

Pretilost i opstruktivne plućne bolesti

Obesity and Obstructive Pulmonary Diseases

SUZANA MLADINOV, DINO ILAK

Klinika za plućne bolesti, Klinički bolnički centar Split

SAŽETAK ____ Istodobni porast globalne prevalencije pretilosti, KOPB-a i astme ima važne zdravstvene i ekonomske implikacije. Pretilost je metabolički poremećaj koji se može povezati sa sustavnom upalom u KOPB-u i astmi. U odnosu prema bolesnicima koji su normalno uhranjeni pretili bolesnici s KOPB-om i astmom imaju više komorbiditeta, bolesnici s KOPB-om izraženiju zaduhu, manji funkcionalni kapacitet i lošiju kvalitetu života, a bolesnici s astmom češće egzacerbacije i odsutnost tipične eozinofilne upale te slabiji odgovor na terapiju. „Paradoks pretilosti“ u KOPB-u odnosi se na dulje preživljenje pretilih osoba koje ovisi ne samo o ukupnoj tjelesnoj masi nego i o udjelu i distribuciji masti. U procesu smanjenja tjelesne mase prednost treba dati strategijama gubitka te mase s održanjem mišićne mase. U astmi razlikujemo dva fenotipa povezana s pretilošću: alergijsku astmu ranog nastupa koja se javlja u mlađoj životnoj dobi s dominantnim Th2-upalnim odgovorom (Th2-high) i komplicira se pretilošću u kasnijoj životnoj dobi te nealergijsku astmu kasnog nastupa koja se češće javlja u žena u odrasloj dobi kao komplikacija inicijalno prisutne pretilosti i obilježena je niskim intenzitetom Th2-upalnog odgovora (Th2-low). Nekoliko je načina kojima gubitak tjelesne mase pozitivno utječe na kontrolu astme: poboljšanjem mehanike prsnog koša, ublažavanjem gastroezofagealnog refluksa te sniženjem intenziteta upale.

KLJUČNE RIJEČI: KOPB, astma, pretili bolesnici, komorbiditeti, zaduha, paradoks pretilosti, održanje mišićne mase

SUMMARY ____ The concurrent increase in global prevalence of obesity, COPD and asthma has significant health and economic implications. Obesity is a metabolic disorder that can be associated with systemic inflammation in COPD and asthma. When compared with non-obese patients, obese COPD and asthma patients have more comorbidities, obese COPD patients have greater dyspnea, lower functional capacity and poorer quality of life. Obese asthma patients exacerbate more often, have poorer response to therapy and typical eosinophilic inflammation is less frequent. The “obesity paradox” in COPD refers to the longer survival of obese people which is dependent of total body mass as well as of fat proportion and distribution. It is preferable to provide strategies for body mass reduction with muscle mass preservation. In asthma, there are two different phenotypes associated with obesity: early-onset allergic asthma emerging in young age with the dominant Th2 inflammatory response (Th2-high) and complicated with obesity in later life, and late-onset non-allergic asthma that is more common in adult women as a complication of initially present obesity and characterized by low intensity Th2 inflammatory response (Th2-low). There are several ways in which weight loss positively affects asthma control: improving chest mechanics, reducing gastroesophageal reflux and reducing intensity of inflammation.

KEY WORDS: COPD, asthma, obese patients, comorbidity, dyspnea, obesity paradox, maintaining muscle mass



Pretilost i KOPB

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) definirana je trajnim respiratornim simptomima i opstrukcijom protoka zraka u dišnim putovima nastalim zbog poremećaja dišnih putova i/ili alveola, koje obično uzrokuje znatna izloženost štetnim česticama ili plinovima. KOPB je bolest s brzo rastućom prevalencijom i trenutačno se smatra trećim vodećim uzrokom smrti u svijetu (1). Istodobni porast globalne prevalencije pretilosti i KOPB-a, i pojedinačno i u kombinaciji, ima važne zdravstvene i ekonomske implikacije.

Tradicionalno smo među bolesnicima s KOPB-om razlikovali dva klinička fenotipa: kahektični *pink puffer* i pretili *blue bloater*. Zahvaljujući globalnoj epidemiji pretilosti, trenutačno je više bolesnika s KOPB-om koji imaju prekomjernu

tjelesnu masu nego onih kod kojih je ona smanjena (2). Rezultati studija o prevalenciji pretilosti u oboljelih od KOPB-a raznoliki su i procjene se kreću od 6 do 54% (3). U većini je istraživanja pretilost češća u bolesnika s KOPB-om nego u općoj populaciji, s najvišom prevalencijom među bolesnicima s blažim oblicima bolesti (stadiji 1 i 2 prema GOLD-u (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)). Dok je u Nizozemskoj učestalost pretilosti u KOPB-u iznosila 18% prema 12% u općoj populaciji (4), dotle je u SAD-u pretilih bolesnika s KOPB-om bilo još i više: 54% u odnosu prema 20 – 24% u općoj populaciji (5). Liu i sur. (6) utvrdili su na 11.868 odraslih ispitanika da osobe s krajnjim vrijednostima BMI-ja (pothranjene, pretile i morbidno pretile) češće imaju KOPB (13,1%, 8,5% odnosno 15,4%) nego normalno uhranjene osobe (6,7%). Suprotno tomu u istraživanju BOLD

