşlarında obez olmayan 21130 çocuğun sekiz yaşına kadar takip edildiği bir kohort çalışmasında, erken başlangıçlı astım, wheezing, alerjik rinit ve sonraki obezite riski arasındaki potansiyel ilişkiler değerlendirilmiş ve takip sırasında 483 (%2.3) çocukta obezite geliştiği gözlenmiştir. Erken başlangıçlı astım ve wheezing, çocuklukta obezite insidansı ile ilişkili olduğu, alerjik

rinit için kanıtların daha az güçlü olmasına rağmen, ancak yine de obezite riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>(3)</sup>. Güney Kaliforniya'da obez olmayan anaokulu ve birinci sınıf çocuklarının 10 yıl takip edildiği başka bir kohortta, erken yaşta astım ile başvuran çocukların, çocukluk ve ergenlik döneminde obezite riski altında olup olmadığı araştırılmış ve 342 çocukta (%15.8) obezite geliştiği tespit edilmiştir. Yazarlar, erken çocukluk dönemi astımının, ileriki çocukluk ve ergenlik döneminde obezite gelişimine katkıda bulunduğu belirtmişlerdir<sup>(75)</sup>.

Sonuç olarak; astım ve obezite arasındaki nedensel yönlerin anlaşılmasının sağlık politikası ve harcamaları için önemli etkileri vardır. Obezite, sonraki astımın önemli bir nedeni ise, obezitenin etkilerini önlemek ve hafifletmek için daha iyi beslenme ve artan fiziksel aktivite seviyeleri ile etkili programlara daha fazla kaynak yatırmak akıllıca olabilir. Tersine, eğer astım, obezitenin başlangıcı ile nedensel olarak ilgiliyse, prenatal ve postnatal dönemleride de kapsayarak anne sigara içimi ya da astım tedavisine uyum gibi davranışları hedeflemek daha uygun bir strateji olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2019)*. 8. Baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları.
2. *Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity and incident asthma: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 661-6.*
3. *Contreras ZA, Chen Z, Roumeliotaki T, et al. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. Eur Respir J 2018; 52: 1800504.*
4. *Akinbami LJ, Fryar CD. Current Asthma Prevalence by Weight Status Among Adults: United States, 2001-2014. NCHS Data Brief 2016; 239: 1-8.*
5. *Lang JE, Bunnell HT, Hossain MJ, et al. Being Overweight or Obese and the Development of Asthma. Pediatrics 2018; 142: e20182119.*
6. *Koebnick C, Fischer H, Daley MF, et al. Interacting effects of obesity, race, ethnicity and sex on the incidence and control of adult-onset asthma. Allergy Asthma Clin Immunol 2016; 12: 50.*
7. *Carpaiz OA, Berge M. The asthma-obesity relationship: Underlying mechanisms and treatment implications Curr Opin Pulm Med 2018; 24: 42-9.*
8. *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.*
9. *Dhana K, Haines J, Liu G, et al. Association between maternal adherence to healthy lifestyle practices and risk of obesity in offspring: Results from two prospective cohort studies of mother-child pairs in the United States. BMJ 2018; 362: k2486.*

10. Mitchell EA, Stewart AW, Braithwaite I, et al. Factors associated with body mass index in children and adolescents: An international cross-sectional study. *PLoS One* 2018; 13: e0196221.
11. Kim JS, Alderete TL, Chen Z, et al. Longitudinal associations of in utero and early life near-roadway air pollution with trajectories of childhood body mass index. *Environ Health* 2018; 17: 64.
12. Buteau S, Doucet M, Tétreault LF, et al. A population-based birth cohort study of the association between childhood-onset asthma and exposure to industrial air pollutant emissions. *Environ Int* 2018; 121: 23-30.
13. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129: 735-44.
14. Brigham EP, Steffen LM, London SJ, et al. Diet Pattern and Respiratory Morbidity in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 675-82.
15. Al-Alwan A, Bates JH, Chapman DG, et al. The nonallergic asthma of obesity. A matter of distal lung compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1494-502.
16. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med* 2014; 20: 54-61.
17. Everaere L, Ait-Yahia S, Molendi-Coste O, et al. Innate lymphoid cells contribute to allergic airway disease exacerbation by obesity. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1309-18.
18. Singh VP, Aggarwal R, Singh S, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Oxo-Nitrate Stress and Asthma-Like Changes in Lungs. *PLoS One*. 2015; 10: e0129850.
19. Boyle VT, Thorstensen EB, Thompson JMD, et al. The relationship between maternal 25-hydroxyvitamin D status in pregnancy and childhood adiposity and allergy: An observational study. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 1755-60.
20. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 362-70.
21. Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J, et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 353-61.
22. Brehm JM, Acosta-Perez E, Klei L, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 140-6.
23. Lan N, Luo G, Yang X, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 deficiency enhances oxidative stress and corticosteroid resistance in severe asthma exacerbation. *PLoS One* 2014; 9: e111599.
24. Rabec C, De Lucas RP, Veale D. Respiratory complications of obesity. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 252-61.
25. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130: 827-33.
26. Deesomchok A, Fisher T, Webb KA, et al. Effects of obesity on perceptual and mechanical responses to bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 125-33.
27. Yalcin HC, Perry SF, Ghadiali SN. Influence of airway diameter and cell confluence on epithelial cell injury in an in vitro model of airway reopening. *J Appl Physiol* 2007; 103: 1796-807.
28. Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: A known association but unknown mechanism. *Respirology* 2012; 17: 412-42.
29. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-5.
30. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey Atherosclerosis 2003; 168: 351-8.
31. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9.
32. Brown V, Warke TJ, Shields MD, Ennis M. T cell cytokine profiles in childhood asthma. *Thorax* 2003; 58: 311-6.
33. Rastogi D, Fraser S, Oh J, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 149-60.
34. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, et al. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4080-2.
35. Sood A, Ford ES, Camargo CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006; 61: 300-5.
36. Bertola A, Ciucci T, Rousseau D, et al. Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. *Diabetes* 2012; 61: 2238-47.
37. Bullens DMA, Truyen E, Coteur L, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: Linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* 2006; 7: 135.
38. Komakula S, Khatri S, Mermis J, et al. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. *Respir Res* 2007; 8: 32.
39. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J* 2011; 38: 594-602.
40. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008; 63: 570-4.
41. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-24.
42. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HA, et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy* 2012; 67: 1060-8.
43. Desai D, Newby C, Symon FA, et al. Elevated sputum interleukin-5 and submucosal eosinophilia in obese individuals with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 657-63.
44. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 25-30.
45. Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 827-35.
46. Pitter G, Ludvigsson JF, Romor P, et al. Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population

