

Nutukimas ir astma

OBESITY AND ASTHMA

DŽILDA VELIČKIENĖ

LSMU MA Endokrinologijos klinika, Endokrinologijos institutas

Santrauka. Nutukimas pasaulyje ir Lietuvoje yra didėjantis sveikatos iššūkis, susijęs su įvairiais genetiniais, aplinkos veiksniais ir gyvenimo būdu. Nutukimo gydymui šiuo metu skiriama gyvenosenos korekcija, keičiant mitybą ir fizinį aktyvumą, medikamentinis gydymas ir chirurginis nutukimo gydymas. Nutukimu sergantys asmenys dažnai turi kvėpavimo problemų dėl riebalų kaupimosi aplink vidaus organus ir krūtinės ląstą. Tai gali sukelti kvėpavimo takų restrikciją, sutrikdyti plaučių funkciją. Pastaraisiais metais daugėja įrodymų apie riebalinio audinio sukeltą sisteminių uždegimą, hormoninius pokyčius, kurie gali prisidėti prie astmos vystymosi ir pasunkinti jos eigą. Nutukimas gali mažinti astmos gydymo gliukokortikoidais veiksmingumą, sunkinti ligos eigą ir didinti hospitalizacijos riziką. Pastaraisiais metais išskiriamas nutukusių asmenų astmos sindromas, kuris gali būti kelių fenotipų. Tyrimai rodo, kad svorio mažinimas gali pagerinti astmos kontrolę, plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę nutukusiems asmenims.

Reikšminiai žodžiai: nutukimas, astma, nutukimo gydymas.

Summary. Obesity worldwide and in Lithuania is an increasing health challenge associated with various genetic, environmental factors, and lifestyle. Traditionally obesity is treated with lifestyle intervention, pharmacological and surgical treatment could be prescribed. Individuals with obesity often experience respiratory problems due to the accumulation of fat around internal organs and the chest cavity. This can lead to respiratory restriction and disrupt lung function. In recent years, there has been a growing body of evidence regarding the systemic inflammation caused by adipose tissue, hormonal changes that can contribute to the development and exacerbation of asthma. Research indicates that obesity can reduce the effectiveness of asthma treatment with glucocorticoids, worsen the course of the disease, and increase the risk of hospitalization. Most studies show that weight loss can improve asthma control, lung function, and quality of life for individuals with obesity. In recent years Obese asthma syndrome has been described and includes many phenotypes. When treating obesity, it is important to consider lifestyle changes, dietary adjustments, and physical activity.

Keywords: obesity, asthma, obesity treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1235>

ĮVADAS

Astma – tai viena dažniausių lėtinių kvėpavimo takų ligų, kuria sergamumas pastaraisiais dešimtmečiais didėja. Remiantis epidemiologiniais tyrimais, astmos sergamumo didėjimas siejamas su jau epidemija tapusiu nutukimu. Ryšys tarp astmos ir nutukimo pirmą kartą nustatytas Camargo ir kolegų, kurių tyrime kūno masės indeksas (KMI) ≥ 30 kg/m² 2,6 karto didino astmos riziką [1]. Taip pat žinoma, jog nutukimas sunkina astmos eigą – būdinga blogesnė ligos kontrolė ir prastesnis atsakas į gydymą. Dėl artimo ligų ryšio kai kurie autoriai aprašo nutukusių asmenų astmos sindromą bei jo fenotipus. Šiame straipsnyje apžvelgiama nutukimo epidemiologija, gydymas, nutukimo ir astmos patofiziologiniai mechanizmai, gliukokortikoidų (GKK), skiriamų astmai gydyti, vartojimo savitumai nutukusiems pacientams ir nutukimo gydymo įtaka astmos eigai.