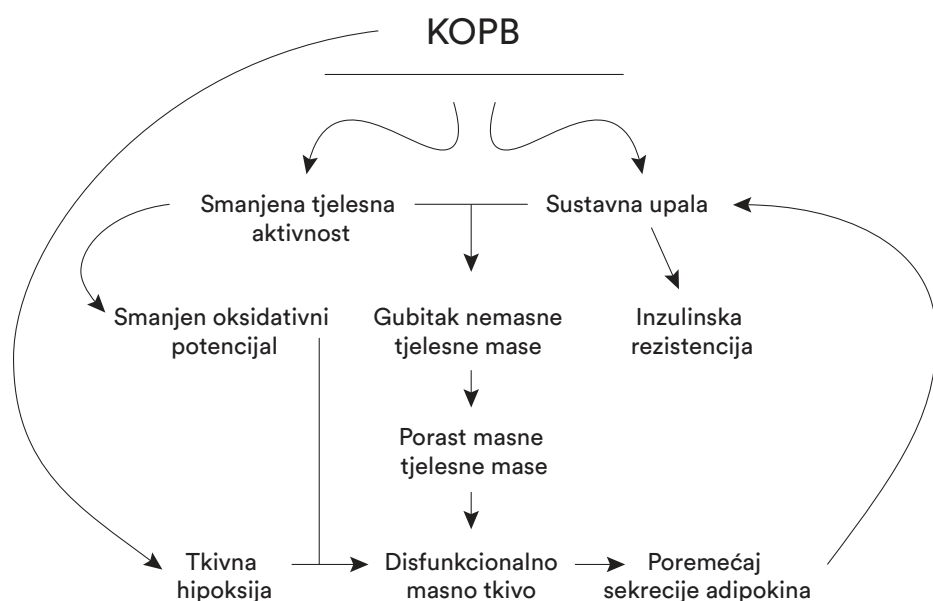
(*Burden of obstructive lung disease*) na 18.606 ispitanika iz 23 zemlje ispitivan je omjer između BMI-ja i kronične opstrukcije protoka zraka u dišnim putovima i utvrđena manja učestalost pretilosti u ispitanika s bronhoopstrukcijom (3). Veliko francusko istraživanje na 121.965 ispitanika pokazalo je neovisnu povezanost poremećaja plućne funkcije i metaboličkog sindroma nakon korekcije za dob, spol, pušački status, indeks tjelesne mase (*body mass index* – BMI), fizičku aktivnost i anamnezu kardiovaskularnih bolesti (7). Pri tome je abdominalna pretilost bila najsnažniji prediktor poremećaja plućne funkcije.

Patofiziološku podlogu KOPB-a čini poremećeni upalni odgovor u plućima na udahnute štetne tvari, ponajprije cigaretni dim. Međutim, bitno obilježje KOPB-a jest i sustavna upala koja se smatra ključnim mehanizmom odgovornim za sustavne manifestacije bolesti i povećanu učestalost komorbiditeta: kardiovaskularnih bolesti, kaheksije, mišićne disfunkcije, osteoporoze, anemije i depresije, ali i pretilosti (8). Pretili bolesnici s KOPB-om imaju više komorbiditeta od bolesnika koji su normalno uhranjeni, što vrijedi i za bolesnike s nedijagnosticiranim, neliječnim, blagim KOPB-om (9). Pri tome su najčešći komorbiditeti hipertenzija, hiperlipidemija, gastroezofagealni refluks i metabolički sindrom. Povišenom riziku od kardiovaskularnih bolesti, koje su vodeći uzrok smrti u oboljelih od KOPB-a (10), pridonosi i metabolički sindrom čija je ključna komponenta upravo pretilost. U nedavno objavljenome sustavnom preglednom radu (11), u kojem je analizirano 19 istraživanja na 4208 bolesnika, utvrđena je prevalencija metaboličkog sindroma u oboljelih od KOPB-a od 32%, što je znatno više nego 30% u kontrolnih ispitanika. Pri tome su abdominalna pretilost i hiperglikemija najčešće sastavnice metaboličkog sindroma prisutne u

bolesnika s KOPB-om. Bolesnici s KOPB-om i metaboličkim sindromom imali su viši BMI, ali i veći forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV₁) u usporedbi s bolesnicima bez metaboličkog sindroma.

