



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ



Διδακτορική Διατριβή

**«ΛΕΠΤΙΝΗ, ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ, ΓΡΕΛΙΝΗ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΟ
ΑΛΛΕΡΓΙΚΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ»**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΘΜΑ –
ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕ ΤΗ ΣΤΑΘΕΡΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ**

υπό

ΑΓΟΡΗΣ Α. ΤΣΑΡΟΥΧΑ

Ειδικευόμενης Καρδιολογίας 2013

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων

για την απόκτηση του Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2013

© 2013 Αγορή Τσαρούχα

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων της συγγραφέως (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2)

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (4^η/09-05-2012 ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης
*Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*
- 2^η Εξεταστής** Δρ. Ζωή Δανιήλ
*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 3^η Εξεταστής** Δρ. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα
*Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Αναστάσιος Γερμενής
*Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. Πασχάλης – Αδάμ Μολυβδάς
Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ιωάννης Μεσσήνης
*Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. Χαράλαμπος Σκουλάκης
*Επίκουρος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Ευχαριστίες

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή εκπονήθηκε στην Πνευμονολογική Κλινική του Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Κωνσταντίνου Γουργουλιάνη.

Οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τους ανθρώπους που συνέβαλαν στην αίσια έκβασή της.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη για την εμπιστοσύνη και το ενδιαφέρον που έδειξε τόσο κατά την ανάθεση της εργασίας όσο και στη διάρκεια διεξαγωγής της. Θα ήθελα επίσης να τον ευχαριστήσω για τη συμπαράσταση και την καθοδήγησή του σ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας μου.

Ευχαριστώ την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Ζωή Δανιήλ για την απόλυτη στήριξη και καθοδήγησή της κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και τη συγγραφή του κειμένου με τις παρατηρήσεις και τις υποδείξεις της συνέβαλε καθοριστικά σ' ένα επιστημονικά έγκυρο και άρτιο αποτέλεσμα.

Ευχαριστίες αρμόζουν επίσης:

Στον κ. Ηλία Ζιντζαρά για την παραχώρηση του λογισμικού στατιστικής επεξεργασίας, την επιλογή των βέλτιστων μεθόδων ανάλυσης και την καθοδήγηση στην ορθή ανάγνωση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Στην Επίκουρο Καθηγήτρια κ. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα για τη βιβλιογραφική ενημέρωση και τις όποιες επισημάνσεις.

Στο επιστημονικό προσωπικό του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής του Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας για τη συνεπή συνεργασία όποτε κι αν χρειάστηκε.

Στις συναδέλφους ιατρούς κ. Φωτεινή Μάλλη και κ. Καλλιόπη Τανού και στον αείμνηστο συνάδελφο ιατρό κ. Μάρκο Μηνά για την άψογη συνεργασία στο Εργαστήριο του Λειτουργικού Ελέγχου της Αναπνοής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, που διακριτικά και αδιάλειπτα ανησυχούν και με στέργουν, ιδιαίτερα το σύζυγό μου και ιατρό Χρήστο Δάενα για την αγάπη, την κατανόηση και την αμέριστη συμπαράστασή του σε κάθε επαγγελματική επιλογή και προσωπικό εγχείρημα και την κορούλα μου Ελένη, που από την πρώτη στιγμή άλλαξε την οπτική μου στη ζωή και με κάνει να νιώθω αληθινά σημαντική.

Αγορή Τσαρούχα
Λάρισα, Φεβρουάριος 2013

Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Αγορή Τσαρούχα του Αποστόλου, γεννηθείσα στις 19 Ιουλίου 1979 στην Καρδίτσα, ελληνικής υπηκοότητας, έγγαμη με 1 παιδί, κάτοικος Βόλου.

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ: Ειδικευόμενη ιατρός Καρδιολογίας, ασκούμενη στην Καρδιολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Βόλου «ΑΧΙΛΛΟΠΟΥΛΕΙΟ» (από τις 10 Οκτωβρίου 2012).

ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ: Φεβρουάριος 2005 – Απρίλιος 2006 θητεία ως ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου στο Π.Ι. Μαυραχάδων του Κ.Υ. Σοφάδων, συμπεριλαμβανομένης 3μηνης προπαρασκευαστικής εκπαίδευσης στο Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (φοίτηση 1998-2004).

Μετά την εκπλήρωση της υπηρεσίας υπαίθρου και για χρονικό διάστημα δύο ετών (Δεκέμβριος 2006 – Ιανουάριος 2009) συμμετείχα στις επιστημονικές δραστηριότητες της Πνευμονολογικής κλινικής του Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας υπό τη Διεύθυνση του Καθηγητή κ. Κωνσταντίνου Ι. Γουργουλιάνη.

Ειδικευόμενη ιατρός Παθολογίας, ασκούμενη στην Γ' Παθολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ» (Φεβρουάριος 2009 – Ιούλιος 2011).

ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ:

“Certificat de la langue français” του Γαλλικού Ινστιτούτου Αθηνών (1994)

“Proficiency certificate in English” του Πανεπιστημίου Cambridge (1993)

ΜΕΤΑΦΡΑΣΕΙΣ:

Richard W. Light, Παθήσεις του υπεζωκότα, Ιατρικές εκδόσεις Κωνσταντάρα 2011

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος: **Σύσταση σώματος σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα - σύγκριση με ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα, ΧΑΠ και υγιείς καπνιστές.** Μ. Μηνάς, Α. Παπαϊωάννου, **Α. Τσαρούχα**, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Κ. Κωστίκας.

20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος: **Ο ρόλος της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και της γρελίνης στο άσθμα - στη σταθερή νόσο και στην παρόξυνση.** **Α. Τσαρούχα**, Ζ. Δανιήλ, Φ. Μάλλη, Π. Γεωργούλιας, Κ. Κωστίκας, Μ. Μηνάς, Α. Μπαργιώτα, Κ.Ι. Γουργουλιάνης.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

HBA1C as an independent predictor of post stroke functional status in a hospital-based stroke study. I. Piliou, D. Koutete, V. Kalogeri, **A. Tsaroucha**, E. Alexaki, S. Pagoni, P. Tsiodra.

ERS Congress 2012: **Leptin, Adiponectin, and Ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods.** **A. Tsaroucha**, Z. Daniil, F. Malli, P. Georgoulas, M. Minas, K. Kostikas, A. Bargiota, E. Zintzaras, K.I. Gourgoulis.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (αγγλική γλώσσα):

K. Kostikas, **A. Tsaroucha**, M. Minas, S. Papiris, K.I. Gourgoulis, S. Loukides. **A young patient with wheezing and dyspnoea on exertion: is all that wheezes asthma?** Breathe 2009; 5(3).

M. Minas, A. Papaioannou, **A. Tsaroucha**, Z. Daniil, C. Hatzoglou, M. Sgantzou, K.I. Gourgoulis, K. Kostikas. **Body Composition in severe refractory asthma: comparison with COPD patients and healthy smokers.** PloSOne 2010; 5(10): e13233.

A. Tsaroucha, Z. Daniil, F. Malli, P. Georgoulas, M. Minas, K. Kostikas, A. Bargiota, E. Zintzaras, K.I. Gourgoulis. **Leptin, adiponectin, and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods.** J Asthma 2013; 50(2): 188-97.

**«ΛΕΠΤΙΝΗ, ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ, ΓΡΕΛΙΝΗ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΟ
ΑΛΛΕΡΓΙΚΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ»**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΘΜΑ – ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕ
ΤΗ ΣΤΑΘΕΡΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ**

ΑΓΟΡΗ Α. ΤΣΑΡΟΥΧΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2013

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων)
2. **Δρ. Ζωή Δανιήλ**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα**, Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Εισαγωγή: Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία και το άσθμα, αλλά οι μηχανισμοί που τη διέπουν δεν έχουν διευκρινιστεί. Ορμόνες του λιπώδους ιστού, όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, είναι πιθανό ότι εμπλέκονται, ενώ ο ρόλος της γρελίνης δεν έχει μελετηθεί.