NUTUKIMO PROBLEMA PASAULYJE IR LIETUVOJE, DIAGNOSTIKA BEI ETIOPATOGENEZĖ

Pasaulyje nutukimu serga apie 600 milijonų žmonių ir šis skaičius nuolat auga. Europoje, 2019 m. duome-

nimis, antsvoriu ir nutukimu sirgo 53 proc. gyventojų, apie 17 proc. – nutukimu. Antsvorio ir nutukimo dažnis skiriasi amžiaus ir socialinėse grupėse [2]. Lietuvoje, 2019 m. duomenimis, per didelį kūno svorį turėjo beveik 58 proc. gyventojų: antsvorį – beveik 39 proc., nutukimą – 19 proc. Antsvoris ir nutukimas diagnozuojamas dažniausiai pagal KMI, nors egzistuoja ir kiti metodai. Antsvoris patvirtinamas, kai KMI ≥ 25 kg/m², nutukimas – kai KMI ≥ 30 kg/m² [3].

Nutukimui atsirasti įtakos turi individo (genetinė predispozicija, intrauterinis lakotarpis, epigenetika, gyvenimo būdas, vaikystėje patirtos psichologinės traumos, dabartinis streso lygis, šeimos tradicijos, gretutinės ligos ir vartojami vaistai, gyvenimo tarpsnis) ir aplinkos (pragyvenimo lygis šalyse, švietimo, sveikatos apsaugos, susisiekimo sistemų lygis, maisto politika šalyje, tradicijos šalyje ir kt.) veiksniai [4]. Nutukimas vystosi sutrikus neuro-hormonalinei energijos homeostazės reguliacijai, alkio–sotumo pusiausvyrai, dalyvaujant virškinimo sistemai, autonominėi nervų sistemai, pagumburiui, smegenų žievei [5].

NUTUKIMAS IR ASTMA. PATOFIZIOLOGINIAI MECHANIZMAI TRUMPAI

Nutukusiems asmenims riebalai kaupiasi aplink krūtinės ląstą, pilvo srityje, aplink vidaus organus. Tai lemia kvėpavimo restrikciją, plaučių įkvėpimo ir iškvėpimo slėgių pokyčius, o didėjant intrabdominaliniam slėgiui ir pakilus diafragmai, mažėja jos judesių amplitudė įkvėpimo metu. Dėl šių pokyčių mažėja bendra plaučių talpa ir iškvėpimo rezervinis tūris, kolaptuoja daugiau alveolių, atsiranda ventilacijos, perfuzijos neatitikimas. Nors nutukimas labiau siejamas su kvėpavimo takų restrikcija nei obstrukcija, kai kurių tyrimų duomenimis, jis gali sukelti kvėpavimo takų jautrumo padidėjimą [6]. Vieno tyrimo duomenimis, KMI > 29 kg/m² buvo siejamas su 10 kartų didesne tikimybe išsivystyti jautrumui metacholinui [7].

Aukščiau aprašytas mechanistinis požiūris į astmą ir nutukimą nepaaiškina, kodėl, tyrimų duomenimis, KMI labiau susijęs su astmos blogėjimu nei juosmens apimtis (šis matavimas siejamas su centriniu nutukimu, kuris labiau keičia kvėpavimo biomechaniką). Pastaraisiais metais daugėja informacijos apie riebalino audinio sisteminį uždegiminį veikimą tiek sergant, tiek nesergant astma, nors abi būklės (nutukimas ir astma) turi sudėtinį uždegiminį aktyvumą (didina uždegimo mediatorių kiekį, kvėpavimo takų uždegimą, keičia įvairių lokalizacijų mikroflorą) [8]. Astma sergančių ir nutukusių pacientų vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos tyrimo duomenimis, plaučiuose randamas didesnis radioaktyviai žymėtų eozinofilų kiekis, palyginus su pacientais, kurių KMI yra normalus [9]. Įdomu tai, jog dėl riebalinio audinio moduluojamo uždegimo nutukusiems asmenims eozinofilai kaupiasi kvėpavimo takų pogrėivėje, bet ne spindyje, todėl, remiantis ankstesniais skreplių tyrimais, klaidingai manyta, jog nutukusiems asmenims būdingas sumažėjęs eozinofilų kiekis [10]. Zheng ir kolegų tyrimo duomenimis, nutukusių, ne atopinės kilmės astma sergančių pacientų skrepliuose aptikta padidėjęs neutrofilų, o nutukusių, atopinės kilmės astma sergančių – makrofaagų kiekis [11].

