

---

Danica Stamenković Pejšković<sup>1</sup>

## GOJAZNOST I BRONHIJALNA ASTMA

### Apstrakt

Gojazni astmatičari imaju lošiju kontrolu bolesti bez obzira na redovnu terapiju, lošiji kvalitet života i češće posete lekaru. Postoje različiti mehanizmi putem kojih gojaznost može da utiče na pogoršanje astme uključujući njene efekte na plućnu fiziologiju i mehaniku. Činjenica da svaki gojazni astmatičar nema tešku astmu ukazuje na to da postoje i drugi nemehanički mehanizmi koji doprinose pogoršanju astme kod gojaznih pacijenata. Pretpostavlja se da bi gojaznost kao sistemsko hronično inflamatorno oboljenje moglo da utiče na pogoršanje astme preko uticaja na inflamaciju na nivou disajnih puteva. Sa porastom količine masnog tkiva postoji porast nivoa leptina i smanjenje nivoa adiponektina. Promene u nivou leptina i adiponektina mogu biti povezane sa patogenezom astme kod gojaznih osoba. Smanjeni odgovor na inhalatornu kortiko terapiju kod gojaznih astmatičara može da bude posledica povećane steroidne rezistencije, koja se može objasniti i niskim vitaminom D, za koga je poznato da se nalazi u negativnoj korelaciji sa ITM.

Prikazana je pacijentkinja sa teškim oblikom bronhijalne astme i ekstremnom gojaznošću sa jatrogenim Kušičgovim sindromom, koji je nastao zbog česte primene kortikosteroidne terapije.

Ne postoje posebne strategije za lečenje astme kod gojaznih pacijenata. Redukcija telesne težine primenom redukcione dijetete ili hirurškom intervencijom pokazuju različit stepen efikasnosti u poboljšanju respiratornih simptoma bolesti kod ove grupe pacijenata. Jedno od značajnih pitanja na koje treba odgovoriti u budućnosti je i da li redukcija telesne težine poboljšava odgovor na inhalatornu kortikosteroidnu terapiju.

**Ključne reci:** gojaznost, bronhijalna astma

---

<sup>1</sup> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS, Dr Subotića 13, Beograd, drdanicastamenkovic@gmail.com

### ***Prikaz slučaja***

Pacijentkinja stara 40 godina hospitalizovana je sa znacima pogoršanja bronhijalne astme i neregulisanog dijabetesa radi započinjanja redukcije telesne težine.

Gojazna je od 25. godine života, od kada počinje da postepeno dobija u telesnoj težini, ali je najviše u težini dobila pre 8 godina, kada je 2 godine bila na terapiji Pronizonom koji je uveden zbog loše kontrole bronhijalne astme. Dijagnoza bronhijalne astme je postavljena u 12. godini života. Do sada je u više navrata lečena i parenteralnom kortikosteroidnom terapijom zbog pogoršanja astme. Pacijentkinja nije išla na redovne kontrole pulmologa i nije redovno koristila propisanu terapiju za astmu. Maksimalnu telesnu težinu imala je na prijemu u našu ustanovu, 120 kg (ITM 49.2 kg/m<sup>2</sup>).

Dijagnoza dijabetesa tip 2 postavljena je pre 10 godina. Do pre godinu dana je bila na kombinovanoj terapiji oralnim hipoglikemicima (metformin, glimepirid) uz večernju dozu srednje-delujućeg insulina. Pre godinu dana je u RC prevedena na intenzificiranu insulinsku terapiju. U poslednjih godinu dana je dobila 10 kg u telesnoj težini. Od mikroangiopatskih komplikacija dijabetesa ima polineuropatiju.

Od drugih značajnih bolesti ima arterijsku hipertenziju koja je loše regulisana. Leči se od psorijaze i HCV je pozitivna.

Pozitivna porodična anamneza za dijabetes tip 2, hipertenziju, cerebrovaskularnu bolest i hroničnu opstruktivnu bolest pluća. Ne puši 6 godina.

Terapija na prijemu/ Apidra pred obroke 20+20+20 i.j., LantusSolstar 60 i.j. u 20h, Durofilin 2x125 mg, Becloforte 3x2 inhal., Berodual sprej po potrebi, Ampril 5 mg, Furosemid 40 mg, Verapamil 3x80 mg.

