

## Çocukluk Çağı Astımında Obezite ve İnsülin Direncinin Astım Kontrolüne Etkisi

### *The Effect of Obesity and Insulin Resistance on Asthma Control in Asthmatic Children*

Esra Yücel<sup>1</sup> , Haluk Çokuğraş<sup>2</sup> , Yıldız Camcıoğlu<sup>2</sup> , Necla Akçakaya<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Alerji İmmünoloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: E.Y. 0000-0003-3712-2522; H.Ç. 0000-0002-0086-3936; Y.C. 0000-0002-4796-6828; N.A. 0000-0001-9904-2179

**Atf/Citation:** Ozek E, Cokugras H, Camcioglu Y, Akcakaya N. Çocukluk çağı astımında obezite ve insülin direncinin astım kontrolüne etkisi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):34-41. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.1.835394>

#### Öz

**Amaç:** Son yıllarda dünyada ve Türkiye’de hem obezite hem de çocukluk çağı astım ve alerjik hastalıkların sıklığı giderek artmaktadır. Obezite ve insülin direnci enflamasyonun arttığı bir durumdur, astım için bir risk oluşturabilir ve astım kontrolüne etki edebilir. Bu çalışmada astım nedeniyle takip edilen ve vücut kitle indeksine göre gruplandırılan hastalarda obezite ve insülin direncinin astım kontrolü, ilaç gereksinimi ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** En az bir yıldır astım tanısıyla takip edilen 7-18 yaş arası hastalar çalışmaya alındı. Hastalar vücut kitle indeksi persantiline göre obez, kilolu, normal kilolu olarak ayrıca HOMA-IR değerine göre insülin direnci açısından gruplandırıldı. Demografik özellikler ve laboratuvar sonuçları hasta dosyalarından elde edildi. Hastaların açlık glukoz, insülin, HOMA-IR, astım kontrol anketi, yaşam kalitesi anketi, kısa etkili β2 mimetik ihtiyacı, astım atak sayısı, acile başvuru grupları arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 90’ı erkek 149 hasta alındı. Hastaların 25’ i obez 69’u kilolu olarak değerlendirildi. Astımlı obez hastaların astım kontrol anketi puanları, yaşam kalite anketi puanları astımlı normal kilolu olgulara göre daha düşük bulundu ( $p=0,038$ ,  $p=0,050$ ). Hastaların 59’unda insülin direnci saptandı. İnsülin direnci varlığına göre gruplandırılarak incelendiklerinde demografik özellikler, solunum fonksiyon testleri, deri delme test sonucu, astım kontrolü, yaşam kalitesi, astım şiddeti açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Astımlı obez çocuklar daha fazla semptomatik, yaşam kalitesi ni daha fazla bozan, astım kontrolünün daha zor olduğu bir astım fenotipine sahip olabilirler bu nedenle ayrıcalıklı bir takibe ihtiyaç duyabilirler ve ilaç gereksinimleri farklılık gösterebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, astım kontrolü, HOMA-IR, insülin direnci, obezite, PAQLQ

#### ABSTRACT

**Objective:** In recent years, the prevalence of both obesity and asthma has increased in the pediatric population in Turkey and the whole world. Obesity and insulin resistance are conditions where inflammation increases and this may pose a risk for asthma and affect asthma control. The aim of this study was to investigate the effects of obesity and insulin resistance on asthma control, medication requirements, and the quality of life in patients who were followed up for asthma and classified according to body mass index.

**Material and Method:** Patients aged 7-18 years who had been followed up for at least one year after a diagnosis of asthma were included in the study. Patients were categorised as being obese, overweight, or normal weight according to body mass index percentile, and insulin resistance according to HOMA-IR value. Demographic characteristics and laboratory test results were obtained from patient medical records. Fasting glucose, insulin, HOMA-IR, asthma control questionnaire, pediatric asthma quality of life questionnaire, short-acting β2 mimetic drug usage, asthma attack number, and admission to emergency service were compared between the groups.

**Results:** One hundred and forty-nine patients (90 male, 59 female) participated in the study. 25 of the patients were classed as obese and 69 as overweight. The asthma control questionnaire scores and the quality of life questionnaire scores of the obese patients with asthma were found to be lower than the normal weight asthmatic patients ( $p = 0.038$ ,  $p = 0.050$ ). Insulin resistance was detected in 59 patients. When asthmatic children were grouped according to the presence of insulin resistance, no significant differences were found in terms of demographic characteristics, respiratory function tests, skin puncture test results, asthma control, quality of life, and asthma severity ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Obese asthmatic children may have an asthma phenotype that is more symptomatic and more difficult to control. These patients have a more impaired quality of life, so they may need a privileged follow-up and medication requirements may differ.

**Keywords:** Asthma, asthma control, HOMA-IR, insulin resistance, obesity, PAQLQ

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Esra Yücel E-mail: esraozek@yahoo.com

**Başvuru/Submitted:** 03.12.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 03.02.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 24.02.2021 • **Kabul/Accepted:** 05.03.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

## GİRİŞ

Son yıllarda ülkemizde ve dünyada çocukluk çağı astım ve alerjik hastalıkların sıklığı giderek artmaktadır (1). Sedanter yaşam tarzı ve gıda endüstrisindeki değişimler ile rafine ve hızlı tüketim gıdaların kullanımındaki artışla beraber obezite ve bununla birlikte bulunan diğer hastalıkların da sıklığı giderek artmaktadır. Artık obezite sadece erişkinlerde değil çocukluk çağında da çözümlenmesi gereken en önemli sağlık sorunlarından biri haline almıştır (2). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda obezitenin özellikle erişkin astımında risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Astım ve obezite arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmaların azalmış akciğer fonksiyonları ve/veya değişen enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokin dengesi olduğu düşünülmektedir. Yağ dokusu bir endokrin ve immünolojik organ gibi davranarak adipokinler olarak adlandırılan hormon ve pro-enflamatuvar sitokin salgısına sebep olmaktadır (3,4).

