

## Atualização

# Entendendo os mecanismos relacionados a obesidade e asma.

Understanding the mechanisms related to obesity and asthma.

*Simone A Saraiva<sup>1</sup>, Débora G Xisto<sup>2</sup>, Cristina M Dias<sup>3</sup>,  
Jose Roberto Lapa e Silva<sup>4</sup>, Patricia RM Rocco<sup>5</sup>.*

## RESUMO

Asma e obesidade são condições que representam problemas de saúde pública, sendo a obesidade fator de risco para a asma. Diversos estudos têm evidenciado que a obesidade aumenta a prevalência e a incidência da asma, sendo que a perda de peso melhora a evolução do indivíduo com asma. Vários são os mecanismos propostos para explicar a relação entre obesidade e asma, dentre eles: a) etiologias comuns (condições intra-uterinas e genéticas), b) existência de co-morbidades: refluxo gastro-esofágico, distúrbios respiratórios, diabetes tipo II e hipertensão, c) efeitos da obesidade na mecânica pulmonar, reduzindo a capacidade residual funcional, e d) modificações nas adipocinas (fator de necrose tumoral- $\alpha$ , interleucina-6, leptina, e adiponectina), influenciando a função da via aérea. O conhecimento dos diversos mecanismos envolvidos na relação entre asma e obesidade tornará possível uma melhor abordagem terapêutica.

**Descritores:** resistência de vias aéreas, leptina, adipocinas, citocinas.

## ABSTRACT

Asthma and obesity represent problems of public health, and obesity is a risk factor for asthma. Many studies have shown that obesity increases the prevalence and incidence of asthma, while weight loss in the obese improves asthma outcomes. There are several mechanisms proposed to explain the relationship between obesity and asthma: a) common etiologies (in utero conditions and genetics), b) co-morbidities (gastroesophageal reflux, sleep disorder breathing, type II diabetes, and hypertension), c) effects of the obesity on lung mechanics reducing the functional residual capacity, and d) changes in adipokines (tumoral necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, leptin, and adiponectin) changing airway function. The study of the mechanisms related to the relationship between obesity and asthma is clinically relevant and may be useful to develop novel therapeutic strategies.

**Keywords:** airway resistance, leptin, adipokines, cytokines.

1. Estagiária do Laboratório de Investigação Pulmonar - Instituto de Biofísica Carlos Chaga Filho, UFRJ.

2. Doutoranda do Laboratório de Investigação Pulmonar - Instituto de Biofísica Carlos Chaga Filho, UFRJ.

3. Pós-doutoranda do Laboratório de Investigação Pulmonar - Instituto de Biofísica Carlos Chaga Filho, UFRJ.

4. Professor Titular. Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina, UFRJ

5. Professora Associada. Chefe do Laboratório de Investigação Pulmonar - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ.

Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência – Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-FAPERJ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Instituto do Milênio (INOFAR).

**Endereço para correspondência:** Patricia Rieken Macêdo Rocco, MD, PhD. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Edifício do Centro de Ciências da Saúde, Bloco G-014, Av. Carlos Chagas Filho, s/n, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP: 21941-902. Tel: (+5521) 2562-6530 Fax: (+5521) 2280-8193 e-mail: prmrocco@biof.ufrj.br

Recebido em 01/04/2007 e aceito em 27/04/2007, após revisão.

