

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Fenotip astme u gojazne dece

Obese Asthma Phenotype in Children

Snežana S. Živanović^{1,2}

¹Klinika za Pedijatriju, Klinički Centar Niš, Niš, Srbija

²Medicinski Fakultet, Univerziteta u Nišu, Srbija

Sažetak Perzistentni porast prevalencije gojaznosti u dece i adolescenata izaiva zabrinutost zbog paralelnog porasta prevalencije astme u vezi sa gojaznošću. Tokom poslednje decenije brojni autori su istraživali moguće korelacije između gojaznosti i astme i ukazivali na složenu multifaktorijalnu vezu. Brojni mehanizmi dovode do posebnog fenotipa astme u gojazne dece, tzv. astme gojaznih: mehanički, inflamatorni, hormonski, genetski i imuni faktori.

Ključne reči: astma, gojaznost, fenotip, deca

Summary The increase of obesity prevalence in children and adolescents raises concerns about the parallel increase of obesity-associated asthma. During the last decade, different authors investigated possible correlations between obesity and asthma and pointed to a complex multifactorial relationship. Many mechanisms can be involved in asthma obese phenotype in children including mechanical, inflammatory, genetic, hormonal and immune factors

Key words: asthma, obesity, phenotype, children

Uvod

Gojaznost i astma su multifaktorijalne, najčešće hronične bolesti u detinjstvu na koje utiče interakcija genetske predispozicije i faktora sredine. Poslednjih decenija prevalencija gojaznosti i astme u svetu je u porastu i kod dece i odraslih osoba. Svetska zdravstvena organizacija procenjuje da je 40 miliona dece do pete godine i 330 miliona dece i adolescenata od 5-19 godine gojazno ili ima prekomernu težinu. Astma se sreće u 15,7% gojazne dece (1). U zavisnosti od geografskog regiona prevalencija astme u dečjem uzrastu kreće se od 1 do 32% (2).

U kliničkoj praksi za procenu gojaznosti se koriste različiti parametri. Indeks telesne mase (ITM) se izražava odnosom telesne težine u kilogramima i telesne visine u metrima na kvadrat ($ITM = \frac{TT \text{ (kg)}}{TV^2 \text{ (m}^2\text{)}}$). Obim struka je direktno proporcionalan količini visceralne masti i precizniji je marker za procenu kardiovaskularnih rizika ali i rizika za razvoj astme. U istraživačke svrhe se koriste i meranja debljine potkožnog masnog tkiva, odnos obima struka i kukova kao i analize bioimpedanse (2). Gojaznost je i stanje praćeno inflamacijom niskog stepena. Astma je takođe hronična inflamatorna bolest koja najčešće počinje u detinjstvu. Heterogenu prirodu astme čine brojni fenotipovi (kliničke karakteristike, prirodni tok i odgovor na terapiju) i endotipovi (patofiziološki i /ili molekularni mehanizmi).

Poseban fenotip astme je astma u gojazne dece ili tzv. "Obese asthma (OA)". To je složena i još uvek nedovoljno jasna bolest. Gojazna deca sa astmom ispoljavaju teži fenotip bolesti koji se karakteriše narušenim kvalitetom života, čestim egzacerbacijama i hospitalizacijama i sub-optimalnim odgovorom na uobičajeno lečenje. Ne samo da gojaznost i astma utiču nezavisno na imuni sistem brojnim,

složanim putevima, već su i patofiziološke veze među njima opisane. U poređenju sa zdravom decom astma je češća kod gojazne dece. Gojaznost je i nezavisni faktor rizika za razvoj dečje astme i prosečno četvrtina novodijagnostikovanih slučajeva dečje astme nastaje zbog gojaznosti. Međutim ima dokaza da je astma nezavisni prediktivni faktor rizika za razvoj gojaznosti. Ovi nalazi sugerišu da veza između gojaznosti i astme može biti bidirekciona (3,4,5). Hospitalizovana deca sa astmom koja su gojazna duže ostaju u bolnici i u većem su riziku za mehaničku ventilaciju. Gojazna deca sa astmom su osetljivija na vazdušno zagađenje u zatvorenom prostoru i izraženije simptome tokom ekspozicije na njih. Potencijalni mehanizmi uticaja gojaznosti na astmu prikazani su na tabeli 1.