Υλικό και Μεθοδολογία: Οι συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και της γρελίνης μετρήθηκαν σε 32 εμμηνοπαυσιακές ασθενείς με ελεγχόμενο άσθμα και 22 υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Στη συνέχεια, μελετήθηκαν οι πιθανές συσχετίσεις καθεμιάς από τις παραπάνω τρεις ορμόνες με δείκτες της πνευμονικής λειτουργίας και της φλεγμονής των αεραγωγών στο άσθμα, καθώς και οι πιθανές συσχετίσεις τους με τη βαρύτητα του άσθματος και το ατοπικό status. Σ' ένα δεύτερο σκέλος της μελέτης, όπου συμπεριλήφθηκαν 37 γυναίκες ασθενείς με άσθμα, υπολογίστηκαν οι μεταβολές των συγκεντρώσεων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και γρελίνης στη φάση της παρόξυνσης αλλά και 8 εβδομάδες μετά.

Αποτελέσματα: Οι ασθματικές ασθενείς εμφάνιζαν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης και χαμηλότερες συγκεντρώσεις γρελίνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα εμφάνιζαν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης και χαμηλότερες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης απ' ότι οι ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα. Τα επίπεδα λεπτίνης και οι τιμές του λόγου λεπτίνης/αδιπονεκτίνης (Λ/Α) αποτέλεσαν τις μεταβλητές που μπορούσαν να διαχωρίσουν τις ασθενείς με άσθμα από την ομάδα ελέγχου, αλλά και τις ασθενείς με σοβαρό άσθμα απ' εκείνες με ήπιο έως μέτριο άσθμα. Επιπλέον, τα επίπεδα λεπτίνης συσχετίστηκαν αρνητικά με το λόγο FEV₁/FVC και τη FEF_{25-75%} στις ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα, ενώ διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα λεπτίνης και ολικής IgE στις ασθενείς με ατοπικό άσθμα. Τέλος, στη φάση της παρόξυνσης, σημειώθηκε αύξηση των συγκεντρώσεων λεπτίνης και του λόγου Λ/Α και ελάττωση των συγκεντρώσεων αδιπονεκτίνης και γρελίνης.

Συμπέρασμα: Τα παραπάνω αποτελέσματα στοιχειοθετούν έναν πιθανό ρόλο για τη λεπτίνη, την αδιπονεκτίνη και τη γρελίνη στην παθογένεια του άσθματος.

Λέξεις-κλειδιά: λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, γρελίνη, άσθμα, φλεγμονή των αεραγωγών, παρόξυνση άσθματος

Abstract

Objective: The mechanisms underlying the relationship between obesity and asthma have not been fully established. Data in the literature suggest that adipose tissue-derived hormones may be implicated. However no definite conclusions regarding the role of leptin and adiponectin with asthma are available. No studies have examined the role of ghrelin in asthma.

Methods: We assessed the circulating concentrations of leptin, adiponectin and ghrelin in 32 post-menopausal stable asthma patients, 37 female asthmatics during exacerbations and 8 weeks later, and 22 controls. We examined the relationship between the three peptides and indexes of pulmonary function, airway inflammation and atopy.

Results: Stable asthma patients exhibited higher leptin and lower ghrelin concentrations compared to controls. Patients with severe asthma had higher leptin and lower adiponectin levels vs patients with mild to moderate asthma. Higher leptin concentrations and leptin/adiponectin ratios both served as markers for separating out asthma patients and further discriminating severe from mild to moderate asthmatics. Leptin levels were inversely correlated with both FEV₁/FVC and FEF₂₅₋₇₅ in patients with mild to moderate asthma. Atopic asthma patients had higher leptin concentrations than non atopic asthma patients. There was a positive correlation between serum leptin and total IgE levels in atopic asthmatics. Additionally, serum leptin levels and leptin/adiponectin ratio were significantly increased during asthma exacerbations, while adiponectin and ghrelin levels were significantly decreased.

Conclusion: Our findings suggest that leptin, adiponectin and ghrelin may play a significant role in the pathogenesis of asthma during both stable state and asthma exacerbation, independently of obesity.

Keywords: leptin, adiponectin, ghrelin, asthma, airway inflammation, exacerbation

***Στο Χρήστο και την Ελένη,
τους στυλοβάτες της ζωής μου***

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

I ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	14
1. ΑΣΘΜΑ.....	14
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	14
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	14
1.3 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	15
1.3.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	15
1.3.2 ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΒΙΟΠΑΘΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	16
<i>Th1 / Th2 πόλωση της ανοσολογικής απάντησης</i>	<i>16</i>
<i>Η κλασική ανοσοβιοπαθολογική απάντηση στο άσθμα.....</i>	<i>18</i>
<i>Εναλλακτικοί παθογενετικοί μηχανισμοί στο άσθμα.....</i>	<i>19</i>
<i>Ανοσοβιοπαθολογικοί φαινότυποι.....</i>	<i>20</i>
1.4 ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΑΣΘΜΑΤΟΣ	22
1.4.1 ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ	22
<i>Το άσθμα που ορίζεται από την κλίμακα βαρύτητας.....</i>	<i>22</i>
<i>Το άσθμα με συχνές παροξύνσεις.....</i>	<i>23</i>
<i>Το άσθμα που χαρακτηρίζεται από χρόνια απόφραξη των αεραγωγών.....</i>	<i>24</i>
<i>Το ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα.....</i>	<i>25</i>
<i>Το άσθμα που προσδιορίζεται από την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων.....</i>	<i>26</i>
1.4.2 ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΕΚΛΥΤΙΚΟ ΑΙΤΙΟ..	26
<i>Αλλεργικό άσθμα</i>	<i>27</i>
<i>Επαγγελματικό άσθμα.....</i>	<i>27</i>
<i>Άσθμα σχετιζόμενο με τη λήψη ασπιρίνης.....</i>	<i>28</i>
<i>Άσθμα περί την έμμηνο ρύση</i>	<i>30</i>
<i>Άσθμα μετά από άσκηση.....</i>	<i>31</i>
1.4.3 ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ	31
<i>Ηωσινοφιλικό άσθμα.....</i>	<i>32</i>
<i>Ουδετεροφιλικό άσθμα.....</i>	<i>33</i>
<i>Ακοκκιοκυτταρικό άσθμα.....</i>	<i>33</i>
2. ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	34
2.1 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ...	34
2.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΡΜΗΝΕΥΟΥΝ ΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	
ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΑΣΘΜΑ	35
2.2.1 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ	35
2.2.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ.....	36

2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	38
2.3.1 ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	38
2.3.2 Η ΦΥΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ..	38
3. ΑΔΙΠΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΓΡΕΛΙΝΗ	41
3.1 ΛΕΠΤΙΝΗ	41
3.1.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ.....	41
3.1.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ.....	45
3.1.3 ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ	51
3.2 ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ	60
3.2.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ	60
3.2.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ	61
3.2.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ.....	64
3.3 ΓΡΕΛΙΝΗ	66
3.3.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ ΤΗΣ ΓΡΕΛΙΝΗΣ.....	66
3.3.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΓΡΕΛΙΝΗΣ.....	67
II ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	70
1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	70
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	72
2.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	72
2.1.1 ΣΚΕΛΟΣ 1	72
2.1.2 ΣΚΕΛΟΣ 2	74
2.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	75
2.2.1 ΣΚΕΛΟΣ 1	75
2.2.2 ΣΚΕΛΟΣ 2	78
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	80
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	82
4.1 ΣΚΕΛΟΣ 1	82
4.1.1 ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ, ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΡΕΛΙΝΗΣ ΣΤΟ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΟ ΑΣΘΜΑ.....	84
4.1.2 ΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ, ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΡΕΛΙΝΗΣ ΜΕ ΤΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ.....	87
4.1.3 ΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ, ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΡΕΛΙΝΗΣ ΜΕ ΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ	89
4.1.4 Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΜΕ ΤΟ ΑΤΟΠΙΚΟ STATUS	90
4.2 ΣΚΕΛΟΣ 2	91
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	93

III ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... 101

Ι ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΑΣΘΜΑ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Το άσθμα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης πάθηση των αεραγωγών στην οποία εμπλέκονται πολλαπλά κύτταρα και κυτταρικά στοιχεία. Η χρόνια φλεγμονώδης διεργασία συνεπάγεται βρογχική υπεραντιδραστικότητα, που εκφράζεται κλινικά με υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας, θωρακικής δυσφορίας και βήχα, ιδίως στη διάρκεια της νύχτας ή νωρίς το πρωί. Οι λειτουργικές επιπτώσεις της νόσου συνίστανται σε διάχυτη αλλά μεταβλητή απόφραξη των αεραγωγών και είναι συχνά αναστρέψιμες αυτόματα ή με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή [1].