U bolesnika s KOPB-om koji imaju trajno prisutne biljege sustavne upale BMI je znatno viši (29,4 prema 25,6) (12). Dva glavna izvora upalnih medijatora u KOPB-u jesu pluća i periferni organi, među kojima masno tkivo ima važnu ulogu (13). Pojačano otpuštanje proinflammatoryh citokina iz masnog tkiva posljedica je ne samo lokalne hipoksije povezan s pretilošću (povećana udaljenost velikih adipocita od krvnih žila i smanjen lokalni protok krvi) nego i sustavne hipoksije uzrokovane poremećenom plućnom funkcijom. Razina upalnih medijatora TNF- α , IL-6 i leptina povišena je, a adiponektina snižena u pretilih bolesnika s KOPB-om (14). I akutna pogoršanja KOPB-a povezana su s povišenom razinom serumskog leptina te povećanim omjerom leptina i adiponektina, što je u korelaciji sa serumskim IL-6 i TNF- α .

Pretili bolesnici s KOPB-om imaju izraženiju zaduhu, manji funkcionalni kapacitet i lošiju kvalitetu života od bolesnika normalne uhranjenosti (15). Povezanost respiratornih simptoma i pokazatelja kvalitete života s pretilošću perzistira i nakon prilagodbe za prisutne komorbiditete. Utjecaj je pretilosti na respiratornu mehaniku kompleksan. Smanjena pokretljivost dijafragme s posljedično smanjenom popustljivosti torakalne stijenke dovodi do ekstraparenhinskoga restriktivnog poremećaja ventilacije (16). Istodobno, zbog nastanka mikroatelektaza obostrano u bazalnim dijelovima pluća pojačana je sila elastičnog povrata pluća (*elastic recoil*) te povećan otpor u dišnim putovima koji pridonosi ekspiratornoj opstrukciji protoka zraka u KOPB-u. Sve zajedno



SLIKA 1. Pretpostavljena veza između KOPB-a, tjelesnog sastava, disfunkcije masnog tkiva, sistemske upale i inzulinske rezistencije

Prilagođeno prema referenciji 2.

dovodi do povećanog rada disanja i veće potrošnje kisika. Nastanak mikroatektaza kompromitira odnos ventilacije i perfuzije i posljedično pogoduje nastanku hipoksemije. U blagoj do umjerenoj pretilosti smanjeni su funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC) i ekspiracijski rezervni volumen (ERV), što uz blago smanjen ukupni plućni kapacitet (TLC) dovodi do porasta inspiracijskog kapaciteta (IC). Zbog povećanog IC-a tolerancija napora je bolja, jer učinak dinamičke hiperinflacije na nastanak zaduhe nastaje poslije. Ograničenje funkcionalnog kapaciteta posredovano je, međutim, i drugim čimbenicima: povećanim metaboličkim potrebama te poremećajima lokomotornog i kardiovaskularnog sustava. U težim oblicima pretilosti, kada ERV dosegne svoj minimum, a TLC je smanjen i do 20%, IC i FVC su smanjeni čemu u KOPB-u pridonosi i hiperinflacija s porastom rezidualnog volumena (RV) uzrokovanim bronhalnom opstrukcijom (17). Posljedica je znatno manja vjerojatnost ispravne dijagnoze bronhalne opstrukcije koja je definirana omjerom $FEV_1/FVC < 0,7$ u pretilih bolesnika s KOPB-om (18). Smanjeni funkcionalni kapacitet pogoduje smanjenoj fizičkoj aktivnosti i daljnjem povećanju tjelesne mase (slika 1.) (19).

Takozvani „paradoks pretilosti“ uočen je u nekoliko kliničkih entiteta, između ostalog i u KOPB-u, a odnosi se na dulje preživljenje pretilih osoba (20). Nedavna metaanaliza pokazala je sniženi rizik od smrti pretilih bolesnika s KOPB-om u odnosu prema onima normalne uhranjenosti (21). Upravo je ova pojava istraživana u prospektivnoj kohortnoj studiji (22) koja je trajala 6 godina i obuhvatila 190 bolesnika sa stabilnim KOPB-om koji su podijeljeni u dvije skupine: s BMI-jem < 25 i BMI-jem ≥ 25 . U univarijantnoj analizi preživljenje je bilo bolje u skupini pretilih, doduše bez statističke značajnosti. Pretili bolesnici imali su bolju plućnu funkciju i veći vršni rad od bolesnika normalne tjelesne težine. Međutim, kad je nađena prilagodba za P_aCO_2 , poprečnu površinu mišića natkoljenice i vršni rad, utvrđeno je da bolesnici s nižim BMI-jem imaju bolje preživljenje. Moguće je da na rezultate istraživanja koja upućuju na prednost višeg BMI-ja utječe, kao zbunjivi čimbenik, upravo mišićna masa koja se smatra boljim prediktorom preživljenja u KOPB-u (23).

