

Anna Grad, Ludmiła Bartoszewicz,
Bolesław Kalicki, Anna Koszycka,
Anna Jung, Janusz Żuber

Received: 16.10.2008
Accepted: 20.10.2008
Published: 31.10.2008

Rola otyłości w patogenezie chorób alergicznych

The obesity influence on the pathogenesis of allergic diseases

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Correspondence to: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

W ostatnich latach wzrosła zachorowalność na astmę i inne choroby alergiczne. Jednocześnie obserwuje się zwiększenie liczby pacjentów z nadmierną masą ciała i podwyższoną wartością wskaźnika wagowo-wzrostowego (BMI). Wydaje się, że mimo odmiennego patomechanizmu astmy i otyłości istnieje wspólne ogniwo patogenetyczne rozwoju tych chorób. Bierze się pod uwagę rolę czynników środowiskowych, dietetycznych, genetycznych i infekcyjnych. Wyniki większości badań epidemiologicznych potwierdzają związek nadwagi i otyłości z ryzykiem wystąpienia astmy zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci. Podkreśla się rolę wysokiej urodzeniowej masy ciała i większych przyrostów masy ciała w pierwszym roku życia. Natomiast występowanie alergicznego nieżytu nosa i alergicznego zapalenia spojówek koreluje ujemnie z masą ciała. Nie obserwowano związku otyłości z częstością występowania atopowego zapalenia skóry. Tkanka tłuszczowa jako narząd endokryny produkuje dużo różnych cytokin, hormonów, czynników wzrostu. Jest źródłem czynników prozapalnych, między innymi IL-6, TNF- α , TGF- β , leptyny, rezystyny. Leptyna jest produkowana przez adipocyty, jej stężenie koreluje z masą tkanki tłuszczowej, może ona intensyfikować zapalenie oraz odgrywać ważną rolę w rozwoju płuc. Podwyższone stężenie leptyny w surowicy jest uważane za czynnik prognostyczny rozwoju astmy. Adiponektyna ma właściwości przeciwzapalne, jej stężenie maleje w otyłości i koreluje ujemnie ze wskaźnikiem BMI. W rozwoju astmy u osób otyłych biorą również udział rezystyna, eotaksyna, białko aP2 oraz żeńskie hormony płciowe. Rola czynników genetycznych nie jest do końca poznana. Dotychczas wyodrębniono 4 regiony chromosomalne związane ze zwiększoną podatnością na zachorowanie na astmę i otyłość. Efekt ochronny mają czynniki dietetyczne, takie jak antyoksydanty i mikroelementy. Otyłość pogarsza przebieg astmy, intensyfikuje jej objawy, często współistnieje z innymi chorobami, takimi jak obturacyjny bezdech podczas snu czy choroba refluksowa przełyku. W leczeniu chorego z otyłością i astmą należy oprócz leczenia farmakologicznego zalecić również postępowanie mające na celu redukcję masy ciała.

Słowa kluczowe: otyłość, astma, choroby alergiczne, adipokiny, białko aP2

Summary

During the recent years there is a rise in prevalence of asthma and other allergic diseases. Simultaneously the number of overweight patients with increased value of body mass index (BMI) rises. It seems that although pathomechanisms of asthma and obesity are different, there is a common pathogenic link in development of these diseases. The influences of environmental, dietary, genetic and infectious factors are taken under consideration. Most epidemiological surveys confirm connection between overweight, obesity and risk of asthma at children and adults. The influence of high birth weight and higher gains of body mass during the first year of life is frequently highlighted. In contrast the risk of allergic rhinitis and allergic conjunctivitis is in negative correlation with body mass. No relation is observed between obesity and allergic dermatitis prevalence. Adipose tissue as an endocrinous organ produces number of cytokines, hormones, and growth factors. It is a source of proinflammatory factors such as: IL-6, TNF- α , TGF- β , leptin, resistin. Adipocytes produce leptin which level stays in positive correlation with adipose tissue mass. Leptin can exacerbate inflammatory process and probably plays an important role in development of lungs. Higher serum level of leptin is considered as a prognostic factor of asthma evolution. Adiponectin has anti-inflammatory abilities and its level is decreased in obesity. There is a negative correlation between concentration of adiponectin and BMI. Also resistin, aP2 protein, and

female sex hormones take part in development of asthma in obese patients. Influence of genetic factors is still not well known. Since now there were isolated four chromosomal regions, which had connection with higher susceptibility for both: obesity and asthma. Protective effects have dietary factors such as antioxidants and microelements. Obesity deteriorates course of the asthma, exacerbates its symptoms and coexists with other diseases such as obstructive sleep apnoea or oesophageal reflux. In coexistence of obesity and asthma, apart from pharmacological treatment of patients, reduction of body mass should be strongly recommended.