Enflamasyonun arttığı bir durum olarak değerlendirildiğinde obezitenin astım ve alerjik hastalıklar için bir risk oluşturabileceği, astım kontrolüne etki edebileceği ve astımın daha ağır seyredebileceği öngörülebilir.

Bu çalışmada astımı olan vücut kitle indeksine (VKİ) ve insülin direnci varlığına göre gruplandırılan çocuklarda obezitenin ve insülin direncinin astım belirtileri, yaşam kalitesi, astım kontrolü, ilaç gereksinimi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastaların Tanımı

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Çocuk Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde hafif ve orta persistan astım tanısıyla en az bir yıldır izlenen 7-18 yaş arası hastalar alındı.

### Çalışmadan dışlanma ölçütleri

Astım dışında bilinen başka sistemik kronik hastalığı olanlar (hipertansiyon, diabetes mellitus, kistik fibrozis, bronşiektazi, immün yetersizlik tanısı olanlar), düzenli takibe gelmeyen, çalışmaya katılmaya rıza göstermeyen, solunum fonksiyon testini uygun şekilde yapamayan ve 1 yıldan daha kısa süre ile izlenen hastalar çalışmaya alınmadı.

### Hasta verilerinin toplanması

Hastaların astım atak sayısı, atakta aldığı tedavi, gece semptomu, efor ile ilişkili yakınmaları, kısa etkili  $\beta_2$  mimetik ilaç kullanımını, solunum fonksiyon testleri değerleri ve kullandığı ilaçlar tıbbi kayıtlardan elde edildi. Solunum fonksiyon testi araştırıcı tarafından her hastaya ZAN 100 Flowhandy II marka spirometri cihazı ile yapıldı.

Hastaların dosyalarından C reaktif protein (CRP), serum total immünooglobulin E (IgE), nazal eozinofil oranı, kan eozinofil sayısı ve oranı, eozinofilik katyonik protein (ECP), solunum fonksiyon testi, solunum alerjenleri ile yapılan deri delme testi sonuçları kayıt edildi. Deri delme testinde 3 mm üzerindeki kabarıklık varlığı pozitif sonuç olarak kabul edildi.

Nazal eozinofil yüzdesi için hastaların her iki nazal pasajından lam üzerine sümkürtülerek alınan nazal sekresyon lam üzerine yayılıp kurutulduktan sonra Giemza ile boyanarak ışık mikroskopunda 40'lık büyütmede 100 hücre sayılıp eozinofil yüzdesi belirlendi.

**Vücut kitle indeksi hesaplanması ve hastaların gruplanması**  
Tüm hastaların boy ve kilo ölçümleri araştırıcı tarafından 'Omcomed Electronic Body Scale SC 105' cihazı ile sabah 09.00'da aç karnına yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların vücut kitle indeksi (VKİ); kilo/boy<sup>2</sup> formülüne göre hesaplandı. Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocukları için yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş olan persantil eğrileri kullanılarak VKİ persantili < 5 olanlar zayıf, 5-85 p olanlar normal kilolu, 85-97 p arası olanlar kilolu, VKİ > 97 p olanlar da obez olarak gruplandırıldı (5).

### İnsülin direncinin belirlenmesi

Hastaların 12 saatlik açlık sonrası sabah verdikleri kan örneklerinden serum ayrıldıktan sonra açlık kan şekeri, kan insülin seviyesi Roche P800 modüler sistem otoanalizör cihazında ölçüldü. HOMA-IR: glukoz (mg/dl) x insülin (mIU/ml) / 405 formülü ile hesaplandı. HOMA IR  $\geq 3,16$  insülin direnci varlığı olarak kabul edildi (6).

### Kısa etkili $\beta_2$ mimetik ilaç ihtiyacı

Hastaların reçetelendirilen kısa etkili  $\beta_2$  mimetik ilaçları son üç aylık ve son bir yıllık 'medecazane.sgg.gov.tr' adlı siteden her hastanın TC kimlik numarası girilerek temin edildi ve kutu sayısı olarak verildi.

### Astım kontrolünün değerlendirilmesi

Astım kontrolünü değerlendirmek için aynı doktor tarafından her hastaya yüz yüze astım kontrol anketi uygulandı. Elde edile puan 25 ise astım tam kontrollü, 24-20 ise kısmi kontrollü ve  $\leq 19$  ise kontrolsüz olarak değerlendirildi.

### Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için 'Çocuklar için Astım Yaşam Kalite Ölçeği (PAQLQ - Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire)' uygulandı. Çocukların kendi iradeleri ile çevreden etkilenmeden cevap verebilmeleri için anket sırasında ebeveynlerin poliklinik odasının dışında olmaları sağlandı.