Kitame tyrime, palyginus astma sergančius nutukusius ir normalaus KMI pacientus, pastebėtas ir surfaktanto baltymo A, moduluojančio atsaką į infekcinis sukelėjus, kiekio sumažėjimas nutukusių asmenų grupėje [12]. Nutukimo metu randamas didesnis leptino bei mažesnis adiponektino kiekis. Žmogaus kvėpavimo takų epitelio ląstelės ekspresuoja leptino receptorius, kurio kiekis kvėpavimo takuose koreliuoja su plazmos leptino kiekiu ir KMI. Šių receptorių kiekis sumažėja, esant sunkiai astmai dėl kvėpavimo takų remodeliacijos. O adiponektinas siejamas su apsauginiu poveikiu ir mažesne astmos rizika, tačiau reikalingi tolesni tyrimai, pagrindžiantys uždegimą slopinamąjį poveikį [8].

NUTUKUSIŲ ASMENŲ ASTMOS SINDROMAS. KAS TAI?

Pastaraisiais metais vis dažniau pradedamas vartoti nutukusių asmenų astmos sindromo terminas. Epidemiologinių ir eksperimentinių tyrimų duomenimis, nutukimo sukeliamas sisteminis uždegimas, plaučių funkcijos pokyčiai, medžiagų apykaitos sutrikimai gali skatinti astmos vystymąsi. Kita vertus, astma, kaip fizinį aktyvumą ribojantis ir gyvenimo kokybę bloginantis veiksnys, gali prisidėti prie nutukimo progresavimo. Vienos nuomonės, kas lemia šio sindromo vystymąsi, nėra: ar nutukimas sąlygoja astmą, ar atvirkščiai (o gal abu šių ligų mechanizmai bendrai sąlygoja vienas kitą), bet vis tik daugiau duomenų, jog būtent lėtinis uždegimas, metaboliniai sutrikimai ir atsparumas insulinui yra patys svarbiausi rizikos veiksniai [13]. Dabar išskiriami keli nutukusių asmenų astmos sindromo fenotipai: ankstyvos pradžios, vėlyvos pradžios, o kai kurie autoriai išskiria ir trečią – neutrofilinio kvėpavimo takų uždegimo astmos fenotipą. Ankstyvos pradžios fenotipu sergantiems pacientams būdingas didesnis Th2 ląstelių kiekis ir sunki ligos eiga. Vėlyvos pradžios nutukusių asmenų astmos fenotipu dažniausiai serga moterys, nustatomas reikšmingas uždegiminis aktyvumas riebaliniame audinyje ir tik nežymus kvėpavimo takų uždegimas. Trečiasis fenotipas yra susijęs su neutrofiliniu kvėpavimo takų uždegimu ir šiam fenotipui būdingas astmos pagerėjimas, sumažėjus kūno svoriui [13].

NUTUKIMAS IR ASTMOS GYDYMAS GLIUKOKORTIKOIDAIS

Nutukusiems pacientams būdinga prastesnė astmos kontrolė ir atsakas į įkvėpiamuosius GKK, blogesnė gyvenimo kokybė. Nustatyta, jog nutukusiems, astma sergantiems asmenims hospitalizacijos rizika yra nuo 4 iki 6 kartų didesnė nei nenutukusiems pacientams [14].

Manoma, jog nutukusiems pacientams atsakas į GKK sutrinka dėl kelių priežasčių:

1. Riebalinio audinio sekretuojami uždegiminiai citokinai slopina atsaką į steroidus dalyvaujančią mitogenų aktyvuotą fosfatazę-1 [15].
2. Nutukusiems pacientams astma dažnai vystosi dėl kitų (aukščiau aprašytų), ne alerginių priežasčių, todėl tradiciniai medikamentai yra mažiau veiksmingi [16].
3. Anksčiau buvo manoma, jog nutukusių pacientų astmos kontrolė yra prastesnė dėl vitamino D stygiaus, tačiau pastarųjų metų tyrimai rodo, jog vitamino D papildų vartojimas nekeitė astmos kontrolės (tyrimo pirminė baigtis – laikas iki astmos paūmėjimo, taikant gydymą) [17].