Key words: obesity, asthma, allergic diseases, adipokines, aP2 protein

W ostatnich latach wzrosła zachorowalność na choroby alergiczne. Według badania Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) zsumowana częstość występowania dowolnych postaci alergii w naszym kraju wynosi ponad 40%. Alergiczny nieżyt nosa występuje z częstością 25-31%, astma – 7-10%, atopowe zapalenie skóry (AZS) – 4-7%, alergie pokarmowe – 4-9%, pokrzywki – 5-8%, uczulenia na jady owadów błonkoskrzydłych – 1-4%. Liczby te wciąż rosną, szczególnie u osób młodych i dzieci⁽¹⁾.

Obserwuje się również zwiększenie liczby pacjentów z nadmierną masą ciała, ocenianą podwyższoną wartością wskaźnika wagowo-wzrostowego (*body mass index*, BMI) (tabela 1). Otyłość występuje w Polsce u 20,2% kobiet i 20,6% mężczyzn w wieku 20-74 lat oraz u 2,5-12% dzieci i młodzieży^(2,3).

Tendencja wzrostowa częstości występowania astmy i otyłości nie została jak dotąd wyjaśniona do końca. Podkreśla się rolę czynników środowiskowych, dietetycznych, infekcyjnych oraz genetycznych sprzyjających rozwojowi atopii i otyłości. Pomimo odmiennego patomechanizmu astmy i otyłości istnieje wspólne ogniwo patogenetyczne ich rozwoju. Hipotetyczne mechanizmy biorące udział w promowaniu astmy u osób z BMI > 30 to wpływ otyłości na rozwój płuc i mięśniówkę oskrzeli, modyfikację atopii, wpływ na równowagę limfocytów Th1/Th2 oraz produkcję cytokin prozapalnych.

Przeprowadzono wiele badań epidemiologicznych oceniających związek chorób alergicznych z otyłością, ich wyniki są rozbieżne. Według badania przeprowadzonego przez szwedzkich autorów podwyższone wartości wskaźnika BMI (>25), obok alergicznego nieżyty nosa, rodzinnego dodatniego wywiadu w kierunku astmy oraz palenia tytoniu w przeszłości, były czynnikiem ryzy-

ka występowania astmy zarówno u reprezentantów płci męskiej, jak i żeńskiej. Podobnie w wieloletnim badaniu fińskich autorów u dorosłych bliźniąt otyłość była czynnikiem ryzyka występowania astmy i ryzyko to było większe u mężczyzn. Natomiast badania przeprowadzone przez Chen i wsp. na kanadyjskiej populacji osób dorosłych nie potwierdziły związku między zmianą wskaźnika BMI a rozwojem astmy^(4,7). Badano również związek pomiędzy wskaźnikiem BMI a atopią u dzieci. Stwierdzono, że wskaźnik BMI >30 predysponował do większej częstości występowania świstów⁽⁸⁾.

W badaniu kohortowym u ponad 9 tys. fińskich dzieci (w wieku 16 lat) oceniano związek wysokiej masy urodzeniowej (HBW) >4500 g z astmą i atopią. Wyniki tych badań potwierdzają związek astmy dziecięcej z HBW. Zależność tę próbuje tłumaczyć się w następujący sposób: w przypadku otyłości istnieją niekorzystne warunki do rozwoju mięśniówki płuc. Druga teoria zakłada, że HBW może mieć wpływ na układ immunologiczny. Z kolei ryzyko wystąpienia atopii było najwyższe w grupie dzieci z masą urodzeniową >4200 g. Zdaniem autorów związek pomiędzy HBW i astmą najlepiej tłumaczy wzrost ryzyka atopii w grupie HBW, chociaż mechanizmy immunologiczne nadal są nie do końca poznane⁽⁹⁾. Natomiast w przypadku noworodków z masą ciała ≤500 g gwałtowne przyrosty masy ciała nie wiązały się z częstszym występowaniem astmy w wieku 12 lat⁽¹⁰⁾.