Çocuklar için Astım Yaşam Kalite Ölçeği (PAQLQ - Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) 7-18 yaş astımlı çocuklar için Juniper ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, Yüksel ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye eşdeğer olarak çevirilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (7-9). Astım yaşam kalite ölçeği anketi ile hastaların toplam skor puanına ek olarak semptom skoru, fiziksel aktivite skoru ve duygusal skorları da hesaplandı.

### Etik

Hasta ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkeleri gözetilerek yapıldı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan çalışma için etik onay alındı (13447/2012).

### İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Oneway Anova Test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,01$  ve  $p < 0,05$  düzeylerinde değerlendirildi.

### BULGULAR

Çalışmaya 7-18 yaş arasında hafif ve orta persistan astımlı 90'ı erkek erkek 149 hasta alındı, hastalara ait demografik özellikler ve laboratuvar bulguları Tablo 1 ve 2 de verilmektedir.

**Tablo 1: Hastaların tanımlayıcı özellikleri.**

<b>Cinsiyet (n, %)</b>	
Erkek	90 (60,5)
Kız	59 (39,5)
<b>Doğum şekli (n, %)</b>	
Normal	64 (43)
C/S	85 (57)
<b>Sigara maruziyeti (n, %)</b>	
Yok	73 (48,9)
Var	76 (51,1)
<b>Yaş (yıl) (Ort±SD)</b>	13,03±2,45
<b>Semptom başlangıç yaşı (yıl) (Ort±SD)</b>	4,05±3,03
<b>İzlem süresi (yıl) (min-max, medyan)</b>	1-15,4 (4)
<b>Astım atak sayısı (min-max, medyan)</b>	1-5 (2)
<b>β2 ihtiyacı/yıllık kutu (min-max, medyan)</b>	0-39 (2)
<b>Hayat Kalite İndeksi (Ort±SD)</b>	
Toplam skor	123,75±19,37
Semptom skoru	5,55±0,92
Aktivite skoru	5,03±1,01
Duygusal skor	5,51±0,98

Hastalar VKİ persantiline göre değerlendirildiğinde 55 (%37) hasta normal, 69 (%46,3) kilolu, 25 (%16,7) hasta obez olarak değerlendirildi. Kilolu olguların daha fazla sezaryen ile doğduğu ( $p = 0,037$ ), obez hastalarda açlık insülin ve HOMA-IR'nin daha yüksek olduğu ( $p = 0,022$ ,  $p = 0,001$ ) bulundu. Gruplara göre olguların Total IgE ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,05$ ). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; obez olguların Total IgE ölçümleri, normal olgulardan anlamlı düzeyde düşük saptanırken ( $p = 0,004$ ;  $p < 0,01$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel

**Tablo 2: Hastaların laboratuvar özellikleri.**

<b>Glukoz (mg/dl) (Ort±SD)</b>	94,42±8,83
<b>İnsülin (mIU/ml) (Ort±SD)</b>	13±6,62
<b>FEV1 (Ort±SD)</b>	99,72±14,14
<b>FEV1/FVC (Ort±SD)</b>	96,87±9,83
<b>PEF (Ort±SD)</b>	81.62±19.34
<b>MEF25-75 (Ort±SD)</b>	87,66±21,87
<b>Eozinofil % (min-max, medyan)</b>	0-19 (3)
<b>Nazal eozinofil % (min-max, medyan)</b>	0-80 (0)
<b>IgE IU/L (min-max, medyan)</b>	17-3960 (205)
<b>ECP (ng/ml) (min-max, medyan)</b>	17-200 (50,25)
<b>CRP (mg/L) (min-max, medyan)</b>	0-2,3 (0,33)
<b>Deri delme test sonucu (n, %)</b>	
Negatif	38 (25,5)
Pozitif	111 (74,5)
<b>Deri delme testi pozitifliği (n, %)</b>	
Ev tozu	110 (99,1)
Ağaç polenleri	39 (35,1)
Ot polenleri	13 (11,7)
Köpek	15 (13,5)
Kedi	22 (19,8)
Küf	4 (3,6)
Besin (inek sütü)	2 (1,8)

FEV1; Zorlu ekspiratuvar hacim 1.saniye, FVC; zorlu vital kapasite; FEF25-75; zorlu ekspirasyonun ortasındaki akım hızı

olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Nazal eozinofil yüzdesi gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı. Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; obez olguların nazal eozinofil yüzdeleri, kilolu ve normal olgulardan anlamlı düzeyde düşük saptandı. ( $p = 0,038$ ;  $p = 0,014$ ;  $p < 0,05$ ). Gruplara göre olguların CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0,01$ ). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Obez ve kilolu olguların CRP ölçümleri, normal olgulardan anlamlı düzeyde yüksek saptanırken ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,001$ ;  $p < 0,01$ ); Obez olguların CRP ölçümleri de kilolu olgulardan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p = 0,001$ ;  $p < 0,01$ ). Obez hastaların astım kontrol anketi puanları ve yaşam kalite ölçeği puanları daha düşüktü ( $p = 0,038$ ,  $p = 0,05$ ). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; obez olguların astım kontrol anketi puanı normal olgulardan anlamlı düzeyde düşük saptanırken ( $p = 0,028$ ;  $p < 0,05$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Semptom skoru puanı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha düşük saptandı ( $p = 0,062$ ). VKİ persantiline göre obez, kilolu ve normal olarak gruplandırılan hastaların sonuçları Tablo 3'de verildi.