Atsparumas GKK apibrėžiamas kaip < 15 proc. forsuito iškvėpimo tūrio padidėjimas per 1 sek., taikant adekvatų gydymą GKK 2 savaites. Iki šiol nėra

žymenų atsparumui GKK nustatyti, todėl pacientai vartoja vis didesnes GKK dozes astmos kontrolei pasiekti, iki kol diagnozuojamas atsparumas GKK. Šie pacientai susiduria su nepageidaujamu ilgalaikio GKK vartojimo poveikiu (pvz., padidėjusia infekcijų, osteoporozės, hiperglikemijos rizika ir kt.) [18]. Įdomu tai, jog astmai gydyti vartojamų GKK poveikis kūno svorio pokyčiams priklauso nuo lyties. Vieno tyrimo duomenimis, didėjant įkvėpiamąjį GKK dozei, vyrų kūno masė mažėja, o moterų – didėja (flutikazono dozei padidėjus 500 µg, vyrų kūno masė sumažėjo 1,3 kg (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – –2,84–0,25), moterų padidėjo 0,94 kg (95 proc. PI – 0–1,89) [19]. Fardet ir kolegos, tyrę pacientų, ilgą laiką (> 3 mėn.) sistemiskai vartojusių GKK, svorio pokyčius, nustatė, jog 39,6 proc. pacientų svorio prieaugis buvo daugiau nei 2 kg, o svorio prieaugis daugiau nei 10 proc. nustatytas dešimtadaliui pacientų. Šiame tyrime taip pat nustatyta didesnio svorio prieaugio tendencija moterų grupėje. Visgi, autorių nuomone, atsižvelgus į įprastą svorį ir į natūralų svorio kitimą, sisteminių GKK sukeltas svorio prieaugis yra mažesnis, nei įprasta manyti [20].

NUTUKIMO GYDYMAS. AR JIS KEIČIA ASTMOS KONTROLĘ?

Nutukusiems astma sergantiems pacientams svorio netekimas siejamas su geresne astmos kontrole, geresniais plaučių funkcijos rodikliais ir gyvenimo kokybe. Šių rodiklių pagerėjimas tiesiogiai priklauso nuo netekto svorio kiekio, ypač jei pagerėja ir metaboliniai rodikliai, bet ne nuo to, koku būdu tas svoris sumažintas. Astmos būklės pagerėjimui pasiekti rekomenduojama, kad svorio sumažėjimas būtų ne mažiau 7–8 proc. [21].

Šiuo metu nutukimo gydymui taikomi keli metodai:

1. Gyvensenos korekcija. Mitybos korekcija ir fizinis aktyvumas kartu su elgesio terapija – tai gydymo pagrindas, rekomenduojamas ne tik sergantiesiems nutukimu visą gyvenimą (kai KMI ≥ 30 kg/m²), bet ir visiems žmonėms. Gydymas vertinamas kaip veiksmingas, jei pasiekiamas svorio sumažėjimas ne mažiau nei 5 proc. kūno svorio ir svorio sumažėjimas išlaikomas ne mažiau nei 0,5–1,0 metus [22, 23].
2. Medikamentinis gydymas rekomenduojamas tais atvejais, kai gyvensenos korekcijos neužtenka, kad būtų pasiektas reikiamas svorio sumažėjimas sergantiesiems nutukimu ir asmenims, kuriems KMI ≥ 27 kg/m² bei yra antsvorio komplikacijos (arterinė hipertenzija, angliavandenių apykaitos sutrikimai ir kt.) arba KMI ≥ 30 kg/m². Dabar Lietuvoje nutukimui gydyti patvirtini du medikamentai: orlistatas ir naltreksono-bupriono derinys „Mysimba“. Pasaulyje vartojami ir kiti medikamentai, kurie tikėtina, greitai laiku bus

prieinami ir Lietuvoje – liraglutidas, semaglutidas. Medikamentis nutukimo gydymas laikomas veiksmingu, jei kūno svoris sumažėja ne mažiau 5 proc. po 3 mėn., taikant rekomenduotas didžiausias vaisto dozes [22].