Otyłość wpływa na parametry czynnościowe płuc. U ludzi otyłych dochodzi do spadku wartości takich wskaźników, jak: podatność płuc, całkowita pojemność płuc (TLC), natężona pojemność życiowa (FVC), natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV₁), zapasowa objętość wydechu (ERV). Wzrasta czynnościowa pojemność zalegająca (FRC), zmniejsza się średnica obwodowych dróg oddechowych. Zmienia się objętość krwi w płucach oraz stosunek wentylacji do perfuzji. Spadek masy ciała powoduje poprawę wyżej wymienionych parametrów.

W badaniu populacji dzieci szkolnych w Japonii poszukiwano związku otyłości z chorobami alergicznymi innymi niż astma. W badaniu uczestniczyło 50 tys. dzieci w wieku 7-15 lat. Kwestionariusze (porównywalne z tymi, które były wykorzystywane w badaniu ISAAC – International Study of Asthma and Allergy in Chil-

Wartość BMI [kg/m ²]	
<18,4	Niedobór masy ciała
18,5-24,9	Norma
25,0-29,9	Nadwaga
>30,0	Otyłość

Tabela 1. Ocena stopnia otyłości w oparciu o wskaźnik BMI

dhood) dotyczące chorób alergicznych (astmy, AZS, alergicznego nieżytu nosa – AR, alergicznego zapalenia spojówek – AC) były rozprowadzane przez nauczycieli w wybranych szkołach według selekcji z randomizacją. Co cztery miesiące dzieci były ważone i mierzone. Analizy ankiet pokazały, że u dzieci z nadwagą i otyłością rzadziej występuje alergiczny nieżyt nosa (AR) oraz alergiczny nieżyt nosa i spojówek (AR z AC), natomiast większa jest liczba zachorowań na astmę. Zauważono różnice związane z płcią w powiązaniach między otyłością a chorobami alergicznymi. Chłopcy otyli rzadziej chorują na AR, AC i AR z AC niż chłopcy bez otyłości. Natomiast u dziewcząt otyłych częściej występuje astma, a rzadziej AC w porównaniu z dziewczętami bez otyłości. W prezentowanej pracy nie ma różnic w występowaniu atopowego zapalenia skóry (AD) między dziećmi otyłymi i bez otyłości, ale cięższy jego przebieg występuje w grupie z otyłością⁽¹¹⁾.

Tkankę tłuszczową uważa się za narząd endokryny, a otyłość za chorobę zapalną. W tkance tłuszczowej produkowanych jest wiele różnych cytokin (adipokin), hormonów, czynników wzrostu oraz enzymów biorących udział w regulacji homeostazy organizmu. Jest ona źródłem wielu czynników prozapalnych, między innymi IL-6, TNF- α , TGF- β ₁, białka chemotaktycznego dla monocytów (ACP-1), leptyny, rezystyny oraz białka C-reaktywnego^(12,13).

W ostatnich latach poświęcono wiele uwagi roli leptyny. Jest ona produkowana przez adipocyty, a jej stężenie w surowicy koreluje z masą tkanki tłuszczowej w organizmie oraz wartością wskaźnika BMI. Pulsacyjnie wydzielana leptyna jest częścią sprzężenia zwrotnego informującego ośrodkowy układ nerwowy (OUN) o stanie odżywienia i zgromadzonych zasobach energetycznych. Może ona również intensyfikować zapalenie. Makrofagi ekspozowane na leptynę zwiększają wydzielanie TNF- α , IL-6 i IL-12. Leptyna reguluje proliferację limfocytów T, moduluje aktywność limfocytów CD4⁺, wpływa na aktywację monocytów i makrofagów, promuje angiogenezę. Odgrywa ważną rolę w rozwoju płuc, bierze udział w różnicowaniu lipofibroblastów do fibroblastów i umożliwia syntezę fosfolipidów surfaktantu. Ujemna korelacja między stężeniem leptyny a IL-10 wskazuje na jej potencjalne działanie prozapalne. Leptyna jest łącznikiem pomiędzy zapaleniem i funkcją limfocytów T u pacjentów z astmą, a także regulatorem łaknienia i równowagi energetycznej organizmu. Badania wykazały, że podwyższone jej stężenie jest czynnikiem prognostycznym rozwoju astmy u dzieci, niezależnie od ich wartości wskaźnika BMI^(14,15).