Hastaların hesaplanan HOMA-IR değeri  $\geq 3,16$  ise insülin direnci var,  $< 3,16$  ise insülin direnci yok olarak gruplandırıldı. Bu iki grup karşılaştırıldığında astım kontrolü, yaşam kalitesi, ilaç gereksinimi ve atak sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo 3: Vücut kitle indeksine göre hastaların gruplandırılması ve karşılaştırılması.**

	Obes	Kilolu	Normal	p değeri
<b>Cinsiyet (n,%)</b>				
Erkek	20 (80)	27 (40)	26 (47)	0,086*
Kız	5 (20)	42 (60)	29 (53)	
<b>Doğum şekli (n,%)</b>				
Normal	12 (48)	22 (31,8)	30 (54,5)	<b>0,037*</b>
C/S	13 (52)	47 (68,2)	25 (45,5)	
<b>Sigara maruziyeti (n,%)</b>				
Yok	8 (32)	32 (45,6)	33 (60)	
Var	17 (68,0)	37 (54,4)	22 (40)	0,054*
<b>Deri delme test sonucu (n,%)</b>				
Negatif	7 (28)	19 (27,5)	12 (21,8)	
Pozitif	18 (72)	50 (71,5)	43 (78,2)	1,000
<b>Yaş (yıl) Ort±SD</b>	11,16±2,63	13,17±2,06	13,69±2,45	0,064**
<b>İzlem süresi (yıl) Ort±SD</b>	3,74±1,83	4,98 ±2,97	5,42±3,9	0,167**
<b>Glukoz (mg/dl) Ort±SD</b>	95,8±9,26	94,25±9,27	94,0±8,14	0,687**
<b>İnsülin (mIU/ml) Ort±SD</b>	15,82±7,79	14,4±6,20	9,68±5,2	<b>0,022**</b>
<b>HOMA-IR (min-max, medyan)</b>	0,91-7,86 (2,96)	0,43-8,34 (3,18)	0,49-7,8 (2,06)	<b>0,001***</b>
<b>ECP (ng/ml) (min-max, medyan)</b>	17-200 (52,1)	31,7-200 (37,8)	17-200 (95,5)	0,054***
<b>CRP (mg/L) (min-max, medyan)</b>	0-0,97 (0,47)	0,01-1,84 (0,33)	0-2,3 (0,16)	<b>0,001***</b>
<b>Serum Total IgE (IU/L) (min-max, medyan)</b>	17-1446 (174)	24-3050 (135)	17-3960 (280)	<b>0,011***</b>
<b>Eozinofil % (min-max, medyan)</b>	0-13 (4)	0,1-14,4 (3)	0-19 (4)	0,523***
<b>Nazal eozinofil % (min-max, medyan)</b>	0-5 (0)	0-40 (0)	0-50 (5)	<b>0,043***</b>
<b>FEV1 Ort±SD</b>	101,13±17,16	100,9 ±13,02	98,65±14,2	0,745**
<b>FEV1/FVC Ort±SD</b>	97,42±11,32	96,24±9,68	95,78±15,26	0,856**
<b>PEF Ort±SD</b>	78,63±20,03	82,63±19,72	81,69±18,8	0,688**
<b>MEF 25-75 Ort±SD</b>	85,83±20,26	86,79±22,25	89,71±22,28	0,657**
<b>Astım kontrol anketi Ort±SD</b>	19,0±2,83	20,3±2,8	20,8±3,0	<b>0,038**</b>
<b>Yaşam kalite ölçeği Ort±SD</b>				
Toplam skor	115,6±19,7	124,5±20,5	126,4±16,8	<b>0,050*</b>
Semptom skoru	5,16±1,02	5,63±0,93	5,64±0,83	0,062**
Aktivite skoru	4,71±0,97	5,03±1,01	5,14±1,02	0,196**
Duygusal skor	5,21±1,01	5,49±1,05	5,68±0,84	0,138**
<b>Atak sayısı Ort±SD</b>	1,77±0,93	1,85±0,99	1,60±0,72	0,767*
<b>Kısa etkili β2 mimetik ihtiyacı (son 3 ay/kutu) Ort±SD</b>	1,93±0,82	1,80±0,98	1,77±0,95	0,877**
<b>Kısa etkili β2 mimetik ihtiyacı (son 1 yıl/kutu) Ort±SD</b>	2,04±2,09	2,88±5,14	2,22±2,66	0,890**

\*Pearson Ki-kare Test, \*\*Oneway Anova Test \*\*\*Kruskal Wallis Test ¥ p &lt;0.01

## TARTIŞMA

Son yirmi yılda gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek çevre koşulları gerekse yaşam koşullarındaki değişiklikler hem obezite hem de astım prevalansında artışa sebep olmuştur (10-12). Her iki hastalığın prevalans artışında gözlenen paralellik nedeni ile aralarında bir neden-sonuç ilişkisi olabileceği, obezitenin astım için risk faktörü olabileceği öngörülmüştür. Erişkin kadınlarda yapılan bir çalışmada VKİ'nin 30 ve üstünde olmasının astım riskini 2,7 kat arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan bir meta analizde de kilolu olmanın normal VKİ'ne sahip olanlara göre astım insidansını 1,38 kat, obezitenin ise 1,92 kat arttırdığı,

cinsiyet açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (13,14). Çocuklarda ise bu konu ile ilgili çalışma sonuçları değişkendir. Altı-on dört yaş arası çocukların beş yıllık izlendiği bir çalışmada VKİ persentili %25 ve %75'in üstü olan iki grubu karşılaştırdığında kızlarda 2,2 kat, erkeklerde 1,4 kat astım riskinin arttığı gösterilmiştir (15). Yapılan meta analizlerde de çocukluk çağında kilolu ve yüksek VKİ'ne sahip olmanın astım için rölatif riski arttırdığı saptanmıştır (16,17). Bunların aksine Chinn ve arkadaşları yaptıkları çalışmada okul çocuklarında yıllık astım gelişme riskini 1,09 olarak belirlenmiştir ve VKİ'ne göre bu riski tekrar değerlendirdiklerinde anlamlı bir risk artışı saptanmamıştır (18).