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το άσθμα αποτελεί υγειονομικό πρόβλημα παγκοσμίως. Επιδημιολογικές μελέτες σε πληθυσμούς παιδιών [2] και ενηλίκων, με την εφαρμογή των συνήθων διαγνωστικών μεθόδων, υπολόγισαν ότι η συχνότητα του άσθματος κυμαίνεται από 1% έως και 18% στις διάφορες χώρες και σε διαφορετικούς υποπληθυσμούς [3]. Σε παγκόσμια κλίμακα εκτιμάται ότι τριακόσια εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από άσθμα.

1.3 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

1.3.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι παράγοντες που διαμορφώνουν την επίπτωση του άσθματος διακρίνονται σε παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος και εκλυτικούς παράγοντες για την εμφάνιση συμπτωμάτων. Οι πρώτοι αναφέρονται στο γενετικό υπόβαθρο και τα ιδιοσυστατικά χαρακτηριστικά, ενώ οι τελευταίοι αντανakλούν την περιβαλλοντική επιβάρυνση [4]. Οι παραπάνω παράγοντες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με περίπλοκους μηχανισμούς. Για παράδειγμα, πολλαπλά γονίδια εμπλέκονται συνδυαστικά ή αθροιστικά στην ανάπτυξη ευαισθησίας για την εμφάνιση άσθματος [5, 6]. Από την άλλη πλευρά, η έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες σε κρίσιμα στάδια της ανάπτυξης, ιδίως κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής, εκτρέπει την ωρίμανση της ανοσολογικής απάντησης και μεταβάλλει τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος σε άτομα με ανάλογη γενετική προδιάθεση [7-10]. Επιπλέον, τα διαφορετικά ποσοστά της νόσου στις διάφορες φυλές και υποπληθυσμούς δεν αντανakλούν μόνο τους γενετικούς πολυμορφισμούς που σχετίζονται με το άσθμα, αλλά εκφράζουν και την επίπτωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών. Έτσι, η επικράτηση του άσθματος στα αναπτυγμένα σε αντίθεση με τα αναπτυσσόμενα έθνη, στους φτωχούς των αναπτυγμένων χωρών και στους πλούσιους των αναπτυσσόμενων χωρών, αντανakλά διαφοροποιήσεις στο βιοτικό επίπεδο και τον τρόπο ζωής.

1.3.2 ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΒΙΟΠΑΘΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η χρόνια φλεγμονώδης διεργασία στο άσθμα συνίσταται στη διήθηση του τοιχώματος των αεραγωγών από πολλαπλά δραστικά κύτταρα, όπως είναι τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα μαστοκύτταρα αλλά και τα ουδετερόφιλα. Επιπλέον, στην οξεία φάση της παρόξυνσης, περαιτέρω διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, εξαγγείωση πλάσματος και εξοίδηση του τοιχώματος, άθροιση των λείων μυϊκών ινών σε δεσμίδες και απολέπιση της επιθηλιακής στοιβάδας του βλεννογόνου συνθέτουν μία επιπλεγμένη ιστολογική εικόνα. Η αφύπνιση, η ενεργοποίηση και η μετακίνηση των δραστικών κυτταρικών στοιχείων ενορχηστρώνονται από ένα περίπλοκο δίκτυο κυτταροκινών, που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα $CD4^+$ βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα (Th κύτταρα), συνεπεία της αλληλεπίδρασης των τελευταίων με τα αντιγονοπαρουσιαστικά δενδριτικά κύτταρα.

Th1 / Th2 πόλωση της ανοσολογικής απάντησης

Τα Th κύτταρα δύνανται να διαφοροποιηθούν σε Th₁ ή Th₂ ανοσοφαινότυπο. Το Th₁ προφίλ αντικατοπτρίζει πτυχές της κυτταρικής ανοσίας και εκφράζεται με τη σύνθεση της ανοσοσφαιρίνης G_{2a} (IgG_{2a}). Από την άλλη πλευρά, η Th₂ απάντηση αποτελεί συνιστώσα της χυμικής ανοσίας και εκφράζεται μέσω της σύνθεσης των ανοσοσφαιρινών IgE και IgG₁.

Φυσιολογικά, οι ανοσολογικοί μηχανισμοί του νεογνού είναι πολωμένοι προς την κατεύθυνση της Th₁ απάντησης. Τα Th₁ κύτταρα απελευθερώνουν μεταξύ

άλλων ιντερλευκίνη-12 (IL-12) και ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), που καταστέλλουν την Th₂ ανοσολογική απάντηση και περαιτέρω τη σύνθεση των αντίστοιχων κυτταροκινών, IL-4, IL-5 και IL-13. Επίσης, η λοίμωξη από τον ιό της ιλαράς έχει φανεί *in vitro* ότι προκαταλαμβάνει την επικράτηση της Th₁ έναντι της Th₂ ανοσίας [11]. *In vivo*, άτομα που εκτίθενται κατά κόρον σε τροφιμογενή μικρόβια εκδηλώνουν συμπτώματα τύπου άσθματος λιγότερο συχνά από ότι εκείνα που διαβιούν σε βέλτιστες συνθήκες υγιεινής.

Ωστόσο, η υπολειπόμενη ωρίμανση της κυτταρικής ανοσίας αμέσως μετά τη γέννηση μπορεί να προσδιορίζεται γενετικά. Έτσι, νεογνά με θετικό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας παράγουν ελαττωμένες ποσότητες Th₁ και αυξημένες ποσότητες Th₂ κυτταροκινών και εμφανίζουν προοπτικά μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αλλεργικών νοσημάτων από ότι τα νεογνά οικογενειών με αρνητικό ιστορικό ατοπίας. Δηλαδή, η επιλεκτική παρέκκλιση της ανοσολογικής απάντησης από τον Th₁ πόλο καθορίζεται γενετικά και αποτελεί προάγγελο της ανάπτυξης αλλεργικών νοσημάτων. Περαιτέρω, η επανειλημμένη έκθεση σε πιθανά αλλεργιογόνα κατά την παιδική ηλικία, όταν εμπέσει σ' ένα κρίσιμο «παράθυρο» ευαισθητοποίησης, μπορεί να επάγει μακροπρόθεσμα την Th₂ ανοσολογική μνήμη.

Οι Hosken et al. έδειξαν ότι η εγκατάσταση συγκεκριμένου τύπου ανοσολογικής απάντησης, Th₁ ή Th₂, καθορίζεται, επιπλέον, από τη δόση του αντίστοιχου αντιγόνου. Έτσι, τα ποντίκια που έφεραν στην επιφάνεια των T-λεμφοκυττάρων έναν υψηλής συγγένειας υποδοχέα (TcR) της αλβουμίνης του αυγού (OVA), ανέπτυσσαν Th₂ απάντηση μετά την έκθεση σε πολύ χαμηλές

(<0.05 μM) ή πολύ υψηλές (>10 μM) συγκεντρώσεις OVA, ενώ οι ενδιάμεσες συγκεντρώσεις του πεπτιδίου κατηύθυναν τη διαφοροποίηση της ανοσολογικής απάντησης προς τον Th₁ πόλο [12]. Η παρατήρηση ότι τα Th₁ κύτταρα καθίστανται ευεπίφορα στην απόπτωση, όταν εκτεθούν σε υψηλές δόσεις αντιγόνων [13], εξηγεί εν μέρει τα παραπάνω αποτελέσματα.