Plućna funkcija	- Odrasli: restriktivni obrazac - Deca: opstruktivni obrazac
Etiološki faktori	- Genetika, epigenetika i - <i>In utero</i> uticaji - Ishrana - Mikrobiom
Inflamacija-Adipokini	- Citokini, Hemokini - Hormoni regulatori energije - Reaktanti akutne faze
Komorbiditeti	- Gastroezofagusni refluks - Poremećaji disanja u snu - Dijabetes tip 2 - Hipertenzija

Tabela 1. Potencijalni mehanizmi veze između gojaznosti i astme

Table 1. The Potential Mechanisms of the Association between Obesity and Asthma

Plućna funkcija i fenotip astme u gojazne dece

Gojaznost izaziva značajne promene u mehanici grudnog koša i pluća sa smanjenjem komplijanse što utiče na promenu obrasca disanja i doprinosi pojavi respiratornih simptoma kao što su vizing, dispneja i ortopneja. Povećan intraabdominalni i pleuralni pritisak dovode do redukcije ekspiratornog rezervnog volumena (ERV) i funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC). Gojazne odrasle osobe pokazuju restriktivni ventilacioni deficit sa redukcijom forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) u prisustvu normalnog odnosa između forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi (FEV₁) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC). Gojazna deca demonstriraju tipičan opstruktivni obrazac plućne disfunkcije koji se karakteriše povećanjem FEV₁ i FVC, ali i nižim odnosom FEV₁/FVC (Tiffn indeks). Razlog tome je disanapsa, termin koji označava nejednak rast plućnog parenhima i kalibra disajnih puteva i utiče na sniženje plućne funkcije u gojazne dece. Deca klasifikovana kao predgojazna ili gojazna imaju veću verovatnoću da imaju disanapsu, nezavisno od statusa astme. Kod gojazne dece sa astmom disanapsa je povezana sa težom astmom i gorom kontrolom astme, smanjenim odgovorom na inhalatorne kortikosteroide (IKS) i težim egzacerbacijama. Profil distribucije masnog tkiva pokazuje nezavisne uticaje na ventilacionu funkciju. Parametri plućne funkcije, FVC, FEV₁ i TLC su značajno niži u osoba sa centralnom distribucijom masnog tkiva. Polne razlike u distribuciji masti su od značaja i doprinose većem uticaju masnog tkiva na FVC kod muškog pola. Visceralno masno tkivo u gojazne dece utiče na plućnu funkciju i u vezi je sa većim rizikom za pojavu astme (4,5). Dislipidemija i rezistencija na insulin su u vezi sa sniženim odnosom FEV₁ i FVC. Insulin je trofički stimulus za glatke mišićne ćelije malih disajnih puteva. On stimuliše produkciju laminina fosfo-inozitol 3 kinaznim putem dovodeći do hipertrofije mišića. Dodatno pojačava bronhijalnu hiperreaktivnost (BHR) stimulacijom parasimpatičke inervacije. Svi ovi mehanizmi promovišu bronhijalnu opstrukciju tokom fizičkog napora i percepciju respiratornog napora tokom inspirijuma (6, 13).

Etiološki faktori

Genetika i epigenetika

I gojaznost i astma imaju izvesne zajedničke genetske mehanizme. Polimorfizmi gena za β 2 adrenergički receptor (ADRB2), na hromozomu 5q31-q32 i TNF- α na hromozomu 6p21.3 su u vezi sa astmatskim, ali i gojaznim fenotipom i težinom bolesti. Gen za glukokortikoidni receptor - NR3C1 ima ulogu u inflamacijskom odgovoru i u vezi je sa gojanošću i astmom. Kod astmatičara, povećanje broja glukokortikoidnog receptora je u vezi sa težim oblicima bolesti i fatalnim ishodom (7). Poliformni aleli za IGF na hromozomu 12q23, su u signifikantnoj asocijaciji sa bazalnim procentom masti, količinom slobodne masti i promenama u masnim kiselinama pri naporu. Na hromozomu 11q13 su geni UCP2, UCP3 i niskoafinitetni receptor za imunoglobulin E. U disajnim putevima,