## INTRODUÇÃO

Asma e obesidade são condições que representam problemas de saúde pública, sendo a obesidade fator de risco para a asma.<sup>1</sup> A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas e limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento.<sup>2</sup> A obesidade é definida como um acúmulo excessivo de tecido adiposo, que decorre de um aporte calórico excessivo e crônico de substratos presentes nos alimentos e bebidas, tais como proteínas, hidratos de carbono, lipídeos e álcool, em relação ao gasto energético, que é regulado pelo metabolismo basal, efeito termogênico e atividade física. Hábitos alimentares e de estilo de vida, fatores sociológicos e alterações metabólicas e neuroendócrinas, assim como os componentes hereditários, contribuem para a obesidade.<sup>3</sup>

A inflamação brônquica constitui a principal característica da asma, sendo resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas.<sup>4</sup> A inflamação da via aérea acarreta limitação ao fluxo aéreo, seja através de broncoconstricção, edema de via aérea, formação crônica de muco ou remodelamento brônquico.<sup>5</sup> A resposta inflamatória na asma tem características especiais e inclui infiltração eosinofílica, degranulação de mastócitos, lesão epitelial e intersticial das paredes das vias aéreas e ativação de linfócitos Th2, que produzem citocinas, como as interleucinas (IL)-4, IL-5, IL-13 e outras, responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório.<sup>6</sup> Já a obesidade, por si só, está associada com inflamação sistêmica, incluindo elevação de leucócitos no sangue periférico, o que causa um aumento nos níveis de proteína C-reativa plasmática, citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  e IL-6 e moléculas de adesão.<sup>7,8</sup>

Tanto a asma como a obesidade são determinadas por alterações genéticas e influências ambientais. Atualmente, diversos estudos têm evidenciado uma importante correlação entre essas duas condições e a obesidade, demonstrando que a diminuição da capacidade residual funcional (CRF) nos obesos e as modificações nos fatores endócrinos, tais como alterações hormonais e de citocinas, contribuem para agravar o padrão da asma.<sup>9</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

A asma é considerada um importante problema de saúde pública, de acordo com dados do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*.<sup>10</sup> Um estudo recente mostrou que 24% das crianças em idade escolar e 19% dos adolescentes brasileiros apresentam asma.<sup>11</sup> A prevalência mundial da asma cresceu consideravelmente nas últimas décadas, entretanto estudos têm demonstrado estabilização dos indicadores.<sup>12</sup> Atualmente, cerca de 10% das pessoas têm asma,<sup>13</sup> sendo sua prevalência maior em crianças e

adolescentes.<sup>14</sup> Adicionalmente, a obesidade também é um importante problema de saúde pública, e sua incidência vem aumentando mundialmente.<sup>15</sup> Dados divulgados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia apontam que 80% da população brasileira é considerada sedentária, sendo 32% dos adultos obesos.<sup>16</sup> De acordo com a Pesquisa de Orçamentos Familiares, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 38,8 milhões de pessoas com 20 anos de idade ou mais estão acima do peso, o que significa 40,6% da população total do país, e, dentro deste grupo, 10,5 milhões são consideradas obesas.<sup>17</sup>

A obesidade está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças como diabetes tipo II, doenças coronarianas, hipertensão arterial e apnéia do sono.<sup>18</sup> Nos últimos anos, diversos estudos epidemiológicos mostraram que a prevalência da asma em obesos e indivíduos com sobrepeso tem aumentado, tanto em crianças quanto em adultos.<sup>19</sup>

O índice de massa corpórea (IMC – que é calculado dividindo-se o peso corporal em quilograma pela altura em metro ao quadrado) tem sido utilizado para verificar uma possível associação entre obesidade e sintomas da asma. Através de um questionário que englobava idade, sexo, raça, IMC, relatos de asma, tabagismo, hospitalização, atividade física, uso de broncodilatadores e presença de distúrbio ventilatório obstrutivo pela espirometria, observou-se aumento na prevalência dos sintomas da asma entre indivíduos obesos, mas não um incremento na prevalência dos distúrbios obstrutivos, sugerindo que a dispnéia e a restrição aos exercícios seriam os principais fatores determinantes dos sintomas.<sup>20</sup> Estudos em adolescentes<sup>21</sup> e adultos<sup>22</sup> demonstraram que o aumento do IMC pode estar relacionado com a exacerbação dos sintomas<sup>21</sup> e com os riscos de incidência de asma,<sup>22</sup> mas não com aumento na prevalência de asma grave.<sup>21</sup> Em um estudo longitudinal, onde foram avaliados 135.000 homens e mulheres, na Noruega, ficou evidenciado que pessoas obesas ou com sobrepeso apresentavam risco aumentado de asma.<sup>23</sup> Recentemente, Chinn e colaboradores constataram maior incidência de asma em pacientes obesos, quando comparados aos não obesos, sendo esta incidência maior em mulheres do que em homens.<sup>24</sup> Entretanto, estudo realizado em crianças apresentou resultado contrário, já que meninos apresentavam risco elevado para o desenvolvimento de asma.<sup>25</sup> Certamente, mais estudos são necessários para o melhor entendimento entre a relação sexo, obesidade e asma.