Η κλασική ανοσοβιοπαθολογική απάντηση στο άσθμα

Το άσθμα αποδίδεται παραδοσιακά σε μία Th₂-τύπου υποκείμενη φλεγμονή, που διαμεσολαβείται κατά κύριο λόγο από τις κυτταροκίνες IL-4, IL-5 και IL-13 και εμπλέκει διάφορους κυτταρικούς υποπληθυσμούς, όπως είναι τα ηωσινόφιλα και τα μαστοκύτταρα. Η IL-4 επιδρά στα Β-λεμφοκύτταρα και μονοπωλεί την παραγωγή αντισωμάτων τάξης IgE [14]. Η IL-5 προάγει την απελευθέρωση ώριμων και δραστικών ηωσινοφίλων από το μυελό των οστών και συντονίζει τις δράσεις τους στο βλεννογόνο των βρόγχων [15]. Η IL-13 συνεργεί στη χημειοταξία των ηωσινοφίλων στο τοίχωμα των αεραγωγών [16] και προκαλεί υπερέκκριση βλέννης από το βρογχικό επιθήλιο [17]. Οι δράσεις των παραπάνω Th₂ κυτταροκινών αποτελούν τη μοριακή βάση του ηωσινοφιλικού άσθματος [18].

Τα ηωσινόφιλα αποτελούν τον κυρίαρχο κυτταρικό τύπο στην τοπική φλεγμονή των αεραγωγών και ο πληθυσμός τους αποτελεί δείκτη βαρύτητας του άσθματος. Το άσθμα χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (airway hyperresponsiveness, AHR). Οι Brightling et al. αποδίδουν τη AHR του άσθματος και στην περαιτέρω διήθηση του λείου μυϊκού τοιχώματος των βρόγχων από μαστοκύτταρα [19]. Είναι, λοιπόν,

γνωστό ότι τα ηωσινόφιλα εκλύουν κατιονικές πρωτεΐνες, ενώ τα μαστοκύτταρα συνθέτουν και απελευθερώνουν ισταμίνη. Τόσο η ισταμίνη των μαστοκυττάρων όσο και η μείζονα βασική πρωτεΐνη (major basic protein, MBP) των ηωσινοφίλων προκαλούν άμεσα βρογχόσπασμο [20]. Έτσι, η AHR που χαρακτηρίζει το άσθμα αποδίδεται αφενός στη διήθηση του λείου μυϊκού τοιχώματος των αεραγωγών από μαστοκύτταρα και αφετέρου στην παρουσία ηωσινοφίλων στις χολινεργικές συνάψεις με τα λεία μυϊκά κύτταρα των βρόγχων [21].

Εναλλακτικοί παθογενετικοί μηχανισμοί στο άσθμα

Από την άλλη πλευρά, οι Woodruff et al. καταθέτουν μία διεισδυτική οπτική των μοριακών μηχανισμών που διέπουν το άσθμα και διακρίνουν δύο ξεχωριστούς βιοπαθολογικούς φαινοτύπους, που προσδιορίζονται από τα επίπεδα των Th₂ κυτταροκινών, το **άσθμα υψηλής Th₂ έκφρασης** και το **άσθμα χαμηλής Th₂ έκφρασης** [22]. Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι η Th₂ φλεγμονή επικρατεί μόνο στο ήμισυ των ασθενών με άσθμα· στους υπόλοιπους ασθενείς η υποκείμενη φλεγμονή συνίσταται σε διεργασίες ανεξάρτητες από τις Th₂ κυτταροκίνες. Για παράδειγμα, η υπερβολική έκφραση της IL-17E και της IL-17A, ως απάντηση του ρυθμιστικού συστήματος των αναφυλατοξινών σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα, οδηγεί σε εκσεσημασμένη AHR σε πειραματικά μοντέλα άσθματος [23].

Επίσης, η επίπτωση χρόνιων λανθανουσών λοιμώξεων από ιούς ή άτυπα ενδοκυττάρια παθογόνα στη μακροπρόθεσμη ρύθμιση της ανοσιακής αντίστασης και η επικράτηση του ουδετεροφιλικού στοιχείου αποτελούν μία

εναλλακτική φλεγμονή στο άσθμα. Αντίθετα, η ενεργοποίηση των υποδοχέων που αναγνωρίζουν συγκεκριμένα την απολιποπρωτεΐνη E (Apo E) επάγει ένα ενδογενές σήμα που καταστέλλει την υπερπλασία των κυπελλοειδών κυττάρων του βρογχικού βλεννογόνου και αντίκειται στην πρόκληση AHR κατά την έκθεση στα ακάρεα της οικιακής σκόνης [24].

Επιπρόσθετα στην όποια υποκείμενη φλεγμονή, οι μεταβολές της αρχιτεκτονικής του τοιχώματος των αεραγωγών προκαλούν στένωση του αυλού και AHR. Η αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των βρόγχων προκύπτει από πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων [25] και απρόσφορη αγγειογένεση. Η αλληλεπίδραση των λείων μυϊκών κυττάρων με το δίκτυο της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας μπορεί να οδηγήσει σε ανώμαλη σύσπαση του τοιχώματος και AHR [26]. Περαιτέρω, η μελέτη των Burgess et al. έδειξε ότι τα επίπεδα ενός φυσικού αναστολέα της αγγειογένεσης (tumstatin), που μετρήθηκαν σε ιστολογικά παρασκευάσματα και σε υλικό διαβρογχικής βιοψίας, ήταν 18 φορές χαμηλότερα στους ασθενείς με άσθμα απ' ότι σε ασθενείς με άλλη παθολογία πνευμόνων [27].

Ανοσοβιοπαθολογικοί φαινότυποι

Η διάκριση σε άσθμα υψηλής ή χαμηλής Th₂ έκφρασης έχει αντίκτυπο στον κλινικό φαινότυπο της νόσου [28]. Έτσι, παρά τις ομοιότητες σε σχέση με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το βαθμό της απόφραξης ανάμεσα στους δύο βιοπαθολογικούς φαινοτύπους, το άσθμα υψηλής Th₂ έκφρασης συνδυάζεται με εντονότερη AHR στη δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη, μεγαλύτερους πληθυσμούς ηωσινοφίλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και

τη συστηματική κυκλοφορία και υψηλότερες συγκεντρώσεις IgE, αν και οι ειδικές δερματικές δοκιμασίες υποδηλώνουν αλλεργική προδιάθεση ανάλογη μ' εκείνη που διαπιστώνεται στον έτερο βιοπαθολογικό φαινότυπο. Περαιτέρω, η πάχυνση της βασικής μεμβράνης, ως ένδειξη υποεπιθηλιακής ίνωσης, και η απόφραξη του αυλού των αεραγωγών από βλεννώδεις εκκρίσεις αποτελούν ειδικά χαρακτηριστικά του άσθματος υψηλής Th₂ έκφρασης [28].

1.4 ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Το άσθμα δεν αποτελεί μία μοναδική νοσολογική οντότητα, αλλά ένα σύμπλεγμα πολλαπλών κλινικών συνδρόμων που αλληλεπικαλύπτονται ποικιλοτρόπως. Ωστόσο, δεν υπάρχει προτυποποιημένη μέθοδος ή ομόφωνο σύστημα ταξινόμησης των διάφορων «φαινοτύπων» του άσθματος. Ο Wenzel, ειδικός στο θέμα της «ετερογένειας» της νόσου, προτείνει μία διεξοδική ταξινόμηση των φαινοτύπων του άσθματος σε τρεις βασικές κατηγορίες: τους **κλινικούς φαινότυπους**, που προσδιορίζονται από παραμέτρους της πνευμονικής λειτουργίας, τους φαινότυπους που καθορίζονται από το «**εκλυτικό αίτιο**» ή τη «**συνθήκη πυροδότησης**» και τους **φλεγμονώδεις φαινότυπους**, που στοιχειοθετούνται από τη φύση της φλεγμονής των αεραγωγών [29].