aktivirane bronhijalne epitelne ćelije stvaraju IGF, koji stimuliše proliferaciju miofibroblasta i deluje kao mitogen u ko-kulturi sa leukotrijenom D4 na proliferaciju glatkih mišićnih ćelija. Ova zapažanja navode na zaključak, da IGF ima važnu ulogu u procesu remodelovanja disajnih puteva u hroničnoj astmi (8). Studije analize asocijacije genoma identifikuju tri gena sa heterogenim efektima na gojazni i negojazni fenotip astme: IKZF4 (IKAROS family zinc finger 4 gene) i IGSF5 (član 5 gena superfamilije imunoglobulina) u vezi su sa gojaznim fenotipom dok je SLC9A4 (član 9 gena porodice nosača) u vezi sa negojaznom fenotipom astme (9). IKZF4 kodira transkripcioni faktor koji kontroliše funkcije T regulatornih limfocita, dok SLC9A4 učestvuje u kodiranju člana superfamilije imunoglobulina koji obezbeđuju adheziju ćelijsko-ćelijskim uskim vezama (9).

Fenotip astme u gojazne dece ne mora direktno biti determinisan genetskim polimorfizmima već može biti pod uticajem regulacije epigenoma ili transkriptoma u postnatalnom periodu. Epigenetski obrazac DNA metilacije je opisan kod gojazne dece sa astmom. Analize CD4 +T ćelijskih transkriptoma ukazuju na ekspresiju Th1 zavisnih puteva koji su različito ispoljeni u gojazne u poređenju sa negojaznom decom sa astmom (10)

In utero uticaji

Još za vreme intrauterinog života počnju rizici za gojaznost i astmu kao što su ITM majke, ishrana i način porođaja. Gojaznost majke i prirast u telesnoj težini tokom trudnoće su nezavisno povezani sa većim (~15 do 30 puta) rizikom za astmu kod potomaka. Prospektivne epidemiološke studije pokazuju da je fizička aktivnost majke tokom trudnoće važna za razvoj simpatičkog nervnog sistema (SNS) fetusa još u *in utero* sredini. I drugi faktori sredine, ishrana majke i maternalni stres utiču na aktivnost SNS u fetusa. Smanjena ili neadekvatna aktivnost SNS doprinosi i gojaznom i astmatskom fenotipu (11).

Ishrana

Mediteranska ishrana bogata voćem, povrćem i n-3 polinezasićenim masnim kiselinama štiti od razvoja astme, pogoršanja astme zbog pozitivnog uticaja na inflamaciju, oksidaciju i mikrobiološki sastav. Nasuprot tome, zapadnjačka dijeta bogata zasićenim masnim kiselinama i sa malo antioksidansa i više šećera, stimuliše inflamaciju i povećava rizik od predškolskog vizinga i astme i negaivno utiče na plućnu funkciju (5). Astma u detinjstvu može biti pod uticajem ishrane majke tokom trudnoće, posebno u vezi sa unosom određenih namirnica kao što su riba, voće i povrće bogate hranljivim materijama i vitaminima (vitamin E, D, cink i polinezasićene masne kiselini) (6,12).

Nedostatak vitamina D je faktor rizika za razvoj i gojaznosti i astme. Takođe, prenatalna insuficijencija vitaminom D u vezi je sa gojaznošću kod potomaka, dok prenatalna suplementacija vitaminom D nesigifikantno redukuje rizik za vizing u prve tri godine života. Jasno je dokazana veza između nedostatka vitamina D i respiratornih virusnih infekcija koje izazivaju egzacerbacije astme i rezistenciju na kortikosteroide (5,11).

Mikrobiom i patofiziologija u OS

Bakterijska kolonizacija creva igra ključnu ulogu u fermentaciji dijetetskih vlakana i stvaranju kratkolančanih masnih kiselina (KMK). Obezogena dijeta je obično bogata mastima i siromašna u rastvorljivim vlaknima. Nizak nivo vlakana je povezan sa promenama u mikrobiomu creva i cirkulišućim nivoima KMK. Bakterije, tzv. Bacteroidete glavni proizvođač KMK su snižene u crevima i u plućima astmatičara. U eksperimentima na miševima ishrana bogata vlaknima povećava nivo acetata koji inhibiše razvoj alergijske inflamacije u disajnim uticajem na histon deacetilazu 9 i funkcije T regulatornih limfocita. Ovaj efekat se uočava kod potomaka miševa kroz epigenetsku modifikaciju FoxP3 promotera. Visoki nivoi acetata u žena se povezuje sa smanjenim rizikom za alergijske bolesti disajnih puteva kod dece (10).