- based birth cohort study of 143.000 children. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 85-94.
47. Dzidic M, Abrahamsson TR, Artacho A, et al. Aberrant IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1017-25.
  48. Elazab N, Mendy A, Gasana J, et al. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*. 2013; 132: e666-76.
  49. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 874-84.
  50. Sutherland ER, Goleva E, King TS, et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One* 2012; 7: e36631.
  51. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1169-79.
  52. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1486-93.
  53. Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of Asthma in Obesity. Pleiotropic Aspects of Obesity Produce Distinct Asthma Phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54: 601-8.
  54. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18: 716-25.
  55. Leinaar E, Alamian A, Wang L. A systematic review of the relationship between asthma, overweight, and the effects of physical activity in youth. *Ann Epidemiol* 2016; 26: 504-10.
  56. Kitsantas A, Zimmerman BJ. Self-Efficacy, Activity Participation, and Physical Fitness of Asthmatic and Nonasthmatic Adolescent Girls. *Journal of Asthma* 2000; 37: 163-74.
  57. Glazebrook C, McPherson AC, Macdonald IA, et al. Asthma as a Barrier to Children's Physical Activity: Implications for Body Mass Index and Mental Health. *Pediatrics* 2006; 118: 2443-9.
  58. Lam KM, Yang YH, Wang LC, et al. Physical Activity in School-Aged Children With Asthma in an Urban City of Taiwan. *Pediatr Neonatol* 2016; 57: 333-7.
  59. Abramson NW, Wamboldt FS, Everett DC, Zhang L. Encouraging Physical Activity in Pediatric Asthma: A Case-Control Study of the Wonders of Walking (WOW) Program *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 909-16.
  60. Anthracopoulos MB, Fouzas S, Papadopoulos M, et al. Physical Activity and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Greek Schoolchildren. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 1080-7.
  61. Vahlkvist S, Inman MD, Pedersen S. Effect of Asthma Treatment on Fitness, Daily Activity and Body Composition in Children With Asthma. *Allergy* 2010; 65: 1464-71.
  62. Vahlkvist S, Pedersen S. Fitness, Daily Activity and Body Composition in Children With Newly Diagnosed, Untreated Asthma *Allergy* 2009; 64: 1649-55.
  63. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa, et al. U-shaped Association Between Body Mass Index and the Prevalence of Wheeze and Asthma, but Not Eczema or Rhinoconjunctivitis: The Ryukyus Child Health Study. *J Asthma* 2011; 48: 804-10.
  64. Ownby DR, Peterson EL, Nelson D, et al. The Relationship of Physical Activity and Percentage of Body Fat to the Risk of Asthma in 8- To 10-year-old Children. *J Asthma* 2007; 44: 885-9.
  65. Eijkemans M, Mommers M, Vries SI, et al. Asthmatic Symptoms, Physical Activity, and Overweight in Young Children: A Cohort Study. *Pediatrics* 2008; 121: e666-72.
  66. Bueso AK, Berntsen S, Mowinckel P, et al. Dietary Intake in Adolescents With Asthma--Potential for Improvement *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 19-24.
  67. Nagy MR, McGlumphy KC, Dopp R et al. Association Between Asthma, Obesity, and Health Behaviors in African American Youth. *J Asthma* 2020; 57: 410-20.
  68. Benedetti FJ, Mocelin HT, Bosa VL et al. Energy Expenditure and Estimated Caloric Intake in Asthmatic Adolescents With Excess Body Weight *Nutrition* 2010; 26: 952-7.
  69. Wood LG, Shivappa N, Berthon BS, et al. Dietary Inflammatory Index Is Related to Asthma Risk, Lung Function and Systemic Inflammation in Asthma. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 177-83.
  70. Ahangari F, Sood A, Ma B, et al. Chitinase 3-like-1 Regulates Both Visceral Fat Accumulation and Asthma-Like Th2 Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 746-57.
  71. Umlawska W. Adipose tissue content and distribution in children and adolescents with bronchial asthma. *Respir Med* 2015; 109: 200-7.
  72. Hedberg A, Rössner S. Body Weight Characteristics of Subjects on Asthma Medication. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1217-25.
  73. Jani M, Ogston S, Mukhopadhyay S. Annual Increase in Body Mass Index in Children With Asthma on Higher Doses of Inhaled Steroids. *J Pediatr* 2005; 147: 549-51.
  74. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, et al. BetaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002; 297: 843-5.
  75. 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: 1181-8.