3. Chirurginis nutukimo gydymas (bariatrinės operacijos ir endoskopinis nutukimo gydymas) rekomenduojamas, kai KMI ≥ 40 kg/m² arba jei KMI ≥ 35 kg/m² ir yra nutukimo komplikacijų (cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, miego apnėja ir kt.). Svarstyti šią gydymo galimybę rekomenduojama ir kai KMI ≥ 30 kg/m², pasireiškus nutukimo komplikacijoms [22].

Nustatyta, jog fizinis aktyvumas prisideda ne tik prie svorio netekimo, bet ir slopina kvėpavimo takų uždegimą. Mendes ir kolegos ištyrė, jog aerobiniai pratimai (3 mėn. trukmės programa, sudaryta iš 24 pusvalandžio trukmės treniruočių, naudojantis bėgimo takeliu, pasiekiant 60–80 proc. didžiausio deguonies suvartojimo) mažina skreplių eozinofiliją ir azoto monoksido frakciją iškvėpiamame ore vidutine–sunkia astma sergantiems pacientams. Šiame tyrime didesnis pagerėjimas pastebėtas, esant labiau išreikštam kvėpavimo takų uždegimui [24].

Nutukusiems pacientams bariatrinė chirurgija gerina plaučių funkciją. Huisstede ir kolegų tyrime, restrikcijos rodikliai, smulkiųjų kvėpavimo takų funkcija pagerėjo abejuose lyginamosiose grupėse (nutukę pacientai, sergantys ir nesergantys astma), tačiau obstrukcijos rodikliai – tik nutukusių pacientų, nesergančių astma, grupėje. Tyrime taip pat nustatytas kliniškai reikšmingas su astma susijęs gyvenimo kokybės pagerėjimas po bariatrinės operacijos, tačiau bariatrinės operacijos nekeitė pacientų vartojamų medikamentų arba jų dozių [25]. Tiesa, kitų tyrimų duomenimis, bariatrinės operacijos gali daugiau nei trečdaliu sumažinti astmos gydymui reikalingų medikamentų kiekį [26]. Kitame tyrime lygintas metabolinio sindromo kriterijus atitinkančių ir neatitinkančių astma sergančių pacientų atsakas į bariatrinę operaciją. Nustatyta, jog pacientams, kurie neatitinka metabolinio sindromo kriterijų, astmos kontrolės testo rezultatai ir astmos kontrolė po 12 mėn. pagerėjo (nuo 20,4 iki 22,1 proc. ir nuo 58 iki 78 proc. atitinkamai), o kriterijus atitinkantiems – rezultatai po bariatrinės operacijos reikšmingai nepakito. Taip pat pastebėta, jog tyrimo dalyviai, kuriems metabolinis sindromas išliko ir po bariatrinės operacijos, turėjo didžiausią nekontroliuojamos astmos riziką [27]. Šie rezultatai leidžia daryti prielaidą, jog metabolinis sindromas savaime yra rizikos veiksnys blogesnei astmos kontrolei, nepriklausomai nuo svorio pokyčių.

APIBENDRINIMAS

Antsvoriu ir nutukimu serga daugiau nei pusė visuo-
menės. Sergamumas astma pastaraisiais dešimtmečiais

Pulmonologija ir alergologija

taip pat didėja, o tai siejama su epidemija tapusiu nutukimu. Ryšys tarp abiejų ligų aiškinamas tiek su pakitusia kvėpavimo biomechanika, tiek su nutukimo sąlygotu lėtiniu uždegimu. Astma, kaip fizinį aktyvumą ribojantis ir gyvenimo kokybę bloginantis veiksnys, gali prisidėti prie nutukimo progresavimo. Pastaraisiais metais išskiriamas nutukusių asmenų astmos sindromas, kurio skirtingi fenotipai turi skirtingą ligos eigą ir prognozę. Astmos gydymas įkvepiamaisiais GKK daliai pacientų siejamas su nežymiu svorio prieaugiu. Nutukimas sunkina astmos eigą: stebima blogesnė ligos kontrolė ir prastesnis atsakas į gydymą, o bet kokiais nutukimo gydymo būdais sumažinus kūno svorį ir pagerėjus metaboliniams rodikliams, gerėja astmos eiga. Astmos būklės pagerėjimui pasiekti rekomenduojama, kad svorio sumažėjimas būtų ne mažiau 7–8 proc.