Drugi faktor koji menja mikrobiom u disajnim putevima je prekomerna upotreba antibiotika. Rane promene u mikrobiomu utiču na maturaciju imunog sistema što prethodi pojavi astme. Suplementacija probioticima u ranom životu (već *in utero*, trudnici, odojčetu) redukuje rizik za atopiju ali ne i astmu (12).

Inflamacija /adipokini

U gojaznih osoba masno tkivo hipertrofiše i biva infiltrirano proinflamatornim M1 makrofagima. Aktivirani makrofagi i hipertrofisani adipociti proizvode proinflamatorne citokine i leptin a smanjena je proizvodnja adiponektina. Metabolička inflamacija izaziva sistemske komplikacije gojaznosti kao što su dijabetes tip 2, steatoza jetre i metabolički sindrom. Ova zapažanja su dovela do pretpostavke da su isti mehanizmi uključeni i u bronhijalnoj inflamaciji u astmi. Makrofagi u masnom tkivu učestvuju u lokalnoj i sistemske inflamaciji regrutovanjem i aktivacijom tip 1 T pomažućih limfocita (Th1 Ly).

Aktivirani Th1 limfociti pojačavaju imuni odgovor proizvodnjom proinflamatornih citokina i inflamatornih markera (TNF α , IL-8, IL-6, visoko senzitivnog C reaktivnog proteina, MCP-1). Takođe izazivaju aktivaciju monocita i njihovu transformaciju u makrofage. Svi ovi proinflamatorni citokini utiču na funkciju pluća aktivacijom vaskularnih endotelinih ćelija, fibroblasta, glatkih mišićnih ćelija ili respiratornih epitelinih ćelija. Interleukin-6 utiče na diferencijaciju naivnih T ćelija u Th 17 ćelije i na taj način indirektno utiče na funkciju pluća kroz dejstva IL-17. Pored toga TNF- α učestvuje u privlačenju neutrofila i eozinofila i aktivaciju T ćelija u disajnim putevima i predstavlja moguću konekciju između inflamacije tip 1 (TH2-nizak) i tip2 (TH2-visok). Aktivacijom kongenitalnih tip 2 limfoidnih ćelija (ILC2) može se objasniti zašto se elevirani T2 citokini (IL-4 i IL-5) pronalaze u astmi paralelno sa povećanjem TNF- α . Fenotip astme u gojaznih osoba se karakteriše neutrofilnom ili paucigranulocitnom inflamacijom u disajnim putevima, tj. T2-niskom inflamacijom. S druge strane povišeni nivoi IL-5 i submukozne eozinofilije su opisani u gojaznih pacijenata sa teškom astmom (18). Razlog ovome bi mogo biti nedavno otkriće kod dece da se transkriptom CD4+ T ćelija dobijenih od gojazne dece sa astmom razlikuje od transkriptoma

CD4+ T ćelija dece sa astmom normalne težine. Aktivirani putevi distalno od CDC42 mogu igrati ulogu u neatopijskom Th1 imunom odgovoru u gojazne astmatične dece. Astmu karakteriše pojačan sistemski oksidativni stres sa disbalansom između celularne antioksidativne odbrane i prekomerne produkcije slobodnih radikala i reaktivnih kiseoničnih vrsta odgovornih za oštećenje pluća i oslobađanje proinflamatornih citokina koji promovišu sistemsku inflamaciju. Činjenica je da je sistemska inflamacija izraženija kod gojaznih astmatičara nego gojaznih osoba bez astme. Različiti adipokini poreklom iz adipoznog tkiva imaju proinflamatorne osobine čija uloga u inflamaciji još nije dovoljno razjašnjena (14), tabela 2..