Objektivno, pacijentkinja je kušingoidnog aspekta. Gojazna po centripetalnom tipu gojaznosti, ITM 49.2 kg/m<sup>2</sup>. Lice okruglo i pletorično. Koža tanka i atrofična sa difuznom pojavom modrica. U predelu kožnih prevoja prisutne promene koje imponuju kao atopijski dermatitis. Lako produženi ekspirijum sa difuznom pojavom visokotonskog vizinga. TA 110/70 mmHg. Ostali nalaz po sistemima organa uredan.

U laboratorijskim analizama se registruje visoka vrednost HbA1c (13.8%), koja potvrđuje lošu glikoregulaciju u prethodnom periodu. Ostale rutinske biohemijske analize u granicama normale. Dobijene uredne vrednosti FT4 i TSH. Dobijena niža vrednost ACTH (2.5), uz nisku jutarnju vrednost kortizola (80 nmol/l). Dobijen neadekvatan odgovor kortizola u Synactenskom testu (0 min 85 20 min 172 60 min 221 nmol/l).

Tokom hospitalizacije konsultovan je i pulmolog koji je korigovao terapiju za astmu, što je za kratko vreme dovelo do poboljšanja kliničke slike. Na korigovanoj terapiji bazalnim dugodelujućim insulinom u kombinaciji sa metforminom (Lantus 60 i.j. u 20h i Gluformin 2g/dan) postignuta je dobra glikoregulacija. Pacijentkinja je tokom hospitalizacije u trajanju od dve nedelje na redukcionoj dijeti od 1000 kalorija

redukovala telesnu težinu za 5 kg. Zbog kliničke slike kušingovog sindroma i podatka da je ranije lečena često parenteralnom primenom kortikosteroida, testirana je u pravcu hipokortizma i dobijene vrednosti kortizola su potvrdile sekundarni hipokortizam, zbog čega je započeta terapija Hydrocortisonom.

U zaključku se može reći da je kod pacijentkinje glavni razlog čestih pogoršanja astme loša komplijansa, neadekvatna terapija astme, ali i hipokortizam koji nije adekvatno lečen. Gojaznost sama po sebi dovodi do poremećaja pre svega restriktivnog tipa ventilacije, a u kojoj meri gojaznost doprinosi pogoršanju astme kao opstruktivne bolesti pluća još uvek je diskutabilno.

### ***Diskusija***

Gojaznost je najčešći komorbiditet astme i predstavlja faktor rizika za njen nastanak. Oko 38% astmatičara je gojazno. Gojazni astmatičari imaju lošiju kontrolu bolesti bez obzira na redovnu terapiju, lošiji kvalitet života i češće posete lekaru. Postoji konsenzus, na osnovu rezultata studija, da dobijanje u telesnoj težini i gojaznost negativno utiču na respiratorni sistem ljudi sa i bez astme (1).

Rezultati dosadašnjih studija su pokazali da porast indeksa telesne mase (ITM) veoma loše utiče na kontrolu i težinu kliničke slike astme. Čak i u slučajevima kada astmatičari imaju odličnu komplijansu i leče se po najnovijim terapijskim vodičima, ukoliko imaju povećani ITM smanjuje se mogućnost postizanja adekvatne kontrole bolesti. Gojaznost je povezana i sa češćim egzacerbacijama bolesti i težom kliničkom slikom astme. U Centru za kontrolu bolesti (CDC) u Americi u četiri države je pokazano da su oni koji su imali ITM veći od 30 kg/m<sup>2</sup> imali češće simptome astme tokom dana, češće su koristili inhalatore i teže su postizali remisiju bolesti (2).

Postoje različiti mehanizmi putem kojih gojaznost može da utiče na pogoršanje astme uključujući njene efekte na plućnu fiziologiju i mehaniku. Dobijanje u telesnoj težini ima značajan uticaj na plućnu fiziologiju uključujući nastanak ograničene pokretljivosti grudnog koša zbog veće količine masti oko zida grudnog koša i abdomena. Ovo može da rezultuje smanjenjem ukupnog plućnog kapaciteta i, što je još značajnije, smanjenim ekspiratornim rezervnim volumenom zbog podignute dijafragme usled povećane abdominalne količine masti; kao posledica toga dolazi do zatvaranja disajnih puteva na nivou ili iznad funkcionalnog rezidualnog kapaciteta u zavisnim zonama, koje može da dovede do značajnog poremećaja odnosa ventilacija/perfuzija (3). Mada gojaznost nije povezana sa jačom opstrukcijom disajnih puteva, neke studije su pokazale da je gojaznost faktor rizika za veću bronhijalnu hiperreaktivnost. Postoje dokazi da gojaznost i astma zajednički remete stepen bronhodilatacije nakon duboke inhalacije, što

je mehanička disfunkcija disajnih puteva koja je kod astmatičara povezana sa povećanim stepenom inflamacije disajnih puteva (4–6).