## RELAÇÃO PESO CORPÓREO E ASMA

A investigação acerca da possibilidade de programas intensivos de redução de peso contribuir para a melhora da gravidade da asma em mulheres obesas concluiu que, com a perda de peso, pode haver melhora da função pulmonar.<sup>26</sup>

Pacientes submetidos à cirurgia bariátrica para redução de peso mostraram diminuição da prevalência e da gravidade da asma, além de redução do uso de medicamentos e do tempo de hospitalização devido à doença.<sup>27</sup> Além disso, observou-se melhora nos sintomas da asma em indivíduos asmáticos e obesos submetidos à dieta para redução de peso,<sup>28</sup> provavelmente por reduzir o colapso de via aérea, estimular a atividade adrenal e diminuir os possíveis alérgenos contidos na dieta.<sup>29</sup>

Através de um estudo que levou em consideração peso corporal, história de asma na família, tabagismo, idade e sexo, ficou comprovado que a obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento de asma em adultos.<sup>29</sup> Jones e colaboradores constataram que os volumes pulmonares, em especial a capacidade residual funcional e o volume de reserva expiratório, diminuía consideravelmente à medida que o peso corporal aumentava.<sup>30</sup>

### MECANISMOS RELACIONADOS A OBESIDADE E ASMA

Estudos epidemiológicos têm mostrado que a obesidade aumenta a incidência de asma, entretanto os mecanismos envolvidos nesta relação precisam ser melhor elucidados.

Inicialmente, acreditava-se que não havia uma relação direta entre asma e obesidade, mas sim entre dieta e asma e exercício e asma.<sup>19</sup> Entretanto, vários estudos clínicos e experimentais, controlando-se os fatores exercício físico e dieta, comprovaram que havia relação entre asma e obesidade.<sup>31</sup>

Por exemplo, a obesidade aumenta o risco de refluxo gastro-esofágico e do distúrbio do sono que, por sua vez, pode provocar ou piorar a asma (Figura 1). No entanto, tem sido demonstrado que a relação entre obesidade e incidência da asma não se altera com o controle desses dois distúrbios.<sup>32</sup> Em estudo realizado em camundongos ob/ob, constatou-se que os distúrbios do sono presentes nesses animais regrediam após injeção de leptina, sugerindo que essa substância seria a responsável por tais sintomas. A hipertensão arterial e o diabetes tipo 2 são importantes co-morbidades que cursam com a obesidade, porém pouco se sabe acerca do impacto dessas condições na asma. As hipóteses formuladas para explicar a interação entre asma e obesidade também incluem a dificuldade para realização de atividade física em indivíduos asmáticos, e a utilização de medicamentos para o tratamento da asma grave que induzem ganho de peso.<sup>9,33</sup>