Sigurno je da utjecaj pretilosti na smrtnost u KOPB-u ovisi ne samo o ukupnoj tjelesnoj masi nego i o udjelu i distribuciji masti u toj masi. Bolesnici s KOPB-om koji su preboljeli infarkt miokarda imaju više visceralnoga masnog tkiva i ta je veza važna i nakon prilagodbe za ostale kardiovaskularne rizične čimbenike (24). Smatra se da epikardijalno masno tkivo, kao sastavni dio visceralne masti, ima važnu ulogu u nastanku ateroskleroze. Bolesnici s KOPB-om i metaboličkim sindromom imaju više epikardijalnoga masnog tkiva, mjereno transtorakalnom ehokardiografijom, nego bolesnici bez metaboličkog sindroma (25).

Dokazi o utjecaju pretilosti na ostale važne kliničke ish-

de, prije svega plućnu funkciju i učestalost egzacerbacija, oskudni su. Celli i suradnici pokazali su da blaga do umjerena pretilost ima protektivan učinak na plućnu funkciju u KOPB-u (26). Druga su istraživanja utvrdila povišen rizik od teških akutnih egzacerbacija KOPB-a u pretilih bolesnika.

S obzirom na navedeno, postavlja se pitanje utjecaja redukcije tjelesne težine na kliničke ishode i mišićnu masu. U istraživanju Vanesse McDonald i suradnika (27) na 28 bolesnika s KOPB-om i BMI-jem > 30 utvrđeno je da su tri mjeseca redukcijske dijeta i tjelovježbe uz održan unos proteina doveli do pada BMI-ja za 2,4, dok je mišićna masa bila održana. Uz to je utvrđeno i znatno poboljšanje rezultata u upitniku o kvaliteti života SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) od $9,6 \pm 12,7$ jedinica, znatno sniženje indeksa BODE (BMI (B), stupanj bronhoopstrukcije (O), stupanj dispneje (D), funkcionalni kapacitet (E)) za $1,4 \pm 1,2$ jedinice i poboljšanje FVC-a sa $78,1 \pm 20,1\%$ na $84,2 \pm 18,6\%$. Povećanje udaljenosti prijeđene u 6-minutnom testu hoda (32 ± 44 m) usporedivo je s učinkom plućne rehabilitacije. Dakle, prednost treba dati strategijama gubitka tjelesne mase s održanjem nemasne tjelesne mase.

Učinak pretilosti na KOPB još je nedovoljno jasan. Potrebna su dodatna istraživanja koja će rasvijetliti ulogu visceralne masti u patofiziologiji KOPB-a, neovisno o ukupnoj tjelesnoj masi. Također treba dodatno istražiti utjecaj pretilosti na klinički važne ishode u KOPB-u: učestalost egzacerbacija, hospitalizacija i smrti. Uzevši u obzir „paradoks pretilosti“ u KOPB-u, važno je razumjeti točan učinak mršavljenja na kliničke ishode, upalu i mišićnu masu, odnosno ima li liječenje pretilosti dugoročan pozitivan učinak na bolesnike s KOPB-om. Trenutačno se pretili bolesnici s KOPB-om potiču na smanjivanje tjelesne mase, što može imati nepovoljne posljedice s obzirom na istodobni gubitak mišićne mase. Spoznaja o KOPB-u kao sustavnoj bolesti nameće potrebu za pronalaskom terapijskih opcija temeljenih na individualiziranoj i multidimenzionaloj procjeni svakog bolesnika (28).

Pretilost i astma

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova obilježena rekurentnim epizodama zaduhe, kašlja, zviždanja (sviranja, piskanja) i pritiska u prsima. Ovi su simptomi posljedica varijabilne opstrukcije protoka zraka u dišnim putovima koja je često reverzibilna, bilo spontano ili na primjenu terapije, a izazvana je specifičnim alergenima ili nespecifičnim okidačima (29). Dominantan patofiziološki mehanizam jest bronhalna hiperreaktivnost (BHR), tj. reverzibilna kontrakcija glatke muskulature bronha kao odgovor na upalu nastalu nakon izloženosti okidačima poput alergena ili iritansa. Upala također ima središnju ulogu u nastanku akutnih egzacerbacija koje su temeljno obilježje bolesti.

Prevalencija astme iznosi 1 – 18% u različitim dijelovima svijeta i u stalnom je porastu. Posljednjih desetljeća broj je obo-

ljelih rastao i do 50% svakih 10 godina, no čini se da je porast dosegnuo plato, barem u zemljama s najvišom prevalencijom (29). Porast prevalencije astme bilježi se u svim dobnim skupinama, a ne samo u dječjoj i mlađoj životnoj dobi kad se bolest najčešće dijagnosticira. Veza između pretilosti i astme toliko je jasna da se pretili bolesnici s astmom smatraju posebnim fenotipom. Mehanizmi koji povezuju astmu i pretilost nisu dovoljno poznati, a uključuju genetske promjene, životni stil (prehrana i tjelesna aktivnost), ali i izloženost određenim mikroorganizmima u ranoj životnoj dobi.