**Tablo 4: HOMA-IR'ye göre hastaların gruplandırılması ve karşılaştırılması.**

	HOMA IR < 3,16	HOMA IR ≥ 3,16	p değeri
<b>Cinsiyet (n, %)</b>			
Erkek	60 (66,7)	30 (54,4)	0,107*
Kız	30 (33,3)	29 (45,6)	
<b>Doğum şekli (n, %)</b>			
Normal	40 (44,4)	24 (40,6)	0,739*
C/S	50 (55,6)	35 (59,4)	
<b>Deri delme test sonucu (n, %)</b>			
Negatif	21 (23,4)	17 (28,8)	
Pozitif	69 (76,6)	42 (71,2)	0,922
<b>Yaş (yıl) Ort±SD</b>	12,7±2,56	13,5±2,24	0,257**
<b>İzlem süresi (yıl) Ort±SD</b>	4,81±3,34	4,22±3,13	0,266***
<b>Glukoz (mg/g) Ort±SD</b>	92,24±8,18	97,9±8,78	<b>0,001**</b>
<b>İnsülin (mIU/ml) Ort±SD</b>	8,96±2,91	19,4±5,72	<b>0,001**</b>
<b>ECP (ng/ml) (min-max, medyan)</b>	17-200 (50,3)	17-200 (50,85)	0,951***
<b>CRP (mg/L) (min-max, medyan)</b>	0-2,3 (0,32)	0,01-1,82 (0,33)	<b>0,024***</b>
<b>Serum Total IgE (IU/L) (min-max, medyan)</b>	17-3960 (205)	21-3050 (182)	0,670***
<b>Eozinofil % (min-max, medyan)</b>	0-14,4 (3)	0-18,4 (3)	0,357***
<b>Nazal eozinofil % (min-max, medyan)</b>	0-80 (0)	0-60 (0)	0,384***
<b>FEV1 Ort±SD</b>	102,41±14,25	98,18±13,5	0,115**
<b>FEV1/FVC Ort±SD</b>	97,40±13,3	95,67±10,2	0,276**
<b>PEF Ort±SD</b>	84,35±18,97	80,23±19,36	0,235**
<b>MEF25-75 Ort±SD</b>	89,95±22,18	86,23±21,38	0,542***
<b>Astım kontrol anketi Ort±SD</b>	20,63±2,75	19,79±3,13	0,090**
<b>Yaşam kalite ölçeği Ort±SD</b>			
Toplam skor	125,46±18,73	121,84±19,5	0,262**
Semptom skoru	5,59±0,92	5,53±0,98	0,710**
Aktivite skoru	5,05±1,03	5,03±1,31	0,091**
Duygusal skor	5,63±0,94	5,37±0,98	0,102**
<b>Astım atak sayısı (1 yıl) (min-max, medyan)</b>	0-3 (2)	0-6 (1)	0,064***
<b>Kısa etkili β2 mimetik ihtiyacı (son 3 ay/kutu) (min-max, medyan)</b>	0-4 (1)	0-5 (1)	0,480***
<b>Kısa etkili β2 mimetik ihtiyacı (son 1 yıl/kutu) (min-max, medyan)</b>	0-39 (2)	1-5 (2)	0,287***

\*Pearson Ki-kare Test, \*\*Student t Test \*\*\*Mann Whitney U test

Obezlerde göğüs kafesi ve karın bölgesinde artan yağ dokusunun göğüs duvarında bası yapması ile solunum hareketleri azalmaktadır. Göğüs duvarı elastik kapasitesindeki değişiklikler sonucu kompiyans ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) azalmakta buna bağlı olarak da akciğer volümü azalmaktadır. Obezlerde tidal volümde (TV), zorlu vital kapasitede (FVC), 1. saniye zorlu ekspirasyon volümünde (FEV1) azalma olmakta, bu nedenle de astımdakinin tersine FEV1/FVC oranı değişmemektedir (19). Çalışmamızda obez ve kilolu astımlı olgular ile normal kilolu grupta olan hastaların çalışma esnasında yapılan solunum fonksiyon testlerinde FEV1, FEV1/FVC, PEF ve MEF 25-75 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmamıştır. Çetemen ve arkadaşları 6-18 yaş çocuklarda yaptıkları çalışmada istatistiksel anlamı fark olmasa da normal grupta FEV1 ve FEV1/FVC değerlerinin, obez grupta da PEF ve MEF 25-75 değerlerinin daha düşük olduğunu saptamıştır (20). Yüksel ve arkadaşları da istatistiksel anlamı fark olmasa da obez astımlı grupta PEF