Činjenica da svaki gojazni astmatičar nema tešku astmu ukazuje na to da postoje i drugi nemehanički mehanizmi koji doprinose pogoršanju astme kod gojaznih pacijenata. Pretpostavlja se da bi gojaznost kao sistemsko hronično inflamatorno oboljenje moglo da utiče na pogoršanje astme preko uticaja na inflamaciju na nivou disajnih puteva. Međutim, rezultati kliničkih i epidemioloških studija pokazuju da je ova pretpostavka mnogo složenija i da se ne može samo objasniti interakcijom između klasičnih markera sistemske inflamacije i inflamacije disajnih puteva (7). Rezultati studija preseka pokazuju da porast ITM ne dovodi do promena, odnosno dovodi do redukcije broja eozinofila u disajnim putevima (8, 9). Takođe, pokazano je da gojazni astmatičari imaju najčešće neozinofilni oblik astme (10). Međutim, ovaj fenomen ne znači smanjenje apsolutnog broja eozinofila u disajnim putevima gojaznih već ukazuje na smanjenu migraciju eozinofila u lumen disajnih puteva. Rezultati poslednjih studija su pokazali da je gojaznost povezana sa povećanim brojem eozinofila u submukoznom sloju disajnih puteva (ne u lumenu), kao i sa povećanom koncentracijom IL-5 u sputumu (11). Ovaj fenomen, kod gojaznih astmatičara, može da bude posledica smanjenog preživljavanja ili klirensa eozinofila ili, što je takođe moguće, funkcionalnih poremećaja u odgovoru eozinofila na citokine ili hemokine. Pokazano je da je gojaznost povezana sa povećanim brojem neutrofila u disajnim putevima (12). Na osnovu ovih rezultata može se zaključiti da su promene u disajnim putevima povezane sa gojaznošću posledica ne-predominantnog Th-2 fenotipa i potencijalno više Th-1 imunološkog odgovora (13).

Sa porastom količine masnog tkiva postoji porast nivoa leptina i smanjenje nivoa adiponektina. Promene u nivou leptina i adiponektina mogu biti povezane sa patogeneom astme kod gojaznih osoba. Leptin je otkriven u lumenu disajnih puteva i njegova koncentracija je viša kod astmatičara i raste sa porastom nivoa leptina u plazmi i ITM (14). Humane epitelne ćelije u disajnim putevima pokazuju ekspresiju leptinskih receptora čiji je broj smanjen sa pogoršanjem astme i čija je ekspresija povezana sa remodelovanjem disajnih puteva (15). Na osnovu rečenog može se zaključiti da kod gojaznih astmatičara postoji povišen nivo leptina u plazmi, kao i u disajnim putevima, odnosno da postoji smanjena ekspresija leptinskih receptora u epitelnim ćelijama disajnih puteva. Na periferiji, stepen leptinske receptorske ekspresije u visceralnom masnom tkivu povezan je sa bronhijalnom hiperreaktivnošću, što ukazuje na mogućnost da je patogeneza astme kod gojaznih osoba pre svega u vezi sa perifernim masnim tkivom. Ex vivo, pokazano je da leptin povećava oksidativni i inflamatorni odgovor alveolarnih makrofaga dobijenih od gojaznih astmatičara (16). Da li je povećani nivo leptina u disajnim putevima povezan sa većom reaktivnošću disajnih puteva, oksidativnim stresom ili smanjenim

odgovorom na kortikosteroidnu terapiju još uvek nije dovoljno jasno. Adiponektin ima verovatno protektivni efekat. On se takođe nalazi u disajnim putevima, ali njegova povezanost sa nivoom u plazmi i ITM nije razjašnjena (14). Kod žena su više vrednosti adiponektina povezane sa smanjenim rizikom od obolevanja od astme (17). Da li adiponektin ima antiinflamatorni ili imunomodulatorni efekat u disajnim putevima, kao i da li je nivo adiponektina u disajnim putevima i plazmi povezan sa lošijom kontrolom bolesti nije jasno.