Hipertrofično /disfunkcionalno belo masno tkivo	
Izmenjen obrazac sekrecije adipokina	
Pojačana sekrecija proinflamatornih citokina	Smanjena sekrecija antiinflamatornih citokina
Leptin	Adiponektin
TNF- α , IL-6, IL-1	Adipolin
Lipokalin	Omentin-1
Progranulin	CTRP3
Visfatin	CTRP6
Resistin	CTRP9
CCL2, CXCL5	SFRP5
ANGPTL2	
RBP-4	
PDF	

Tabela 2. Izmenjen obrazac adipokina u disfunkcionalnom adipoznom tkivu

Table 2. Altered adipokine secretion pattern in dysfunctional adipose tissue

(ANGPTL2, angiopoietin-like protein 2; CCL2, CC-chemokine ligand 2; CXCL5, CXC-chemokine ligand 5; CTRP, C1q/TNF-related protein-3; CTRP, C1q/TNF-related protein-6; CTRP, C1q/TNF-related protein-9; PEDF, pigment epithelium-derived factor; RBP-4, retinol binding protein 4; SFRP5, secreted frizzled related protein 5) (Umano GR et al. Front 2019).

Leptin, proinflamatorni adipokin ima važnu ulogu u embrionalnom i fetalnom razvoju i uskladištenju masti regulacijom apetita, metabolizma, autonomnog nervnog sistema i energijskog balansa. Međutim, leptin je uključen i u regulaciji proizvodnje surfaktanta i razvoja pluća u novorođenčadi i stim u vezi i u patogenezi respiratornih bolesti.

Nivo leptina je veći u gojazne dece i odraslih, takođe je i ekspresija leptina značajno veća u gojazne dece i adulta sa astmom u poređenju sa gojaznim osobama bez astme. Viši nivoi leptina se beleže i kod dece sa nekontrolisanom astmom. Kod dece, tinejdžera i adultnih osoba su nivoi leptina u inverznoj korelaciji sa FEV₁ i odnosom FEV₁/ FVC. Leptin utiče na povećanu produkciju citokina iz plućnih fibroblasta i bronhijalnih epitelinih ćelija koji utiču na pogoršanje astme u gojaznih osoba.

Zheng i autori sugerišu da je leptin ključni faktor rizika za razvoj alergijske astme kod gojaznih osoba indukcijom posebnog proteina (XBP1- protein response factor) stimulatora dužeg preživljavanja proalergijskih limfocita i

produkcije citokina (5,15). Gubitak u telesnoj težini praćen je signifikantnim promenama u sistemskom i plućnom inflamatornom profilu u astmatičnih pacijenata. Kontrola astme je bolja i bečleži se porast antiinflamatornih medijatora (adiponektin) i redukcija proinflamatornih medijatora (leptin) (16).

Komorbiditeti

I gojaznost i astmu prate zajednički komorbiditeti: psihosocijalni problemi (anksioznost i depresija), respiratorni problemi u vezi sa gornjim disajnim putevima, poremećaji disanja u snu, disfunkcionalni respiratorni simptomi i gastroezofagusni refluks (GER). Ovi preklapajući komorbiditeti mogu međusobno da se pojačavaju. S druge strane komorbiditeti gojaznosti, GER i opstruktivni apneja u snu mogu da simuliraju simptome astme i da dovedu do pogrešnog tumačenja i upotrebe nepotrebnih lekova za astmu, koji ne dovode do kliničkog poboljšanja (17).

Obese asthma“ fenotip

Fenotip astme u gojazne dece - “obese asthma” se karakteriše drugačijim osobinama astme u poređenju sa klasičnim fenotipom astme u negojazne dece (12,18) (tabela 3).

	“Klasični”fenotip astme	“Obese Asthma” fenotip
Prik test na inhalatorne alergene	Pozitivan	Negativan
Biomarkeri		
- FeNO	Visok	Nizak
-Eozinofili u perifernoj krvi	Povišeni	Niski
- Ukupni IgE	Nizak	Nizak
Obrazac inflamacije	Th2 polarizacija	Th1 ili Th17 polarizacija
Ćelijski odgovor	Th2 limfociti, tip 2 urođenih limfoidnih ćelija, eozinofili i mast ćelije	Neutrofilii, tip 3 urođenih limfoidnih ćelija, makrofagi
Inflamatorni citokini	IL-4, IL-5, IL-13	IL-6, IL-17, IL-21, IL-22, IFN-gama
Inflamacija u disajnim putevima	Većinom eozinofilna	Većinom neutrofilna
Kontrola bolesti/odgovor na steroidnu terapiju	Generalno dobra	Generalno loša

Tabela 3. Dva fenotipa dečje astme

Table 3. The two phenotypes of childhood asthma

Zaključak

Fenotip astme u gojazndece i odraslih osoba karakteriše sistemsko zapaljenje masnog tkiva sa citokinima i markerima koji u početku odgovaraju neeozinofilnoj T2-niskoj inflamaciji. Međutim, postoje i preklapanje sa visokom T2 inflamacijom, što može imati klinički značaj. Pogoršanje inflamacije u disjnim putevima gojazne dece sa astmom doprinosi hiperleptinemija praćena insulinskom rezistencijom.