1.4.1 ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ

Η κατηγορία των **κλινικών φαινοτύπων** περιλαμβάνει το άσθμα που ορίζεται από την κλίμακα βαρύτητας, το άσθμα με ροπή στην παρόξυνση, το άσθμα που χαρακτηρίζεται από χρόνια απόφραξη των αεραγωγών, το ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα και το άσθμα που προσδιορίζεται από την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων.

Το άσθμα που ορίζεται από την κλίμακα βαρύτητας

Σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας της παγκόσμιας πρωτοβουλίας για το άσθμα (Global Initiative for Asthma, GINA 2006), το άσθμα ταξινομείται σε διαλείπον, ήπιο επίμονο, μέτριο επίμονο και σοβαρό επίμονο άσθμα. Η εν

λόγω ταξινόμηση ισχύει στις νέες περιπτώσεις ασθενών που δε λαμβάνουν ήδη θεραπεία και αποτελεί γνώμονα για την επιλογή του βέλτιστου φαρμακευτικού σχήματος. Μολονότι ο χαρακτηρισμός του άσθματος με βάση την κλίμακα βαρύτητας προϋποθέτει για τη χρήση των φορέων υγείας [30], εντούτοις δεν προεξοφλεί την ανταπόκριση στη θεραπεία και την κλινική πορεία.

Το άσθμα με συχνές παροξύνσεις

Πρόκειται για ένα φαινότυπο άσθματος που αναγνωρίστηκε το 1977 και αναφέρθηκε ως «ασταθές άσθμα» [31]. Χαρακτηρίζεται από συχνές και δυνητικά θανατηφόρες παροξύνσεις. Σύμφωνα με τα στοιχεία του προγράμματος για την έρευνα του σοβαρού άσθματος (Severe Asthma Research Program), περισσότεροι από 40% των ασθενών με σοβαρό άσθμα εμφανίζουν το συγκεκριμένο φαινότυπο [29]. Η άμβλυση του υποκειμενικού αισθήματος δύσπνοιας εξηγεί μερικώς την όψιμη αντίληψη της επικείμενης παρόξυνσης από την πλευρά ιδίων των ασθενών [32].

Ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για την εξέλιξη του σοβαρού άσθματος σε άσθμα με ροπή στην παρόξυνση είναι ο χαμηλός βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV_1), η αλλεργική προδιάθεση, η πρώιμη έναρξη των συμπτωμάτων, η αφρικανική φυλή, το ιστορικό παροξύνσεων που σημειώθηκαν προεμμηνόρρυσιακά ή συνδέθηκαν με τη λήψη ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων [33]. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι τα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας, η χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, το

ιστορικό παροξύνσεων μετά από κατανάλωση συγκεκριμένων τροφών, καθώς και ψυχολογικοί παράγοντες [34].

Η φύση της φλεγμονής των αεραγωγών στο άσθμα με ροπή στην παρόξυνση δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Στο υλικό από ενδοβρογχικές βιοψίες σε ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση έχουν ανιχνευθεί ηωσινόφιλα που συνυπάρχουν σε άλλοτε άλλη αναλογία με ουδετερόφιλα [35]· η επικράτηση δε του ηωσινοφιλικού στοιχείου έχει συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα διασωλήνωσης [36].

Το άσθμα που χαρακτηρίζεται από χρόνια απόφραξη των αεραγωγών

Παρότι στον ορισμό του άσθματος επισημαίνεται ο αναστρέψιμος χαρακτήρας της απόφραξης των αεραγωγών, ένα ποσοστό παιδιατρικών και ενήλικων ασθενών αναπτύσσουν χρόνια μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών.

Τα παιδιά με άσθμα και μη αναστρέψιμο περιορισμό της ροής του αέρα είναι κατά το πλείστον αγόρια με χαμηλή συχνότητα αλλεργικής προδιάθεσης και λιγότερο συχνά επεισόδια παρόξυνσης, σε σύγκριση με τα ασθματικά παιδιά που παρουσιάζουν αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών [37].

Στον πληθυσμό των ενηλίκων, εκτιμάται ότι 35-50% των ασθενών με άσθμα εμφανίζουν μη αναστρέψιμη απόφραξη, που αποτυπώνεται στον έλεγχο αναφοράς της πνευμονικής λειτουργίας, αλλά εκφράζεται κλινικά με μέτρια συμπτώματα [38]. Οι ασθενείς είναι κατά κανόνα μεγαλύτερης ηλικίας, με μακρό ιστορικό άσθματος, χαμηλότερο σωματικό βάρος, χαμηλότερα ποσοστά αλλεργικής προδιάθεσης, μικρότερη αναλογία ηωσινοφίλων στα πτύελα και

καλύτερη ανταπόκριση στα βρογχοδιασταλτικά με ταχεία έναρξη δράσης [39]. Σε μία παλαιότερη μελέτη, η ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα και η λέπτυνση του βρογχικού τοιχώματος στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας συσχετίστηκαν με σοβαρό περιορισμό της ροής ανεξάρτητα από την ηλικία και τη χρονιότητα του άσθματος [40].

Γενικά, η μη αναστρέψιμη απόφραξη θεωρείται απότοκος της χρόνιας υποκείμενης φλεγμονής, με επακόλουθο την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών, αν και στους νεότερους ασθενείς με άσθμα μπορεί να αντιστοιχεί σ' έναν ξεχωριστό φαινότυπο.

Το ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα

Τα κορτικοστεροειδή, εισπνεόμενα ή από του στόματος, επιτυγχάνουν περιορισμό της φλεγμονής των αεραγωγών και έλεγχο των συμπτωμάτων στην πλειονότητα των ασθματικών ασθενών. Ωστόσο, ποσοστό 5-10% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται στη συμβατική θεραπεία [41]. Το ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα απαντάται σε όλο το φάσμα της κλινικής βαρύτητας, πιο συχνά δε σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Διάφοροι μοριακοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία του φαινομένου «αντίστασης» στα γλυκοκορτικοειδή, όπως ο ανεπαρκής πληθυσμός των αντίστοιχων υποδοχέων, προβλήματα στη σύνδεση με τους αντίστοιχους υποδοχείς, εγγενής αδυναμία του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών να συνδεθεί στο DNA ή υπερβολική έκφραση φλεγμονωδών παραγόντων μεταγραφής που ανταγωνίζονται τη σύνδεση στο DNA [41]. Επίσης, η μη ηωσινοφιλική ή μικτή

φλεγμονή των αεραγωγών μπορεί να συνδέεται με πλημμελή ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή [29].

Το άσθμα που προσδιορίζεται από την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων

Το άσθμα πρώιμης έναρξης, συνήθως πριν από την ηλικία των 12 ετών, συνδυάζεται με αλλεργική προδιάθεση και έξαρση των συμπτωμάτων μετά από ανάλογη έκθεση· οι ασθενείς εμφανίζουν παράλληλα αλλεργική ρινίτιδα ή αναφέρουν παιδικό έκζεμα, ενώ σημειώνεται συχνά θετικό οικογενειακό ιστορικό για άσθμα [42].

Από την άλλη πλευρά, το άσθμα όψιμης έναρξης χαρακτηρίζεται από σοβαρές διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας με ανάλογη κλινική επιβάρυνση, ακόμη και στις περιπτώσεις βραχυχρόνιου ιστορικού άσθματος. Οι ασθενείς είναι κατά το πλείστον γυναίκες, που μπορεί να αναφέρουν αλλεργίες, χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, καθώς και άλλοτε άλλη καπνιστική συνήθεια [38]. Ο συγκεκριμένος κλινικός φαινότυπος άσθματος διακρίνεται σε υποτύπους, που καθορίζονται από τα αντίστοιχα ενδογενή ή εξωγενή «εκλυτικά αίτια».