Adiponektyna jest kolejną adipokiną, która może odgrywać rolę w związku między astmą a otyłością. Jest swoistym dla adipocytów białkiem wydzielniczym, biorącym udział w homeostazie glukozy i lipidów. Znana jest jako *adipocyte complement-related protein 30*, Acrp30, AdipoQ i jako białko wiążące żelatynę o masie 28 kDa

(GBP 28). Adiponektyna jest polipeptydowym hormonem złożonym z 244 aminokwasów, o masie 30 kDa, wytwarzanym i wydzielanym do krwi przez dojrzałe komórki tłuszczowe. Jej stężenie jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn. Gen adiponektyny znajduje się na chromosomie 3. Udowodniono, że posiada ona właściwości przeciwzapalne, hamuje produkcję TNF- α , IL-6, NF- κ B, zwiększa produkcję mediatorów przeciwzapalnych, IL-10, IL-1ra przez monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne. Adiponektyna koreluje ujemnie z wartością wskaźnika BMI, jej wydzielanie maleje w otyłości. Stwierdzono obecność adiponektyny w mleku matki. Biorąc pod uwagę fakt, że dzieci karmione piersią mają mniejsze skłonności do nadmiernego przybierania masy ciała, można stwierdzić, że adiponektyna korzystnie wpływa na prawidłowy metabolizm dziecka^(16,17).

Rezystyna, białko o masie 12,5 kDa, zbudowane z 108 aminokwasów, prepeptyd należący do rodziny *resistin-like molecules* (RLMs), produkowana jest przede wszystkim przez tkankę tłuszczową. Wykazano jej obecność również w szpiku, śledzionie, płucach, łożysku i trzustce. Wzmaga ona ekspresję molekuł adhezyjnych^(16,17).

Udowodniono także związek otyłości z ekspresją eotaksyny, potwierdzają to badania wykonane na myszach oraz u ludzi. Redukcja masy ciała o 8 kg (\pm 3,8 kg) u osób otyłych wiązała się z obniżeniem stężenia eotaksyny w surowicy^(18,19).

W pracy Kima i wsp. oceniano rolę adipokin w astmie. Przebadano 240 koreańskich dzieci nieleczonych systemowymi glikokortykosteroidami (GKS) w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Grupę kontrolną stanowiły dzieci zdrowe. Wykonano u nich pomiary wskaźnika BMI, spirometrię, próbę z metacholiną (PC₂₀ \leq 16 mg/ml), punktowe testy skórne, oceniono eozynofilię, całkowite IgE, stężenie leptyny, adiponektyny i rezystyny. W badaniu wartość stężenia leptyny ujemnie korelowała z FEV₁, MEF25-75%, a stężenie adiponektyny dodatkowo korelowało z MEF25-75%, natomiast stężenia rezystyny były tym wyższe, im wyższe było PC₂₀ (stężenie roztworu metacholiny w mg/ml, przy którym nastąpił spadek FEV₁ o 20% w porównaniu z wartością wyjściową). Oceniano również związek pomiędzy adipokinami a markerami atopii. W przypadku rezystyny zauważono odwrotną korelację z eozynofilią i IgE, natomiast w przypadku leptyny i adiponektyny korelacji nie obserwowano. Oceniając rolę rezystyny w odpowiedzi zapalnej, stwierdzono, że powoduje ona wzrost stężenia chemokiny MCP-1, jak również ICAM-1 i VCAM-1 w endotelium. W badaniu tym dzieci chore na astmę atopową miały najniższe stężenie rezystyny w surowicy. Jej wartości były odwrotnie proporcjonalne do liczby eozynofili, wartości IgE cał., a wprost proporcjonalne do PC₂₀. Wyniki badań sugerują, że rezystyna może odgrywać większą rolę w rozwoju astmy niż leptyna. Stężenie leptyny nie różniło się w grupie dzieci z astmą atopową, astmą nieatopową i w grupie kontrolnej.