Em indivíduos obesos, o aumento da massa abdominal e da parede torácica acarreta redução da capacidade residual funcional (CRF),<sup>30</sup> levando à diminuição no comprimento do músculo liso da via aérea.<sup>34</sup> Além disso, a respiração espontânea produz potente efeito broncodilatador,<sup>34</sup> porém, os indivíduos obesos assumem um padrão respiratório com alta frequência e redução do volume corrente. Conseqüen-

temente, o mecanismo broncodilatador torna-se comprometido, predispondo esses indivíduos a aumento da responsividade das vias aéreas, em comparação aos indivíduos normais (Figura 1).<sup>34</sup> King e colaboradores demonstraram que o volume pulmonar e o calibre da via aérea estavam reduzidos nos indivíduos obesos, sendo que nos indivíduos com sobrepeso constatou-se apenas redução do calibre da via aérea. Entretanto, o aumento do peso corporal não estava associado com episódios recentes de dispnéia, hiperresponsividade da via aérea e ocorrência de asma.<sup>35</sup>

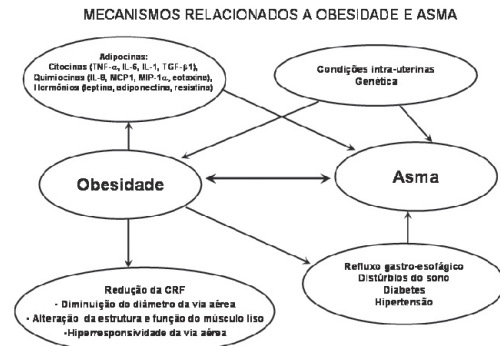


Figura 1. Mecanismos relacionados à asma e obesidade. TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa), IL (interleucina), TGF- $\beta$ 1 (fator transformador de crescimento  $\beta$ 1), MCP-1 (proteína 1 quimiotática de monócito), MIP1 $\alpha$  (proteína inflamatória de macrófago 1 $\alpha$ ), CRF (capacidade residual funcional).<sup>9,10,30,33,37</sup>

McLachlan e colaboradores correlacionaram a porcentagem de gordura corporal (adiposidade) com o diagnóstico de asma, obstrução do fluxo aéreo e inflamação de vias aéreas e confirmaram que o aumento da adiposidade estava relacionado com diagnóstico de asma e obstrução do fluxo aéreo, sendo que esta associação foi encontrada apenas em mulheres.<sup>36</sup> Entretanto, os autores não constataram relação entre adiposidade e inflamação da via aérea.

As condições intra-utero e fatores genéticos comuns também podem contribuir para a relação entre obesidade e asma. Nesse contexto, algumas regiões estudadas para asma, como as dos cromossomos 5q, 6p, 11q e 12q, contêm alguns genes que podem estar relacionados com a obesidade.<sup>37</sup>

Além dos mecanismos citados anteriormente, várias substâncias têm sido estudadas, entre elas citocinas, quimiocinas, hormônios e outros fatores, que são sintetizadas e secretadas pelo tecido adiposo, conhecidas como adipocinas. Estas substâncias encontram-se alteradas na obesidade podendo afetar a função da via aérea.<sup>10</sup>

O aumento dos níveis circulantes do TNF- $\alpha$  na obesidade pode contribuir para exacerbação da asma. Nesse contexto, Berry e colaboradores observaram que pacientes com asma refratária têm aumento da expressão de TNF- $\alpha$ , TNFR1 (receptor 1 do fator de necrose tumoral) e enzima conversora de TNF $\alpha$  no sangue.<sup>38</sup> Uma vez que a hiperresponsividade brônquica se reduz em

presença de anti-TNF $\alpha$ <sup>39</sup> acredita-se que tal substância pode vir a ter potencial terapêutico em obesos asmáticos. A IL-6 é outra citocina elevada na obesidade e com expressão aumentada na via aérea de indivíduos com asma,<sup>40</sup> sugerindo seu papel no processo inflamatório no binômio asma e obesidade.