1.4.2 ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ «ΕΚΛΥΤΙΚΟ ΑΙΤΙΟ»

Στην κατηγορία αυτή φαινοτύπων του άσθματος συμπεριλαμβάνονται το αλλεργικό άσθμα, το επαγγελματικό άσθμα, το άσθμα που σχετίζεται με τη λήψη ασπιρίνης, το άσθμα περί την έμμηνο ρύση και το άσθμα μετά από άσκηση.

Αλλεργικό άσθμα

Η αλλεργική ευαισθητοποίηση αποτελεί τη βάση στην πλειονότητα των περιπτώσεων βρογχικού άσθματος. Το αλλεργικό άσθμα συνήθως εμφανίζεται στην παιδική ηλικία, αλλά μπορεί να εμφανιστεί οποτεδήποτε στη διάρκεια της ζωής και αντιστοιχεί σε μεγάλο ποσοστό των ενήλικων ασθενών με άσθμα. Αναδρομικές μελέτες υποστηρίζουν ότι το αλλεργικό και μη αλλεργικό άσθμα μοιράζονται κοινές φλεγμονώδεις διεργασίες [43], αλλά συστηματική έρευνα έχει αναδείξει διακριτές διαφορές των ανοσοπαθογενετικών μηχανισμών που διέπουν τους δύο αυτούς φαινότυπους.

Η ανοσοσφαιρίνη E (IgE) είναι το κλειδί της αλλεργικής αντίδρασης και αποτελεί στόχο της θεραπείας με το ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, omalizumab (ομαλιζουμάμπη). Το omalizumab σχηματίζει σύμπλοκα με τα ελεύθερα μόρια της IgE και αποτρέπει τη σύνδεσή τους στους αντίστοιχους υποδοχείς. Χορηγείται σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρό αλλεργικό άσθμα και τεκμηριωμένη αλλεργική υπόσταση, με αποτέλεσμα την ελάττωση των επεισοδίων παρόξυνσης [44]. Παρόλ' αυτά, οι ασθενείς που ταξινομούνται ως πάσχοντες από αλλεργικό βρογχικό άσθμα δεν ανταποκρίνονται όλοι στη στοχευμένη θεραπεία με τον παραπάνω παράγοντα, γεγονός που σημαίνει ότι η ανοσολογική απάντηση στο αλλεργικό άσθμα είναι ετερογενής και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Επαγγελματικό άσθμα

Το επαγγελματικό άσθμα αντιστοιχεί στο 9-20% του συνόλου των ενήλικων ασθενών με άσθμα στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες [45]. Προκύπτει μετά

από μακρά περίοδο έκθεσης στον αιτιολογικό παράγοντα του περιβάλλοντος εργασίας (occupational asthma), αλλά μπορεί να προϋπάρχει και να επιδεινώνεται στο χώρο της εργασίας (work-aggravated asthma).

Περιγράφονται τρεις ξεχωριστοί υπότυποι. Ο πρώτος υπότυπος είναι μη ανοσολογικής αρχής· συνίσταται στην άμεση αντίδραση των αεραγωγών στην εισπνοή ερεθιστικών αερίων και υδρατμών (π.χ. καπνού, χλωρίνης) και αναφέρεται ως «σύνδρομο αντιδραστικής δυσλειτουργίας αεραγωγών». Οι άλλοι δύο υπότυποι διέπονται από ανοσολογικούς μηχανισμούς. Εάν ο αιτιολογικός παράγοντας είναι αερόλυμα σωματιδίων υψηλού μοριακού βάρους, η IgE διαμεσολαβεί στην υποκείμενη φλεγμονή. Αντίθετα, η ανοσολογική απάντηση σε χαμηλού μοριακού βάρους αερομεταφερόμενα σωματίδια δεν ενορχηστρώνεται από την IgE. Γενικά, πάγια τακτική στη στρατηγική αντιμετώπισης του επαγγελματικού άσθματος αποτελεί η αποφυγή του αιτίου.

Άσθμα σχετιζόμενο με τη λήψη ασπιρίνης

Το 1968 οι Samter και Beers περιέγραψαν την κλασική τριάδα που περιλαμβάνει δυσανεξία στην ασπιρίνη, ιγμορίτιδα με συνύπαρξη ρινικών πολυπόδων και άσθμα [46]. Μεταξύ των ενήλικων ασθενών με άσθμα, μόλις 3-5% αναφέρουν ευαισθησία στην ασπιρίνη. Ωστόσο, σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση, το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 21% του συνόλου των περιπτώσεων βρογχικού άσθματος, εάν διενεργηθεί δοκιμασία πρόκλησης με χορήγηση από του στόματος ασπιρίνης [47].

Ο κλινικός αυτός φαινότυπος εγκαθίσταται σταδιακά με μέση ηλικία έναρξης τα 30 έτη περίπου. Προηγείται η εμφάνιση συμπτωμάτων ρινίτιδας και ακολούθως, μέσα σε διάστημα 1-5 ετών, αναπτύσσονται άσθμα και ευαισθησία στην ασπιρίνη. Η ρινική συμφόρηση συνήθως επιμένει σε βάθος χρόνου, λύεται δύσκολα με τη συνήθη θεραπεία και σχετίζεται μεσοπρόθεσμα με ανοσμία, υποτροπιάζοντα επεισόδια ιγμορίτιδας και ρινικούς πολύποδες. Η λήψη ασπιρίνης καθώς και ορισμένων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων προκαλεί μέσα σε διάστημα 1-3 ωρών «κρίση» άσθματος, που περιλαμβάνει βρογχόσπασμο και άφθονη ρινόρροια, μπορεί δε να συνοδεύεται από επιπεφυκίτιδα και περικογχικό οίδημα, εξάψεις στο πρόσωπο και τον τράχηλο, κοιλιακό άλγος, ακόμη και κνίδωση. Κάποιου βαθμού περιορισμός της ροής αέρα επιμένει μέχρι και 2-4 ημέρες μετά την οξεία φάση της παρόξυνσης. Γενικά, το άσθμα που σχετίζεται με τη λήψη ασπιρίνης ταξινομείται ως μέτριο ή σοβαρό στην κλίμακα βαρύτητας και παρουσιάζει πτωχή ανταπόκριση στη συνήθη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Σε μοριακό επίπεδο, η ασπιρίνη αναστέλλει το ένζυμο κυκλοξυγενάση-1 (COX-1) και εκτρέπει το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος από τη σύνθεση προστανοειδών, ιδίως της προσταγλανδίνης E₂ (PGE₂). Αντίθετα, η δράση αυτή της ασπιρίνης συνεπάγεται εκσεσημασμένη έκφραση κυστεϊνιλικών λευκοτριενίων (Cys-LTs) στο βλεννογόνο του βρογχικού δένδρου και της ρινός [48]. Τα Cys-LTs προκαλούν βρογχόσπασμο, απόφραξη από ιξώδη βλέννη, οίδημα και διήθηση από κυτταρικά στοιχεία του τοιχώματος των αεραγωγών.

Οι ασθενείς με άσθμα σχετιζόμενο με τη λήψη ασπιρίνης θα πρέπει να αποφεύγουν σύνθετα σκευάσματα που περιέχουν ασπιρίνη ή άλλη δραστική ουσία – αναστολέα της COX-1. Η συμβατική θεραπεία εφαρμόζεται όπως ορίζουν διεθνώς οι θέσεις ομοφωνίας σχετικά με την αντιμετώπιση του μέτριου και σοβαρού άσθματος. Επιπλέον, χορηγούνται αναστολείς της σύνθεσης των λευκοτριενίων ή ανταγωνιστές των αντίστοιχων υποδοχέων και διενεργείται απευαισθητοποίηση και ενδοσκοπική εξαίρεση του υπερπλαστικού ρινικού βλεννογόνου [49].