Badania pokazują jej bliski związek z funkcją płuc, FEV₁, MEF25-75%⁽²⁰⁾.

Adiponektyna jest cząsteczką przeciwzapalną, występuje w najwyższych stężeniach wśród adipokin, jej stężenie spada podczas płucnych reakcji alergicznych. Podawanie adiponektyny myszom łagodziło zapalenie i nadreaktywność oskrzeli⁽²¹⁾.

Podsumowując, rezystyna może pełnić funkcję ochronną w astmie, a leptyna i adiponektyna mają bezpośredni związek z parametrami funkcji płuc i mogą mieć efekt modyfikujący przebieg astmy.

Kolejnym ważnym odkryciem było poznanie białka aP2, które pomaga komórkom tłuszczowym przechowywać cząsteczki tłuszczów. Wykazano, że białko to wywołuje stan zapalny w drogach oddechowych, jak również odgrywa pewną rolę w przewlekłych chorobach metabolicznych. Może mieć znaczenie w patogenezie astmy i innych chorób dróg oddechowych. Blokowanie działania tego białka (poprzez podawanie inhibitorów aP2) może stać się w przyszłości celem nowej generacji leków⁽²²⁾.

Badano także rolę żeńskich hormonów płciowych w związku między astmą a otyłością. W badaniu Castro-Rodrigueza nadwaga lub otyłość stwierdzona między 6. a 11. rokiem życia była związana z siedmiokrotnym wzrostem ryzyka rozwoju astmy. Ryzyko to było większe u dziewczynek dojrzewających przed 11. rokiem życia. Badania u dorosłych kobiet pokazują, że hormonalna terapia zastępcza zwiększa ryzyko rozwoju astmy, różnie ono wraz z wielkością dawki i długością terapii^(10,23). Przypuszcza się, że estrogeny modyfikują odpowiedź limfocytów Th2 poprzez działanie na mononukleary krwi obwodowej, progesteron i estrogeny zwiększają produkcję cytokin (IL-4, IL-13). Podawanie egzogennego progesteronu myszom zwiększało eozynofilię oskrzelową oraz nasilało nadreaktywność oskrzeli⁽²⁴⁾.

W wielu badaniach podkreśla się rolę czynników genetycznych i środowiskowych w patogenezie astmy i otyłości. Wpływ środowiska na rozwój obu chorób wynosi 5%. Z badań przeprowadzonych na grupie bliźniąt wynika, że 8% materiału genetycznego odpowiedzialnego za otyłość jest wspólne z materiałem genetycznym odpowiedzialnym za astmę. Rozwój genetyki molekularnej umożliwił wyodrębnienie 4 regionów chromosomalnych – 5q, 6p, 11q, 12q – związanych ze zwiększoną podatnością na zachorowanie na astmę i otyłość. W obrębie regionu 5q31-q33 znajduje się gen dla receptora β₂-adrenergicznego, obecność polimorfizmu w *locus* 27 (Gln/Glu) jest związana z otyłością i dodatnio koreluje z całkowitym stężeniem IgE w surowicy. *Locus* 6p zawiera geny kodujące antygeny układu głównego zgodności tkankowej HLA-D i -G oraz gen dla TNF-α. Wykazano silny związek pomiędzy występowaniem atopii, astmy i otyłości a tym regionem. Polimorfizm regionu 308-G/A odgrywa rolę zarówno w astmie, jak i otyłości. Obecność mutacji NcoI w interakcji z 308-G/A w tym regionie jest związana z różnymi fenotypami astmy,

a jego odmiana T60N koreluje z obwodem talii i innymi fenotypami zespołu metabolicznego⁽²⁵⁾.

Oceniano wpływ diety na częstość występowania astmy. Efekt ochronny mają antyoksydanty (witaminy C i E) oraz mikroelementy Mg i Se. W grupie otyłych dorosłych i dzieci zaobserwowano niższe stężenia antyoksydantów i selenu we krwi. Związane to może być z ich mniejszym dostarczaniem z dietą, jak również zwiększonym katabolizmem antyoksydantów i stresem oksydacyjnym^(26,27).