değerini daha düşük saptamıştır (21). Her iki çalışmada da obez olguların PEF ve MEF 25-75 değerlerinin daha düşük olması; bu çocukların ilerleyen yıllarda daha belirgin SFT bozukluklarına sahip ve daha ağır astımlı olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda astımlı obez ve kilolu olguların serum total IgE ölçümleri astımlı normal kilolu olgulardan anlamlı düzeyde düşük saptanırken gruplara göre olguların eozinofil sayıları ve eozinofil yüzdeleri, nazal eozinofil oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ancak astımlı normal kilolu olguların eozinofil sayısının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Astımlı obez olguların nazal eozinofil yüzdeleri kilolu ve normal astımlı olgulardan anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. VKİ'ye göre gruplandırılan astımlı olguların deri delme testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ülkemizde 7-16 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada obez çocuklarda atopik duyarlanma daha fazla bulunmuştur (22).

Youssef ve arkadaşları obez astımlı çocuklarda normal kilolu astımlı çocuklara göre serum total IgE düzeyini anlamlı olarak düşük saptamıştır (23). Van Veen ve arkadaşları erişkin astımlı hastalarda yaptıkları çalışmada VKİ ile sekresyondaki eozinofil oranı arasında negatif korelasyon saptamıştır yine Lessard ve arkadaşları bel çevresi arttıkça hava yolunda eozinofil oranının azaldığını göstermişlerdir (24,25). Çetemen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise obez ve normal grupların serum total IgE düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (20). Leung ve arkadaşları Çin’li okul çocuklarında yaptığı bir çalışmada ve Van Gysel ve arkadaşları da Belçika’lı okul çocuklarında yaptığı çalışmada IgE değeri, deri delme testi, atopi ve alerjik duyarlanma ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Bu konudaki çelişkili sonuçlar, VKİ ile astım arasındaki ilişkinin atopi dışındaki faktörlere de bağlı olabileceğini düşündürmüştür (26,27).

Visness ve arkadaşları çalışmalarında çocuk ve adolesanlarda obezitenin özellikle non-atopik astım riskini arttırdığını, yüksek CRP değerinin de bunu desteklediğini bildirmiştir. Artan VKİ’nin astım patogenezinde hava yolunda IgE ve eozinofilik enflamasyon yerine başka enflamatuvar mekanizmalar ile etki edebileceğini düşünülmüştür (28,29). Obezitede artan yağ dokunun endokrin ve immünolojik organ gibi davranarak adipokinler olarak adlandırılan hormon ve pro-enflamatuvar sitokin salgısına sebep olduğu gösterilmiştir. Güler ve arkadaşları astımlı çocuklarda leptin düzeyini daha yüksek bulmuştur (30). Artmış leptin düzeyi ve yağ dokudan salınan anti enflamatuvar özelliği olan adiponektin düzeyini azalmasının Th1/Th2 dengesini bozarak astımda rolü olacağı düşünülmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde obezlerde IL17 ‘nin hava yolunda nötrofilik enflamasyonu uyarak steroidlere daha az yanıtı non-atopik astım gelişmesinde etkisinin olabileceği gösterilmiştir (23,29,32,33). Yağ dokusu dolaşımdaki IL6, CRP ‘nin yaklaşık %30’unu sentezler, bu nedenle obezitede akut faz reaktanlarında artış görülmektedir. Çalışmamızda da pro-enflamatuvar belirteç olan CRP düzeyi incelendiğinde obez ve kilolu hastaların CRP ölçümleri, normal kilolu olan astımlı çocuklardan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Obezitenin astıma eşlik edebildiği ve bu durumda astım gidişinin olumsuz etkilendiği, astım kontrolünün daha zor olduğu belirtilmekte ancak daha da önemlisi obezlerde daha ağır semptomlarla seyir eden, inhale kortikosteroidlere daha az yanıt veren, non-eozinofilik bir astım fenotipi olduğu düşünülmektedir (29,33-37). Yapılan erişkin çalışmalarında hastaların kilo kaybı sağlandıklarında atak sayısının, acil başvurusunun ve rahatlatıcı ilaç kullanımının azaldığı gösterilmiştir (38,39).

Black ve arkadaşları 6-19 yaş çocuklarda yaptığı çalışmada astımlı olgularda VKİ arttıkça acil servise başvuru ve steroid tüketiminin fazla olduğunu bulmuştur (40). Bibi ve arkadaşları da obezlerde astım atak sıklığının fazla olduğunu ancak SFT değerlerinin farklı olmadığını saptamıştır (41).

Pionosi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada astımlı obez çocukların fiziksel aktivitede daha fazla kısıtlanma hissettiklerini, SFT değerlerinin diğer gruplara göre farklı olmamasına karşın

astım şiddet skoru ve ilaç kullanımının obez çocuklarda daha fazla olduğunu göstermiştir (42). Çalışmamızda obez astımlı olguların astım kontrol anketi puanı normal olgulardan daha düşük saptanmıştır. Gruplara göre olguların kullandıkları son bir yıllık kısa etkili  $\beta 2$  mimetik ilaç reçeteleme ihtiyacı ve son üç ayda kullandığı kısa etkili  $\beta 2$  mimetik ilaç sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. VKİ’ye göre gruplandırılan astımlı hastalar arasında atak görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekle birlikte kilolu olguların atak sayısı diğer gruplara göre daha fazla bulunmuştur. Quinto ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çocukluk çağındaki obezitenin kötü astım kontrolü ve daha fazla atak geçirme ile ilişkili olduğunu ve VKİ arttıkça kısa etkili  $\beta 2$  mimetik ilaç ve oral steroid kullanımının arttığını göstermiştir (43).