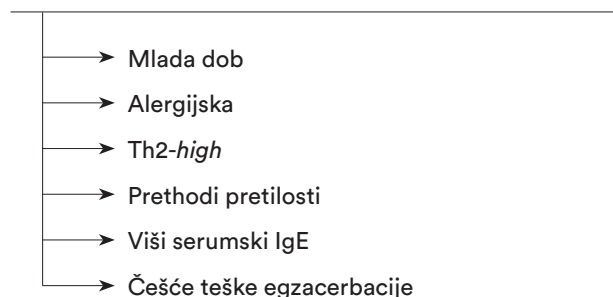
Nizom je istraživanja utvrđen povišen rizik od astme i pridruženih simptoma u pretile djece i odraslih (30, 31). Velike epidemiološke studije (NHANES I, II i III) utvrdile su porast prevalencije pretilosti u bolesnika s astmom pri čemu pretilost direktno korelira s težinom astme (32). Astma je u pretilih bolesnika obilježena težim simptomima, slabijom kontrolom bolesti i češćim egzacerbacijama, češćom odsutnošću tipične eozinofilne upale, slabijim odgovorom na lijekove za kontrolu bolesti i češćim razvojem rezistencije na kortikosteroidnu terapiju (33, 34).

Trenutačno razlikujemo dva fenotipa astme povezana s pretilošću: alergijsku astmu ranog nastupa i nealergijsku astmu kasnog nastupa (34, 35). Alergijska astma ranog nastupa javlja se u mlađoj životnoj dobi, temeljena je na atopiji i alergijskoj dijatezi s dominantnim Th2-upalnim odgovorom (Th2-*high*) i komplicira se pretilošću u kasnijoj životnoj dobi. U tom fenotipu izraženiji su BHR i bilježi alergijske upale, osobito serumski IgE, u odnosu prema bolesnicima s ranim nastupom astme normalne tjelesne mase. U ovih je bolesnika astma težega kliničkog tijeka s višim rizikom od hospitalizacija zbog teških egzacerbacija. Moguće je da u ovom fenotipu eozinofilna upala u stijenkama bronha nastaje i aktivacijom prirodnog imunogenog odgovora, odnosno prirodnih limfoidnih stanica tipa 2 (*type 2 innate lymphoid cell* – ILC-2) koje aktiviraju nespecifično podražene respiratorne epitelne stanice s pomoću IL-25 (36).

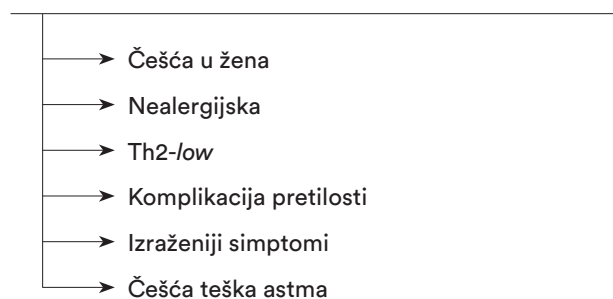
Nealergijska astma kasnog nastupa češća je u žena i odnosi se na one bolesnike u kojih se astma javlja u odrasloj dobi kao komplikacija inicijalno prisutne pretilosti. Ovaj je fenotip slabije patofiziološki razjašnjen, a obilježen je niskim intenzitetom Th2-upalnog odgovora (Th2-*low*), ali izraženijim BHR-om koji se popravlja gubitkom tjelesne mase. U ovih je bolesnika veća učestalost teške astme, plućna je funkcija slabija, a astma nastupa u kasnijoj dobi u odnosu prema bolesnicima s kasnim nastupom astme koji su normalne tjelesne mase. Ovi bolesnici imaju izraženije simptome usprkos intenzivnijoj i kompleksnijoj terapiji. Neki autori zagovaraju postojanje posebnog fenotipa nealergijske astme kasnog nastupa koji se javlja gotovo jedino u žena, a obilježen je dominacijom neutrofila i povišenom razinom IL-17 u sputumu (slika 2.) (36).