Otyłość pogarsza przebieg astmy i intensyfikuje objawy choroby. Badania u otyłych pacjentów z astmą, którym udało się obniżyć masę ciała, wykazują lepszą kontrolę choroby. Znacznie maleje w tej grupie liczba zaostrzeń i hospitalizacji, spada zużycie leków. Z otyłością i astmą mogą również współistnieć obturacyjny bezdech podczas snu czy choroba refluksowa przełyku (GERD), które pogarszają kontrolę astmy. W leczeniu pacjenta zawsze należy uwzględnić leczenie chorób współistniejących oraz redukcję masy ciała⁽²⁸⁾.

PODSUMOWANIE

Otyłość predysponuje do rozwoju astmy, koreluje ujemnie z alergicznym nieżytem nosa i alergicznym zapaleniem spojówek, nie ma wpływu na częstość występowania atopowego zapalenia skóry. Potwierdzają to badania epidemiologiczne u dorosłych i dzieci. Badania eksperymentalne nad adipokinami i czynnikami prozapalnymi produkowanymi przez tkankę tłuszczową sugerują ich związek z zapaleniem dróg oddechowych. Podkreśla się również rolę czynników genetycznych i środowiskowych oraz diety.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Samoliński B.: Epidemiologia alergii i astmy w Polsce – doniesienie wstępne badania ECAP. *Terapia* 2008; 16: 127-131.
2. Biela U., Pająk A., Kaczmarczyk-Chałas K. i wsp.: Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20-74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4): S632-S635.
3. Smorzewska-Czupryńska B., Ustymowicz-Farbiszewska J., Karczewski J.: Ocena występowania nadwagi i otyłości u dzieci szkół podstawowych Białegostoku i okolic. *Przegl. Pediatr.* 2000; 30: 303-306.
4. Rönmark E., Andersson C., Nyström L. i wsp.: Obesity increases the risk of incident asthma among adults. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 282-288.
5. Chen Y., Dales R., Tang M., Krewski D.: 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.
6. Huovinen E., Kaprio J., Koskenvuo M.: Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir. Med.* 2003; 97: 273-280.

Dalszy ciąg piśmiennictwa znajduje się na stronie 225.

Dalszy ciąg piśmiennictwa do pracy Anny Grad i wsp. pt. „Rola otyłości w patogenezie chorób alergicznych” ze strony 215.

7. Tworek D., Kuna P.: Otyłość a astma oskrzelowa. *Terapia* 2008; 16: 67-71.
8. Jarvis D., Chinn S., Potts J., Burney P.; European Community Respiratory Health Survey: 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.
9. Remes S.T., Patel S.P., Hartikainen A.L. i wsp.: High birth weight, asthma and atopy at the age of 16 yr. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19: 541-543.
10. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Morgan W.J. i wsp.: Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1344-1349.
11. Kusunoki T., Morimoto T., Nishikomori R. i wsp.: Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19: 527-534.
12. 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.
13. Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1785-1788.
14. Sierra-Honigmann M.R., Nath A.K., Murakami C. i wsp.: Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683-1686.
15. Torday J.S., Sun H., Wang L. i wsp.: Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002; 282: L405-L410.
16. Fantuzzi G.: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 911-919.
17. Meier U., Gressner A.M.: Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin. Chem.* 2004; 50: 1511-1525.
18. Vasudevan A.R., Wu H., Xydakis A.M. i wsp.: Eotaxin and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 256-261.
19. Lilly C.M., Woodruff P.G., Camargo C.A. Jr i wsp.: Elevated plasma eotaxin levels in patients with acute asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 786-790.
20. 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.
21. 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.
22. Shum B.O.V., Mackay C.R., Gorgun C.Z. i wsp.: The adipocyte fatty acid-binding protein aP2 is required in allergic airway inflammation. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 2183-2192.
23. Troisi R.J., Speizer F.E., Willett W.C. i wsp.: Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1183-1188.
24. Hamano N., Terada N., Maesako K. i wsp.: Effect of female hormones on the production of IL-4 and IL-13 from peripheral blood mononuclear cells. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1998; 537: 27-31.
25. Tantisira K.G., Weiss S.T.: Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001; 56 (supl. 2): ii64-ii73.
26. Pearson P.J., Lewis S.A., Britton J., Fogarty A.: Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. *Thorax* 2004; 59: 652-656.
27. Feary J., Britton J.: Dietary supplements and asthma: another one bites the dust. *Thorax* 2007; 62: 466-468.
28. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B.: Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 199-211.