Adekvatan balans između leptina i adiponektina kod dece sa astmom je preduslov za bolju kontrole simptoma. Veoma je važno napraviti razliku između astme pogoršane gojaznošću i astme izazvane gojaznošću. Dalje razjašnjenje ovih patogenetskih mehanizama je od velikog značaja za razvoj ciljanih terapijskih strategija.

Literatura

- Di Cesare M, Sorić M, Bovet P et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Medicine* 2019; 17:212 <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-8>
- Serebrisky D, Wiznia A. Pediatric Asthma: A Global Epidemic. *Annals of Global Health*. 2019; 85(1): 6, 1–6. DOI: <https://doi.org/10.5334/aogh.2416>
- Hay C, Henrickson ES. The impact of obesity on immune function in pediatric asthma. *Cur Opin Clin Immunol* 2021; 21(2): 202-215. <https://doi.org/10.1097/ACI0000000000000725>
- Chen Z, Salam TM, Alderete L et al. Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children. *AJRCCM* 2017; 195(9): 1181-1188. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1691OC>
- Peters U, Dixon A. Obesity and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (4): 1169-1179. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.004>.
- Manuel SS, Luis GM. Nutrition, Obesity and Asthma in Children. The Role of Lung Function. *Nutrients* 2021; 13: 3837. <https://doi.org/10.3390/nu13113837>
- Pividori M, Schoettler N, Nicolae DL et al. Shared and Distinct Genetic Risk Factors for Childhood Onset and Adult Onset Asthma: Genome-and Transcriptome-wide Studies. *Lancet Respir Med* 2019; 7(6):509-522. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30055-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30055-4).
- Beuther AD, Weiss TS, Sauterland <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-231PP>
- Liu Y, Qu HQ, Qu J et al. Burden of rare coding variants reveals genetic heterogeneity between obese and non-obese asthma patients in the African American population. *Resp Research* 2022;23:116. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02039-0>
- Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun*. 2015; 6:7320. <https://doi.org/10.1038/ncomms8320>.
- Forno E, Young OM, Kumar R et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014; 134:e535–46. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0439>.
- Fainardi V, Passadore L, Labate M, et al. An Overview of the Obese-Asthma Phenotype in Children. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 636.

13. Rastogi D, Nico J, Johnston AD et al. CDC42-related genes are upregulated in helper T cells from obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141, 539–548.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.016>
14. Umano GR, Pistone C, Tondina E et al. Pediatric Obesity and the Immune System. *Front Pediatr* 2019; 7:487. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00487>
15. Sanches-Ortega H, Jimenez-Cortegana C, Novalbos-Ruiz JP et al. Role of Leptin as a link between Asthma and Obesity: A systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 546. <https://doi.org/10.3390/ijms22010546>
16. Baltieri L, Cazzo E, de Souza AL et al. Influence of weight loss on pulmonary function and levels of adipokines among asthmatic individuals with obesity: One-year follow-up. *Respir Med* 2018; 145, 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.017>
17. Brew BK, Caffrey Osvald E, Gong T et al. Pediatric asthma and non-allergic comorbidities: A review of current risk and proposed mechanisms. *Clin Exp Allergy*. 2022;52:1035–1047 <http://doi.org/10.1111/cea.14207>.
18. Mangova M, Lipek T, vHove M et al. Obesity-associated asthma in childhood. *Alergologie* 2020;4:76-85. <http://doi.org/10.5414/ALX02178E>

Primljen/Received: 27.1.2023.

Prihvaćen/Accepted: 20.2.2023.

Correspondance to:

Doc. dr Snežana Živanović
Klinika za pedijatriju, KC Niš
Bulevar dr Zorana Đinđića 48, Niš
Mail: snezanazivanovic.nis@gmail.com