Uma importante adipocina envolvida na relação asma-obesidade é a leptina.<sup>41</sup> A leptina é um hormônio produzido pelos adipócitos e age no hipotálamo enviando sinais de saciedade e aumentando o metabolismo basal. Seu conteúdo no soro encontra-se aumentado na obesidade,<sup>42</sup> e existem evidências demonstrando que a leptina também tem atividade pró-inflamatória (Figura 1).<sup>43</sup> Células T CD4+, monócitos e macrófagos podem responder à leptina com ativação da resposta inflamatória, através do aumento na produção de algumas citocinas.<sup>44</sup> A leptina também causa ativação do NF- $\kappa$ B, induzindo o estresse em células endoteliais.<sup>45</sup> Shore e colaboradores demonstraram que ratos sensibilizados e desafiados com ovalbumina (OVA) mostravam maior hiperresponsividade da via aérea após infusão de leptina, quando comparada com a infusão de salina.<sup>46</sup> Neste mesmo estudo, foi constatado aumento de macrófagos no fluido do lavado broncoalveolar (BALF) e de IgE no soro dos animais do grupo OVA, com infusão de leptina. De acordo com os autores, o aumento da leptina no soro intensificou a resposta alérgica de vias aéreas. Logo, a leptina, que está usualmente aumentada na obesidade, possui grande potencial de exacerbar a asma em indivíduos obesos.

Os efeitos da obesidade induzida por dieta foram estudados em modelo murino de asma. Os autores constataram que os camundongos que receberam dieta hipercalórica apresentaram: a) maior concentração de leptina no soro, b) maior proliferação dos esplenó-

citos em resposta a ovalbumina e aumento na produção de IL-2, c) maior número de mastócitos e d) menor nível de IgE, em comparação com a dieta padrão. Assim, a resposta alérgica observada nos animais obesos estaria mais relacionada a modificações na função das células T do que na resposta mediada por IgE.<sup>47</sup>

A eotaxina<sup>48</sup> (quimiotático para eosinófilo) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)<sup>49</sup> também parecem participar dos mecanismos pelo qual a obesidade aumenta o risco de indução de asma ou modificação em seu fenótipo. O VEGF tem potente ação na angiogênese, está expresso no tecido adiposo, apresenta-se elevado em indivíduos obesos e o aumento de sua expressão nas células das vias aéreas apresenta relação inversa com o calibre brônquico.<sup>49</sup>

Os adipócitos também produzem uma citocina denominada visfatina, previamente descrita como PBEF (*pré-B-cell colony-enhancing factor*), que promove a contratilidade na musculatura lisa vascular.<sup>50</sup> Acredita-se que essa citocina também possui efeito similar na musculatura lisa da via aérea. Logo, o aumento de seu nível sérico na obesidade poderia contribuir para a hiperresponsividade da via aérea.<sup>50</sup> Enquanto a maioria das adipocinas encontra-se elevada na obesidade, a adiponectina apresenta-se reduzida e se eleva após perda de peso.<sup>51</sup> A adiponectina apresenta várias funções: a) inibe gliconeogênese, b) aumenta oxidação de ácidos graxos e c) induz atividade anti-inflamatória.<sup>52</sup>

## CONCLUSÃO

A relação entre asma e obesidade tem se tornado bastante evidente através de estudos clínicos e experimentais. Vários são os mecanismos propostos para explicar a relação entre obesidade e asma, sendo que o conhecimento desses mecanismos possibilitará uma melhor abordagem terapêutica

## REFERÊNCIAS:

- National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Workshop Report on Obesity and Asthma; 2002.
- Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344: 350-62.
- Corbalan MS, Marti A, Forga L, Martínez-Gonzalez MA, Martínez JA.  $\beta$ -Adrenergic receptor mutation and abdominal obesity risk: effect modification by gender and HDL-cholesterol. *Eur J Nutr* 2002; 41: 114-8.
- Kumar RK. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy? *Pharmacol Ther* 2001; 91: 93-104.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention; 2005.
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323:1033-39.
- Ziccard P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-9.
- Marti A, Marcos A, Martínez JA. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev*. 2001; 2: 131-40.
- Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther*. 2006; 110: 83-102.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995; 8: 483-91.
- Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC – Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82: 341-6.
- Sly RM. Continuing decreases in asthma mortality in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 313-8.
- Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for an increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp* 1997; 206: 122-34.
- Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 323-9.
- Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. *Br Med Bull* 1997; 53: 238-52.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia [homepage on the internet]. Programa Nacional de Prevenção e epidemiologia. [cited 1999 April 14]. Available from: <http://www.cardiol.br/epidemiol.htm>.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de