Analize rezultata dosadašnjih studija pokazuju da odgovor na inhalatorne kortikosteroide zavisi od ITM (18,19). U poređenju sa normalno uhranjenim i prekomerno uhranjenim astmatičarima gojazni i morbidno gojazni imaju smanjeni procenat promene FEV1 nakon primene inhalatorne kortikosteroidne terapije; takođe, postoji inverzna korelacija između dana kada je astma pod kontrolom (ACD – asthma controle days) i ITM među pacijentima koji su na terapiji inhalatornim kortikosteroidima, blokatorima leukotriena i placebo (20). Smanjeni odgovor na inhalatornu kortikoterapiju kod gojaznih astmatičara može da bude posledica povećane steroidne rezistencije koja se može objasniti i niskim vitaminom D, za koga je poznato da se nalazi u negativnoj korelaciji sa ITM. Rezultati studija kod dece i odraslih astmatičara pokazuju da je deficit vitamina D povezan sa lošijim ACD, težom kliničkom slikom astme i lošijim odgovorom na kortikoterapiju (21). Primena supstitucije vitaminom D kod gojaznih astmatičara nije dovela do značajnih rezultata.

Ne postoje posebne strategije za lečenje astme kod gojaznih pacijenata. Redukcija telesne težine primenom redukcione dijeta ili hirurškom intervencijom pokazuju različit stepen efikasnosti u poboljšanju respiratornih simptoma bolesti kod ove grupe pacijenata. Smanjenje ITM barijatrijskom hirurzijom, u periodu praćenja pacijenata od godinu dana, pokazalo je značajno poboljšanje ACQ (asthma control questionnaire) i ACT (asthma control test) skora (22). Međutim, rezultati jedne studije su pokazali da se bronhijalna hiperreaktivnost poboljšala samo kod onih pacijenata sa niskim IgE, što govori u prilog toga da različiti fenotipovi astme mogu da imaju različitu korist od redukcije telesne težine (22). Na osnovu rezultata Cohranove metaanalize, gubitak telesne težine poboljšava ishod kod prekomerno uhranjenih i gojaznih astmatičara, međutim, za većinu ovih studija postoje ozbiljne zamerke u njihovom dizajnu (23). Jedno od značajnih pitanja na koje treba odgovoriti u budućnosti je i da li redukcija telesne težine poboljšava odgovor na inhalatornu kortikosteroidnu terapiju.

## *Reference*

1. Dixon AE, Holguin F, Sood A et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc*, 2010; 7(5): 325–35.

2. Taylor B, Mannino D, Brown C et al. Body mass index and asthma severity in the national asthma survey. *Thorax*, 2008; 63(1): 14–20.
3. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function, *J Appl Physiol* (1985). 2010; 108(1): 206–11.
4. Holguin F, Cribbs S, Fitzpatrick AM et al. A deep breath bronchoconstricts obese asthmatics, *J Asthma*. 2010; 47(1): 55–60.
5. Ingram Jr RH. Physiological assessment of inflammation in the peripheral lung of asthmatic patients, *Lung*. 1990; 168(5): 237–47.
6. Boulet LP, Turcotte H, Boulet G et al. Deep inspiration avoidance and airway response to methacholine: Influence of body mass index. *Can Respir J*. 2005; 12(7): 371–6.
7. Sutherland TJ, Cowan JO, Young S et al. The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation, *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(5): 469–75.
8. 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(5): 570–4.
9. Todd DC, Armstrong S, D’Silva L et al. Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts, *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(7): 1049–54.
10. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic, *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(6): 612–9.
11. 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(6): 657–63.
12. 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(8): 1060–8.
13. Rastogi D, Canfield SM, Andrade A et al. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity, *Chest*. 2012; 141(4): 895–905.
14. Holguin F, Rojas M, Brown LA et al. Airway and plasma leptin and adiponectin in lean and obese asthmatics and controls, *J Asthma*. 2011; 48(3): 217–23.
15. Bruno A, Pace E, Chanez P et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma., *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(2): 230–7.
16. Lugogo NL, Hollingsworth JW, Howell DL et al. Alveolar macrophages from overweight/obese subjects with asthma demonstrate a proinflammatory phenotype, *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(5): 404–11.
17. Sood A, Cui X, Qualls C et al. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women, *Thorax*. 2008; 63(10): 877–82.
18. Camargo CA, Jr., Boulet LP, Sutherland ER et al. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast, *J Asthma*. 2010; 47(1): 76–82.
19. Sutherland ER, Goleva E, Strand M et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma, *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(7): 682–7.

20. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents, *Eur Respir J*. 2006; 27(3): 495–503.
21. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP et al. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma, *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181(7): 699–704.
22. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation, *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(3): 508–15 e501-502.
23. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma, *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 7:CD009339.