SLIKA 2. Fenotipovi astme u pretilih

ASTMA RANOG NASTUPA



ASTMA KASNOG NASTUPA



Na patofiziološkoj razini sustavna upala niskog intenziteta moguća je poveznica pretilosti i astme. Poznata je metabolička aktivnost masnog tkiva koje je odgovorno za sustavnu upalu niskog intenziteta povezanu s pretilošću. Masno tkivo luči niz citokina među kojima se adiponektin i leptin smatraju ključnim molekulama koje povezuju astmu i pretilost (37). U pretilih bolesnika s astmom kasnog nastupa utvrđena je povišena razina biljega sustavne upale i pojačana infiltracija visceralnoga masnog tkiva makrofagima u odnosu prema bolesnicima s astmom koji nisu pretili. U djece i adolescenata s atopijskom astmom pretilost je povezana s višom serumskom razinom leptina, TNF- α i IL-6 u odnosu prema bolesnicima s astmom normalne tjelesne mase (38). Leptin potiče ekspresiju TNF- α i IL-6 koji su povezani s Th1-upalnim odgovorom i neutrofilnim tipom upale. Utvrđeno je i postojanje leptinskih receptora u parasimpatičkome živčanom sustavu s pomoću kojih leptin sudjeluje u regulaciji kontraktilnosti bronhalnih glatkih mišićnih stanica. Uloga je adiponektina prijeporna: moguće je da supresijom Th1-upalnog procesa favorizira Th2-diferencijaciju i pogoduje potencijalno težem alergijskom odgovoru (39). Još jedan proupalni adipokin povezuje se s astmom u pretilih: radi se o rezistinu. Omjer rezistina i adiponektina snižava se redukcijom masne tjelesne mase (40).

Još je aktualna i higijenska hipoteza prema kojoj izloženost

određenim mikroorganizmima u ranoj životnoj dobi povoljno djeluje na razvoj imunskog sustava i štiti od nastanka alergijskih i autoimunskih bolesti. Smanjena izloženost mikroorganizmima dovodi do poremećaja intestinalne mikroflore koja se povezuje i s astmom i s pretilošću (41).

Prehrana pretilih svojim sastavom također potencira sustavnu upalu, ali i upalu u dišnim putovima: dijeta pretilih obično sadržava velik udio masti, a smanjen udio voća i povrća kao važnih izvora antioksidansa (42, 43). Prehrana s velikim udjelom masti povećava udio neutrofila u sputumu i izražaj TLR-4 (*Toll-like receptor 4*), a smanjuje učinkovitost bronhodilatatora.

Mehanički utjecaj pretilosti na plućnu funkciju u astmi znatno se preklapa s onim u KOPB-u. Pretilost uzrokuje restriktivni poremećaj ventilacije s posljedičnim disanjem na manjim plućnim volumenima. Niži FVC u pretilih snižava vrijednost FEV_1/FVC u dijagnostici astme. U astmi kasnog nastupa ograničena je i vrijednost frakcije izdahnutog dušičnog oksida (FeNO) u dijagnostici i praćenju aktivnosti astme: viši BMI povezan je s nižim FeNO možda zbog neravnoteže između L-arginina (supstrat sintaze dušičnog oksida) i njegova endogenog inhibitora asimetričnog dimetil-arginina (ADMA) (44). To pridonosi bronhokonstrikciji povećanom interakcijom aktina i miozina u glatkim mišićnim stanicama bronha (*cross-linking*).

Pretilost je udružena s brojnim komorbiditetima koji negativno utječu na nastanak, kontrolu i liječenje astme (45), a time i kvalitetu života bolesnika s astmom. Možda je pogoršanje zaduhe pogrešno pripisati astmi i neopravdano povisiti intenzitet terapije astme bez očekivanoga kliničkog učinka. Hiperkolesterolemija, česta u pretilosti, promovira Th2-upalni odgovor i tako pojačava patofiziološki proces koji je u podlozi astme (46). Jedan od važnijih komorbiditeta koji povezuje pretilost i astmu jest gastroezofagealna reflukсна bolest (GERB): zbog liječenja β_2 -agonistima koji relaksiraju gastroezofagealni sfinkter astma pridonosi nastanku GERB-a, dok aspiracija regurgitirane želučane kiseline iz ždrijela, osobito noću, iritira sluznicu bronha, pogoršava bronhokonstrikciju i rizični je faktor za nastanak egzacerbacije astme. Sindrom apneje u snu također prati pretilost i pogoršava simptome astme. U posljednje vrijeme posebna se pozornost pridaje pronalaženju veze između šećerne bolesti i astme, jer je utvrđeno da djeca s astmom imaju veću inzulinsku rezistenciju (47). Liječenje teške astme oralnim

kortikosteroidima pogoršava šećernu bolest. S druge strane, liječenje ishemijske bolesti srca acetilsalicilatnom kiselinom ili hipertenzije β -blokatorima može pogoršati kontrolu astme.

Prisutnost pretilosti ima znatne implikacije na liječenje astme. Pretilost je povezana sa slabijim učinkom β_2 -agonista, što se dijelom pripisuje učinku dijete s velikim udjelom masti bogate stearinskom i palmitinskom kiselinom (42). U pretilih bolesnika s astmom oslabljen je odgovor na inhalacijske kortikosteroide, između ostalog i pojačanim izražajem TNF- α (48). I omalizumab, monoklonsko protutijelo na IgE, rjeđe je učinkovit u pretilih bolesnika s teškom astmom u odnosu prema bolesnicima koji nisu pretili (promjena zbroja ACS (*asthma control score*) > 0,5 u 41% pretilih bolesnika s astmom prema 66% u astmatičara koji nisu pretili) (49).