- Orçamentos Familiares; 2004.
18. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1860-1994. *Int J Obes Related Metab Disord* 1998; 22: 39-47.
  19. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2582-88.
  20. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1477-81.
  21. Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Hirakata VN, Maldonado M et al. Prevalence and severity of asthma among adolescents and their relationship with the body mass index. *J Pediatr* 2005; 81: 305-9.
  22. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J* 2004; 24: 740-4.
  23. Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 969-76.
  24. Chinn S, Downs SH, Anto JM, Gerbase MW, Leynaert B, de Marco R, et al. Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity. *Eur Respir J* 2006; 28:763-71.
  25. Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, Camargo CA, Friedman M, Greves HM, et al. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 6-13.
  26. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandenneen KL, Dales, RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125: 2046-52.
  27. Simard B, Turcotte H, Marceau P, Biron S, Hould FS, Lebel S, et al. Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery. *Obes Surg* 2004; 14: 1381-88.
  28. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *BMJ* 2000; 320: 827-32.
  29. Hakala K, Mustajoki P, Aittomäki J, Sovijärvi AR. Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas-exchange abnormalities in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 343-6.
  30. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130: 827-833.
  31. Beckett WS, Jacobs DR, Jr., Yu X, Iribarren C, Williams OD. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2045-50.
  32. Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, Kirchner HL, Redline S. Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 659-64.
  33. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol* 2007; 102: 516-28.
  34. Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 959-67.
  35. King GG, Brown NJ, Diba C, Thorpe CW, Munoz P, Marks GB, et al. The effects of body weight on airway caliber. *Eur Respir J* 2005; 25: 896-901.
  36. McLachlan CR, Poulton R, Car G, Cowan J, Filsell S, Greene JM, et al. Adiposity, asthma and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 1:1-10.
  37. Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol* 2005; 6: 537-9.
  38. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 697-708.
  39. Kim J, McKinley L, Natarajan S, Bolgos GL, Siddiqui J, Copeland S, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha antibody treatment reduces pulmonary inflammation and methacholine hyper-responsiveness in a murine asthma model induced by house dust. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:122-32.
  40. Mattoli S, Marini M, Fasoli A. Expression of the potent inflammatory cytokines, GM-CSF, IL6, and IL8, in bronchial epithelial cells of asthmatic patients. *Chest* 1992; 101: 275-295.
  41. Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006; 61: 300-5.
  42. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1: 1155-61.
  43. Gainsford T, Wilson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation and functional activation of hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14564-8.
  44. Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Gobema R, Sanchez-Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol* 2000; 199: 15-24.
  45. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13: 1231-8.
  46. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 103-9.
  47. Mito N, Kitada C, Hosoda T, Sato K. Effect of diet-induced obesity on ovalbumin- specific immune response in a murine asthma model. *Metabolism* 2002; 51: 1241-46.
  48. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, Jones PH, Smith EO, Sweeney JF, et al. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 256-61.
  49. Hoshino M, Nakamura Y, Hamid QA. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1034-8.
  50. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-30.
  51. Serra A, Granada ML, Romero R, Bayes B, Canton A, Bonet J, et al. The effect of bariatric surgery on adipocytokines, renal parameters and other cardiovascular risk factors in severe and very severe obesity: 1-year follow-up. *Clin Nutr* 2006; 25: 400-8.
  52. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NFkappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.