Astımın kişi üzerindeki etkisini göstermek için yapılan yaşam kalitesi anketine göre astımlı obez olguların hayat kalitesi puanlarının, astımlı normal kilolu olgulardan daha düşük olması dikkat çekicidir. Gruplar arasında fiziksel aktivite, duygusal skor ve semptom skoru puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak astımlı obez olguların semptom skoru puanlarının astımlı normal kilolu olgulara göre daha düşük olduğu yani daha fazla semptomatik oldukları gözlenmiştir. Yapılan iki çalışmada obez astımlı çocukların normal kilolu astımlı çocuklara göre daha fazla semptomatik oldukları gösterilmiştir (21,23).

Yapılan bir çalışmada obez astımlı erkek adolesanlarda daha yüksek oranda eşlik eden metabolik sendrom saptanmıştır (44). Çalışmamızda obez ve kilolu astımlı grubunda açlık insülin ve HOMA-IR düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu hastaların ileride gelişebilecek metabolik sendrom açısından risk altında oldukları bu açıdan da izlenmelerinin gerekli olduğu düşünülmüştür.

Çeşitli çalışmalarda erişkinler için HOMA-IR sınırı 2,5, 3,2 ve 4 gibi farklı değerlerde kabul edilmekle beraber ülkemizde ergen obez çocuklarda yapılan bir çalışmada HOMA-IR sınır değeri 3,16 olarak bildirilmiştir (6). Bu nedenle çalışmamızda HOMA-IR değeri 3,16’nın üstünde olan astımlı olgular insülin direnci olanlar olarak gruplandırılmıştır. İnsülin direncinin de obezite gibi vücutta pro-enflamatuvar bir sürece eşlik ettiği bilinmektedir. İnsülin direncinin duyarlanma, astım semptomları ve astım kontrolüne etkisinin araştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (45). Çalışmamızda da insülin direnci olan olguların CRP ölçümleri, insülin direnci olmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çocuklarda yapılan bir çalışmada astımlı çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha yüksek oranda insülin direnci saptanmıştır. Aynı çalışmada pro-enflamatuvar sitokinler olan IL4, IL5 ve IL6’nın bu olgularda daha yüksek olmasının artan insülin direnci oranı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (46). Yapılan başka bir çalışmada da astımlı çocuklarda insülin direnci ve akantosis nigrikans daha fazla oranda bulunmuştur (45).

Ma ve arkadaşları erişkinlerde yaptığı çalışmada insülin direncinin atopi ile ilişkili olmadığını göstermiştir (47). Benzer şekilde çalışmamızda HOMA-IR düzeylerine göre gruplandırılan astımlı hastaların total IgE ölçümleri, eozinofil sayıları, kan eozinofil,

nazal eozinofil yüzdeleri ve prick testi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

HOMA-IR düzeylerine göre gruplandırılan astımlı olguların arasında astım kontrol anketi, hayat kalite anketi, duygu skoru, semptom skoru, aktivite skor puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. HOMA-IR düzeylerine göre gruplandırılan astımlı hastaların son bir yıllık kısa etkili  $\beta_2$  mimetik ilaç reçetelendirme ihtiyacı, son üç ayda kullandığı kısa etkili  $\beta_2$  mimetik ilaç sayısı ve atak sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar ışığında tek başına insülin direncinin, obezite de olduğu gibi astım üzerine olumsuz etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılığı kesitsel yapılan bir çalışma olması nedeniyle hastaların sadece çalışma sırasındaki durumu ele alınmış ve hastaların takipteki kilo değişimlerinin astım kontrolü üzerine etkilerinin değerlendirilememiş olmasıdır. Çalışmanın küçük bir hasta grubu ile yapılması, çalışmaya alınan astımlı obez hasta sayısının az olması da beklenen istatistik anlamlılıkların bulunmamasına neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak epidemiyolojik, fizyolojik ve immünolojik bilgiler astım ile obezite arasında neden sonuç ilişkisi olabileceğini işaret etmektedir. Hekimler klinik pratiklerinde astımlı obez hastalarla giderek artan sıklıkla karşılaşılacaktır. Daha semptomatik olmaları, tedavi yanıtlarındaki değişkenlik ve artan morbidite riski nedeniyle astımlı hastaların izleminde eşlik eden obezitenin dikkate alınması önem taşımaktadır. Son yıllarda tanımlanan non-eozinofilik enflamasyon ile ilişkili obez astım fenotipindeki hasta grubuna yönelik izlem ve etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