U pretilih bolesnika s astmom liječenje astme trebalo bi uključiti i liječenje pretilosti. Malo je randomiziranih istraživanja o učinku restriktivne dijete na astmu u pretilih. U jednom od istraživanja 14 je tjedana restriktivne dijete dovelo do prosječnoga gubitka tjelesne mase od 14,5%, što je bilo praćeno povećanjem FEV_1 i FVC-a, sa znatnim sniženjem intenziteta zaduhe i smanjenjem uporabe simptomatskog lijeka (50). U istraživanju Hayley Scott i sur. smanjenje tjelesne mase za 5 do 10% samo djetom ili kombinacijom dijete i tjelovježbe, poboljšalo je kvalitetu života u 83% pretilih ispitanika s astmom, a kontrolu astme poboljšalo u 58% ispitanika. Uz to je tjelovježba smanjila eozinofile u sputumu za 50% (51). U jednom od istraživanja u pretilih bolesnika s astmom, nakon kirurške redukcije volumena želuca i gubitka tjelesne mase, u više od 80% bolesnika došlo je do znatnog poboljšanja kontrole bolesti, BHR-a i testova plućne funkcije (52). Nekoliko je načina kojima gubitak tjelesne mase pozitivno utječe na kontrolu astme, među ostalim i poboljšanje mehanike prsnog koša, ublažavanje GERB-a, ali i povećanje tjelesne aktivnosti te snižavanje intenziteta upale. Povećana tjelesna aktivnost smanjuje sustavnu upalu, što također dovodi do bolje kontrole astme.

Možemo zaključiti da je pretilost važan rizični čimbenik za nastanak astme, povezan s težim kliničkim tijekom bolesti. Pretilost utječe na klinički ishod astme i nalaže liječenje u sklopu sveobuhvatnog zbrinjavanja bolesnika s astmom. Poznavanje prirode pojedinih fenotipova astme povezane s pretilošću omogućit će bolje liječenje ove rastuće populacije bolesnika.

LITERATURA

- World Health Organisation. The top 10 causes of death. Dostupno na: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en. Datum pristupa: 1. 12. 2017.
- Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax* 2008;63(12):1110–7. DOI: 10.1136/thx.2007.086827.
- Vanfleteren LE, Lamprecht B, Studnicka M i sur. Body mass index and chronic airflow limitation in a worldwide population-based study. *Chron Respir Dis* 2016;13:90–101. DOI: 10.1177/1479972315626012.
- Schokker DF, Visscher TL, Nooyens AC, van Baak MA, Seidell JC. Prevalence of overweight and obesity in the Netherlands. *Obes Rev* 2007;8:101–8. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2006.00273.x.
- Eisner MD, Blanc PD, Sidney S i sur. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir Res* 2007;8:7. DOI: 10.1186/1465-9921-8-7.
- Liu Y, Pleasants RA, Croft JB i sur. Body mass index, respiratory conditions, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015;109:851–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.006.
- Leone N, Courbon D, Thomas F i sur. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:509–16. DOI: 10.1164/rccm.200807-1195OC.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165–85. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
- Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology* 2015;20:1160–71. DOI: 10.1111/resp.12642.
- Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631–9. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
- Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B i sur. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD* 2016;13:399–406. DOI: 10.3109/15412555.2016.1140732.
- Agustí A, Edwards LD, Rennard SI i sur.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7:e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
- Rutten EP, Breyer MK, Spruit MA i sur. Abdominal fat mass contributes to the systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2010;29:756–60. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.04.007.
- Poulain M, Doucet M, Major GC i sur. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ* 2006;174:1293–9. DOI: 10.1503/cmaj.051299.
- Divo MJ, Cabrera C, Casanova C i sur. Comorbidity distribution, clinical expression and survival in COPD patients with different body mass index. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2014;1:229–38. DOI: 10.15326/jcopdf.1.2.2014.0117.
- O'Donnell DE, Ciavaglia CE, Neder JA. When obesity and chronic obstructive pulmonary disease collide. Physiological and clinical consequences. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:635–44. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201312-438FR.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V i sur. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–68. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
- Çolak Y, Marott JL, Vestbo J, Lange P. Overweight and obesity may lead to under-diagnosis of airflow limitation: findings from the Copenhagen City Heart Study. *COPD* 2015;12:5–13. DOI: 10.3109/15412555.2014.933955.
- ten Hacken NH. Physical inactivity and obesity: relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:663–7. DOI: 10.1513/pats.200907-070DP.
- Vestbo J, Prescott E, Almdal T i sur. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:79–83. DOI: 10.1164/rccm.200506-969OC.
- Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e43892. DOI: 10.1371/journal.pone.0043892.
- Galesanu RG, Bernard S, Marquis K i sur. Obesity in chronic obstructive pulmonary disease: is fatter really better? *Can Respir J* 2014;21:297–301.
- Marquis K, Maltais F, Duguay V i sur. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:226–32; discussion 233–4.
- Diaz AA, Young TP, Kurugol S i sur.; COPD Gene Investigators. Abdominal visceral adipose tissue is associated with myocardial infarction in patients with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2015;2:8–16.
- Demir M, Acet H, Kaya H i sur. Relationship between metabolic syndrome and epicardial fat tissue thickness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anatol J Cardiol* 2016;16:405–411. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6566.
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA i sur. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):332–8.
- McDonald VM, Gibson PG, Scott HA i sur. Should we treat obesity in COPD? The effects of diet and resistance exercise training. *Respirology* 2016;21:875–82. DOI: 10.1111/resp.12746.
- McDonald VM, Higgins I, Wood LG, Gibson PG. Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense? *Thorax* 2013;68:691–4. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202646.