Nutukimas ir astma – dvi glaudžiai tarpusavyje susijusios lėtinės ligos, kurių geram valdymui reikalinga ilgalaikė gydymo strategija, paciento ir jo artimųjų įtraukimas ir įgalinimas valdyti ligą, įvairių specialistų bendradarbiavimas.

LITERATŪRA

1. **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.
2. Over half of adults in the EU are overweight. Available at: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/>. Date last updated: July 21 2021. Date last accessed: August 10 2023.
3. Health of Population of Lithuania (edition 2020). Available at: <https://osp.stat.gov.lt/en/lietuvos-gyventoju-sveikata-2020/kmi>. Date last updated: 2020. Date last accessed: August 10 2023.
4. Obesity an underestimated threat public perceptions of obesity in Europe. Available at: <https://cdn.easo.org>. Date last updated: 2015. Date last accessed: August 10 2023.
5. **Chapelot D, Charlot K.** Physiology of energy homeostasis: Models, actors, challenges and the glucoadipostatic loop. *Metabolism.* 2019;92:11-25.
6. **Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al.** An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7(5):325-35.
7. **Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, DeMolles D, Weiss ST.** Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the normative aging study. *Thorax.* 2002;57(7):581-5.
8. **Baffi CW, Winnica DE, Holguin F.** Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Res Pract.* 2015;1:1.
9. **Farahi N, Loutsios C, Tregay N, Wright AKA, Berair R, Lok LSC, et al.** In vivo imaging reveals increased eosinophil uptake in the lungs of obese asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(5):1659-1662.e8.
10. **McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al.** A large subgroup of mild-to moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(6):612-9.
11. **Zheng J, Zhang X, Zhang L, Zhang HP, Wang L, Wang G.** Interactive effects between obesity and atopy on inflammation: A pilot study for asthma phenotypic overlap. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 117:716-7.
12. **Lugogo N, Francisco D, Addison KJ, Manne A, Pederson W, Ingram JL, et al.** Obese asthmatic patients have decreased surfactant protein A levels: Mechanisms and implications. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):918-926.e3.
13. **Peters U, Dixon AE, Forno E.** Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1169-79.
14. **Holguin F, Bleeker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al.** Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1486-93. e2
15. **Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY.** Body mass and glucocorticoid response in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2008;178:682-7.
16. **Forno E, Acosta-Perez E, Brehm JM, Han YY, Alvarez M, Colon-Semidey A, et al.** Obesity and adiposity indicators, asthma, and atopy in Puerto Rican children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1308-14, 1314.e1-5.
17. **Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F.** Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(20):2083-91.
18. **Henderson I, Caiazzo E, McSharry C, Guzik TJ, Maffia P.** Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? *Pharmacol Res.* 2020;160:105189.
19. **Rizk AK, Lavoie KL, Pepin V, Wright A, Bacon SL.** Sex differences in the effects of inhaled corticosteroids on weight gain among patients with asthma. *Int Sch Res Notices.* 2012; 2012: 1-7.
20. **Fardet L, Nazareth I, Petersen I.** Long-term systemic glucocorticoid therapy and weight gain: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1502-11.
21. **Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al.** European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts.* 2019;12(1):40-66.
22. **Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al.** Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875-91.
23. **Cawley J, Meyerhoefer C, Biener A, Hammer M, Wintfeld N.** Savings in medical expenditures associated with reductions in Body Mass Index Among US Adults with Obesity, by Diabetes Status. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(7):707-22.
24. **Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al.** Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(2):197-203.
25. **van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, Biter LU, van de Geijn GJ, Taube C, et al.** Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax.* 2015;70(7):659-67.
26. **Guerron AD, Ortega CB, Lee H-J, Davalos G, Ingram J, Portenier D.** Asthma medication usage is significantly reduced following bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2019;33(6):1967-75.
27. **Forno E, Zhang P, Nourai M, Courcoulas A, Mitchell JE, Wolfe BM, et al.** The impact of bariatric surgery on asthma control differs among obese individuals with reported prior or current asthma, with or without metabolic syndrome. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214730.