**Etik Komite Onayı:** : Bu çalışma için etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (13447/2012).

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan çalışma için etik onay alındı (13447/2012).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- E.Y., N.A., Y.C.; Veri Toplama- E.Y.; Veri Analizi/Yorumlama- E.Y., N.A., Y.C., H.Ç.; Yazı Taslağı-E.Y., N.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.A., Y.C., H.Ç.; Son Onay ve Sorumluluk- E.Y., N.A., Y.C., H.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by Istanbul University Cerrahpasa, Faculty of Medicine Ethics Committee (13447/2012).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- E.Y., N.A., Y.C.; Data Acquisition-E.Y.; Data Analysis/Interpretation- E.Y., N.A., Y.C., H.Ç.; Drafting Manuscript- E.Y., N.A.; Critical Revision of Manuscript- N.A., Y.C., H.Ç.; Final Approval and Accountability- E.Y., N.A., Y.C., H.Ç.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Lang JE, Bunnell HT, Hossain MJ, et al. Being overweight or obese and the development of asthma. *Pediatrics* 2018;142(6):e20182119.
2. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet* 2015;385(9986):2510-20.
3. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-20.
4. Ferrante AW Jr. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med* 2007;262(4):408-14.
5. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006;95(2):194-8.
6. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e500-3.
7. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996;5(1):35-46.
8. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Griffith LE, Ferrie PJ. Minimum skills required by children to complete health-related quality of life instruments for asthma: comparison of measurement properties. *Eur Respir J* 1997;10(10):2285-94.
9. Yüksel H, Yılmaz O, Kirmaz C, Eser E. Validity and reliability of the Turkish translation of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire. *Turk J Pediatr* 2009;51(2):154-60.
10. Sutherland ER. Obesity and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(3):589-602.
11. Lang JE. Obesity and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2019, 25:34-43.
12. Hatun Ş. Çocukluk çağı obezitesinin dünya ve Türkiye'de sıklığı/durumu. *Turkish J Pediatr. Dis*. 2012;1:7-14.
13. 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(21):2582-8.
14. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):661-6.
15. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(6):514-21.
16. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91(4):334-9.
17. Azizpour Y, Delpisheh A, Montazeri Z, Sayehmiri K, Darabi B. Effect of childhood BMI on asthma: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *BMC Pediatr* 2018;18(1):143.

18. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children?. *Thorax* 2001;56(11):845-50.
19. Çekiç Ş, Canitez Y, Sapan N. Çocuklarda astım ve obezite ilişkisi. *Çocuk Dergisi* 2015;15(2):43-50.
20. Çetemen A, Yenigün A, Ünüvar T, Gültekin B. The relationship between obesity, asthma and atopy in children aged 6-18 years. *Asthma Allergy Immunol* 2012;10:134-42.
21. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Onur E, Dinc G. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(2):98-103.
22. Bakırtaş A, Demirsoy M, Bideci A, Cinaz P. 7 - 16 Yaş Çocuklarda Obezite Ve Allerjik Solunum Yolu Hastalığı İlişkisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2007;1(1): 5-10.
23. Youssef DM, Elbehidy RM, Shokry DM, Elbehidy EM. The influence of leptin on Th1/Th2 balance in obese children with asthma. *J Bras Pneumol* 2013;39(5):562-8.
24. Van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008;63(5):570-4.
25. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma: a specific phenotype?. *Chest* 2008;134(2):317-23.
26. Leung TF, Kong AP, Chan IH, Choi KC, Ho CS, Chan MH, et al. Association between obesity and atopy in Chinese school children. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149(2):133-40.
27. Van Gysel D, Govaere E, Verhamme K, Doli E, De Baets F. Body mass index in Belgian schoolchildren and its relationship with sensitization and allergic symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(3):246-53.
28. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Asthma* 2010;47(7):822-9.
29. Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: A prototype of pediatric severe non-T2 asthma. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(3):809-17.
30. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmanyeli N, Darendeliler F. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
31. Bekkers MB, Brunekreef B, de Jongste JC, Kerkhof M, Smit HA, Postma DS, et al. Childhood overweight and asthma symptoms, the role of proinflammatory proteins. *Clin Exp Allergy* 2012;42:95-103.
32. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol.* 2010;108(3):729-34.
33. Celedon JC, Kolls JK. An innate link between obesity and asthma. *Nature Medicine* 2014;20(1):19-20.
34. Anderson WJ, Lipworth BJ. Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:237-242.
35. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet* 2013;382(9901):1360-72.
36. Beydon N, Delclaux C. BMI as a comorbidity factor in childhood asthma. *Expert Rev Respir Med* 2012;6:569-71.
37. Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. *Respirology.* 2012;17(3):412-21.
38. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study *BMJ.* 2000;320(7238):827-32.
39. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. 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.
40. Black MH, Smith N, Porter AH, Jacobsen SJ, Koenig C. Higher prevalence of obesity among children with asthma. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(5):1041-7.
41. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Genis M, Friger M, Peled R, et al. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of ever diagnosis? *J Asthma* 2004;41:403-10.
42. Pionosi PT, Davis HS. Determinates of physical fitness in children with asthma. *Pediatrics* 2004;113:225-9.
43. Quinto KB, Zuraw BL, Poon KT, Chen W, Schatz M, Christiansen SC. The association of obesity and asthma severity and control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:964-9.
44. Del-Rio-Navarro BE, Castro-Rodriguez JA, Garibay Nieto N, Herber A, Toussaint G, Sierra-Monge JJ, et al. Higher metabolic syndrome in obese asthmatic compared to obese non asthmatic adolescent males. *J Asthma* 2010;47(5):501-6.
45. Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Med* 2011;183:441-8.
46. Singh S, Prakash YS, Linneberg A, Agrawal A. Insulin and the lung: connecting asthma and metabolic syndrome. *J Allergy (Cairo)* 2013;2013:627384.
47. Ma J, Xiao S, Knowles B. Obesity, insulin resistance and the prevalence of atopy and asthma in US adults. *Allergy* 2010; 65:1455-63.