29. Global Initiative for Asthma (GINA). The global strategy for asthma management and prevention (2017). Dostupno na: <http://www.ginasthma.org>. Datum pristupa: 1. 1. 2018.
30. Ali Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respir Med* 2013;107:1287–300. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.019.
31. 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. DOI: 10.1164/rccm.200611-1717OC.
32. Ford ES, Mannino DM. Time trends in obesity among adults with asthma in the United States: findings from three national surveys. *J Asthma* 2005;42:91–5.
33. Pradeepan S, Garrison G, Dixon AE. Obesity in asthma: approaches to treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:434–42. DOI: 10.1007/s11882-013-0354-z.
34. Sutherland ER, Goleva E, King TS i sur.; Asthma Clinical Research Network. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One* 2012;7(5):e36631. DOI: 10.1371/journal.pone.0036631.
35. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW i sur. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1486–93. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.
36. Marijse GS, Seys SF, Schelpe AS i sur. Obese individuals with asthma preferentially have a high IL-5/IL-17A/IL-25 sputum inflammatory pattern. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1284–5. DOI: 10.1164/rccm.201311-2011LE.
37. Sideleva O, Suratt BT, Black KE i sur. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:598–605. DOI: 10.1164/rccm.201203-0573OC.
38. Newson RB, Jones M, Forsberg B i sur. The association of asthma, nasal allergies, and positive skin prick tests with obesity, leptin, and adiponectin. *Clin Exp Allergy* 2014;44:250–60. DOI: 10.1111/cea.12221.
39. de Lima Azambuja R, da Costa Santos Azambuja LS, Costa C, Rufino R. Adiponectin in asthma and obesity: protective agent or risk factor for more severe disease? *Lung* 2015;193:749–55. DOI: 10.1007/s00408-015-9793-8.
40. Ballantyne D, Scott H, MacDonald-Wicks L, Gibson PG, Wood LG. Resistin is a predictor of asthma risk and resistin: adiponectin ratio is a negative predictor of lung function in asthma. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1056–65. DOI: 10.1111/cea.12742.
41. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911–20. DOI: 10.1056/NEJMra020100.
42. Wood LG, Garg ML, Gibson PG. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1133–40. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.036.
43. Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;96:534–43. DOI: 10.3945/ajcn.111.032623.
44. Holguin F, Comhair SA, Hazen SL i sur. An association between L-arginine/asymmetric dimethyl arginine balance, obesity, and the age of asthma onset phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:153–9. DOI: 10.1164/rccm.201207-1270OC.
45. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology* 2017;22:651–61. DOI: 10.1111/resp.13026.
46. Yeh YF, Huang SL. Dietary cholesterol enhances pulmonary eosinophilic inflammation in a murine model of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:329–34. DOI: 10.1159/000053834.
47. Al-Shawwa BA, Al-Huniti NH, DeMattia L, Gershman W. Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *J Asthma* 2007;44:469–73. DOI: 10.1080/02770900701423597.
48. Camargo CA Jr, Boulet LP, Sutherland ER i sur. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast. *J Asthma* 2010;47:76–82. DOI: 10.3109/02770900903338494.
49. Gibson PG, Reddel H, McDonald VM i sur. Effectiveness and response predictors of omalizumab in a severe allergic asthma population with a high prevalence of comorbidities: the Australian Xolair Registry. *Intern Med J* 2016;46:1054–62. DOI: 10.1111/imj.13166.
50. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J i sur. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827–32. Erratum in: *BMJ* 2000;320:984.
51. Scott HA, Gibson PG, Garg ML i sur. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36–49. DOI: 10.1111/cea.12004.
52. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med* 2012;106:651–60. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.12.012.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Suzana Mladinov, dr. med.
Klinika za plućne bolesti,
Klinički bolnički centar Split
Spinčićeva 1, 21000 Split
e-mail: suzana.mladinov@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

17. 1. 2018./January 17, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

15. 2. 2018./February 15, 2018