Άσθμα περί την έμμηνο ρύση

Ο προσδιορισμός του περιεμμηνόρρυσιακού άσθματος ως ξεχωριστού κλινικού φαινοτύπου είναι εξαιρετικά δυσχερές. Γυναίκες ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας περιγράφουν επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος περί την έμμηνο ρύση. Το ποσοστό κυμαίνεται ευρέως μεταξύ των διάφορων μελετών και σε μερικές απ' αυτές ανέρχεται σχεδόν στο 30-40%. Παρότι δεν έχει διευκρινιστεί ποια φάση του κύκλου επιπλέκει τη φυσική πορεία του άσθματος, φαίνεται μάλλον ότι μία παρόξυνση άσθματος – ενίοτε, μάλιστα, δυνητικά θανατηφόρος – μπορεί να πυροδοτείται τόσο στη φάση της ωορρηξίας όσο και κατά την έμμηνο ρύση. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν άγνωστοι. Δεδομένου, όμως, ότι τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη έχουν προφλεγμονώδεις ή αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, οι διακυμάνσεις των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στη διάρκεια του εμμηνόρρυσιακού κύκλου μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθογένεια του εν λόγω άσθματος [50].

Άσθμα μετά από άσκηση

Η άσκηση αποτελεί το συχνότερο αίτιο βρογχόσπασμου όχι μόνο στους ασθματικούς ασθενείς, σε ποσοστό που κυμαίνεται από 50-90% σε άλλοτε άλλη μελέτη, αλλά και σε άτομα χωρίς διαγνωσμένο άσθμα ή τεκμηριωμένη αλλεργική προδιάθεση, σε ποσοστό που φτάνει έως και 10%. Επιπλέον, δεν είναι σαφές εάν ο βρογχόσπασμος που σχετίζεται με την άσκηση αποτελεί ένα γενικευμένο αντανεκλαστικό μηχανισμό μεταξύ των ασθματικών ή εάν, αληθινά, το φαινόμενο περιορίζεται σ' ένα συγκεκριμένο υποπληθυσμό με ανάλογη προδιάθεση.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που διέπουν το άσθμα που σχετίζεται με την άσκηση είναι ασαφείς. Ωστόσο, έχει επικρατήσει η υπόθεση ότι ο υπεραερισμός των πνευμόνων με ξηρό αέρα προκαλεί εξάτμιση του ύδατος στην επιφάνεια του βλεννογόνου των αεραγωγών και διαμορφώνει ένα υπερωσμωτικό μικροπεριβάλλον, που, με τη σειρά του, διεγείρει την απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής και οδηγεί τελικά σε βρογχόσπασμο και παραγωγή βλέννης [51]. Εντούτοις, ο βρογχόσπασμος που σχετίζεται με την άσκηση σε μη ασθματικούς αθλητές δεν αποτελεί ταυτόσημη έννοια με το ασκησιογενές άσθμα· επίσης, δεν είναι σαφές εάν συμβαίνει σε έδαφος κάποιας φλεγμονώδους διεργασίας.

1.4.3 ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται δύο φαινότυποι που προσδιορίζονται από τον κυρίαρχο κυτταρικό τύπο στη φλεγμονώδη διήθηση

των αεραγωγών, το ηωσινοφιλικό και το ουδετεροφιλικό άσθμα, αλλά και μία ομάδα ασθματικών συνδρόμων που αναφέρονται ως ακοκκιοκυτταρικό άσθμα.

Ηωσινοφιλικό άσθμα

Σύμφωνα με την αρχική αντίληψη της ανοσοπαθολογίας του άσθματος, η φλεγμονή των αεραγωγών είναι de jure ηωσινοφιλικής αρχής [52]. Πράγματι, υψηλά ποσοστά ηωσινοφίλων ανιχνεύονται στα πτύελα μέχρι και στο 80% των ασθενών με διαλείπον άσθμα και σε περισσότερους από το 50% εκείνων που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Επικρατεί δε η άποψη ότι η ηωσινοφιλία στα πτύελα (ανάδειξη του ηωσινοφιλικού κυτταρικού στοιχείου σε αναλογία $\geq 3\%$) είναι προγνωστικός δείκτης καλής ανταπόκρισης στα κορτικοστεροειδή [53].

Εντούτοις, σε ορισμένους ασθενείς με άσθμα, που εγκαθίσταται σε όψιμη ηλικία, χαρακτηρίζεται από σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών και σχετίζεται με ευαισθησία στην ασπιρίνη, διαπιστώνεται επιμονή της ηωσινοφιλικής φλεγμονής παρά τη λήψη υψηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και την περιοδική από του στόματος χορήγηση πρεδνιζόνης. Ωστόσο, στη μελέτη των ten Brinke et al. [54] φάνηκε ότι η ενδομυϊκή ένεση τριαμσιολόνης ελαττώνει το ποσοστό ηωσινοφίλων στα πτύελα, μειώνει την ανακουφιστική χρήση εισπνεόμενων φαρμάκων και αυξάνει τον FEV₁ ακόμη και στο συγκεκριμένο υποπλήθυσμο ασθενών. Τα παραπάνω ενισχύουν τη θέση ότι η ηωσινοφιλία στα πτύελα αποτελεί γνώμονα για την επιλογή της βέλτιστης θεραπείας και την τιτλοποίηση της δόσης των κορτικοστεροειδών.

Ουδετεροφιλικό άσθμα

Το ουδετεροφιλικό άσθμα δεν αντιστοιχεί σ' ένα σαφώς διακριτό κλινικό φαινότυπο. Η ουδετεροφιλική φλεγμονή απαντάται συχνότερα σε γυναίκες ασθενείς με άσθμα που εμφανίζεται στη μέση ηλικία και σχετίζεται με το κάπνισμα, την έκθεση σε χαμηλού μοριακού βάρους αερομεταφερόμενα σωματίδια στο περιβάλλον εργασίας και την παχυσαρκία [55]. Η διήθηση από ουδετερόφιλα φαίνεται ότι εμπλέκεται στην αναδιαμόρφωση του τοιχώματος των αεραγωγών και προκαλεί μη αναστρέψιμο περιορισμό της ροής αέρα. Η φυσική πορεία του άσθματος στους ασθενείς με ουδετεροφιλική φλεγμονή χαρακτηρίζεται από λιγότερα αλλά πιο σοβαρά επεισόδια παρόξυνσης και πτωχή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Ακοκκιοκυτταρικό άσθμα

Ο συγκεκριμένος βιοπαθολογικός φαινότυπος χαρακτηρίζεται από την απουσία αναγνωρισμένων φλεγμονωδών κυτταρικών στοιχείων τοπικά στους αεραγωγούς [55]. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν εκφράζει το φαινοτυπικό πολυμορφισμό του άσθματος ή προκύπτει από απρόσφορη δειγματοληψία ασθενών και βιολογικού υλικού. Στην κλινική πράξη συνδέεται με επίμονα συμπτώματα που δεν ανταποκρίνονται ακόμη και σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.

2. ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

2.1 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Επιδημιολογικά δεδομένα αποτυπώνουν μία ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία και το άσθμα. Η συγγραφική ομάδα με επικεφαλής το Negri κατέθεσαν το 1988 την πρώτη σχετική βιβλιογραφική αναφορά [56]. Ο αντίλογος ότι επρόκειτο για επιφανόμενο είτε σε ορισμένες διαιτητικές παρεκκλίσεις, που οδηγούν στην ανάπτυξη παχυσαρκίας, είτε στον περιορισμό της σωματικής άσκησης, που συνεπάγεται το άσθμα, αναιρέθηκε από σημαντικές κλινικές παρατηρήσεις και πειραματικά δεδομένα. Μέχρι σήμερα έχει προστεθεί μεγάλος όγκος στοιχείων, τόσο από μελέτες επιπολασμού [57-62] όσο και από προοπτικές μελέτες [63-66], που ενισχύονται περαιτέρω από τη μελέτη της επίδρασης των μεταβολών του σωματικού βάρους σε παραμέτρους που σχετίζονται με το άσθμα [67-70]. Επιπλέον, πειραματικά μοντέλα παχυσαρκίας σε ποντίκια επιδεικνύουν αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις και βρογχική υπεραντιδραστικότητα (AHR) [71, 72]. Μερικοί ερευνητές επισημαίνουν ότι η συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία και το άσθμα είναι ισχυρότερη στις ενήλικες γυναίκες και στα κορίτσια μετά την εμμηναρχή [63-65, 68, 73-79], ενώ άλλοι δεν τεκμηριώνουν διαφοροποιήσεις ανάμεσα στα δύο φύλα [66, 80]. Αξίζει δε να σημειωθεί ότι η εγκατάσταση της παχυσαρκίας φαίνεται να προηγείται της εμφάνισης του άσθματος, γεγονός που υποδηλώνει σαφή κατεύθυνση της σχέσης μεταξύ αιτίας και αιτιατού [80, 81].

2.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΡΜΗΝΕΥΟΥΝ ΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΑΣΘΜΑ

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί, για να εξηγήσουν τη συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία και το άσθμα. Καταρχήν, υπάρχει γενετική προδιάθεση κοινή και στις δύο παθολογικές καταστάσεις, που επιβαρύνεται περαιτέρω από συμβάντα στη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης [82]. Επιπλέον, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και οι διαταραχές της αρχιτεκτονικής του ύπνου, που συχνά συνοδεύουν την παχυσαρκία, μπορεί να προκαλούν ή επιδεινώνουν τα συμπτώματα άσθματος [83]. Ειδικότερα, τα παχύσαρκα *ob/ob* ποντίκια παρουσιάζουν παραλλαγές του προτύπου της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου, που αποδίδονται στην απόλυτη έλλειψη λεπτίνης [84]. Επίσης, η υπερχοληστερολαιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση άσθματος, αν και η παραπάνω αλληλεπίδραση υφίσταται μάλλον ανεξάρτητα από την παχυσαρκία [85].

2.2.1 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Οι μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων στα παχύσαρκα άτομα, όπως αντανακλώνται στους στατικούς και τους δυναμικούς όγκους, έχουν αποτελέσει αντικείμενο επισταμένης μελέτης [86, 87]. Φυσιολογικά, η κίνηση της εισπνοής προκαλεί αποσύνδεση των νηματίων ακτίνης από τα νημάτια μυοσίνης, με αποτέλεσμα τη χάλαση του σαρκομερίου, δηλαδή της συσταλτικής υπομονάδας των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, που μεταφράζεται κλινικά σε διαστολή των βρόγχων [88, 89]. Τα παχύσαρκα άτομα εκτελούν αυθόρμητα αναπνευστικές κινήσεις μικρότερου βάθους [90],

που συγκαλύπτουν τον παραπάνω μηχανισμό βρογχοδιαστολής. Επίσης, εμφανίζουν ελαττωμένη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC), εξαιτίας της επιβάρυνσης στο θωρακικό τοίχωμα από περίσσεια μάζα [91]. Επειδή η διάμετρος του αυλού των αεραγωγών εξαρτάται από τον απόλυτο πνευμονικό όγκο, η διέγερση των λείων μυϊκών ινών σε έδαφος ελαττωμένης FRC μπορεί να προκαλεί υπερβολική βρογχική αντιδραστικότητα. Επιπλέον, το τοίχωμα των αεραγωγών στους παχύσαρκους ασθενείς καθίσταται ανελαστικό και λιγότερο ενδοτικό στις ελκτικές δυνάμεις που ασκεί το πνευμονικό παρέγχυμα κατά τη βαθιά εισπνοή [92]. Άλλωστε, πειραματικά δεδομένα ενισχύουν την πιθανότητα ότι η παράταση του προτύπου της αναπνοής σε χαμηλούς όγκους συνεπάγεται αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων και μη αναστρέψιμες μεταβολές της αρχιτεκτονικής των αεραγωγών [93]. Τέλος, η πρόωμη εγκατάσταση της παχυσαρκίας φαίνεται να επιδρά στην ανάπτυξη των πνευμόνων, προκαλώντας ανατομικές μεταβολές που προδιαθέτουν σε βρογχική υπεραντιδραστικότητα [94, 95].

2.2.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Περαιτέρω, η παχυσαρκία στον άνθρωπο χαρακτηρίζεται από αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος κυτταροκινών και των αντίστοιχων διαλυτών υποδοχέων, ακόμη και απουσία φανεράς φλεγμονής. Ο απόλυτος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων επίσης αυξάνει. Έτσι, η παχυσαρκία περιγράφεται εύγλωττα ως «χαμηλής ενεργότητας συστηματική φλεγμονή». Πηγή των μεσολαβητών φλεγμονής φαίνεται να αποτελεί ο λιπώδης ιστός καθαυτός αλλά και τα μακροφάγα που διηθούν το λιπώδη ιστό [82]. Οι εν

λόγω κυτταροκίνες αναφέρονται και ως «αδιποκίνες» και έχουν συσχετιστεί με νοσήματα που συνυπάρχουν στην παχυσαρκία, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η αρτηριακή υπέρταση, γεγονός που υποδηλώνει ότι πρόκειται για μόρια με σημαντικές λειτουργίες [96-99].

Σύμφωνα με πειραματικά και κλινικά δεδομένα, αρκετές από τις αδιποκίνες εμπλέκονται στην παθογένεια του άσθματος και οδηγούν σε έξαρση της φλεγμονής και της δυναμικής απόφραξης των αεραγωγών. Για παράδειγμα, η χημειοκίνη *eotaxin* ευθύνεται για την ηωσινοφιλία που παρατηρείται στους αεραγωγούς κατάλληλα ευαισθητοποιημένων ποντικών μετά από έκθεση σε αεροαλλεργιογόνα [100]. Η έκφραση του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGF) στο βλεννογόνο των βρόγχων σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη διάμετρο των αεραγωγών [101]. Η επίδραση ενδογενών αναστολέων της ινωδόλυσης στο δίκτυο της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας αποσταθεροποιεί το τοίχωμα των αεραγωγών και προδιαθέτει σε απρόσφορο βρογχόσπασμο [86, 87]. Επίσης, η βισφατίνη επάγει τη συσταλτικότητα των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων [102]. Τέλος, μεγάλος όγκος πειραματικών δεδομένων και κλινικών ενδείξεων στοιχειοθετούν ένα σημαντικό ρόλο του TNF-α και της IL-6 ως συνδετικών κρίκων ανάμεσα στην παχυσαρκία και την παθογένεια του άσθματος [103-108].

2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

2.3.1 ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Απουσία προσχηματικής γενικής υπόθεσης, η ανάλυση σε ομάδες ορισμένου δείγματος ασθενών με ήπιο έως μέτριο άσθμα ανέδειξε το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) καθοριστικό συντελεστή της κλινικής ετερογένειας που χαρακτηρίζει τη νόσο [109]. Παραμένει, ωστόσο, το ερώτημα εάν συγκεκριμένος τύπος παχυσαρκίας ή ορισμένη κατανομή του σωματικού λίπους στα παχύσαρκα άτομα σχετίζονται ξεχωριστά με το άσθμα. Στη μελέτη των Scott et al. [110] φάνηκε ότι η ανδρικού τύπου παχυσαρκία επιδρά κυρίως στους στατικούς όγκους, αλλά οι μεταβολές που επιφέρει διαφοροποιούνται σημαντικά ανάλογα με το φύλο. Έτσι στις γυναίκες, σε κάθε αύξηση κατά 100 g του συσσωρευμένου δίκην «μήλου» λίπους αντιστοιχεί ελάττωση κατά 20 ml του εφεδρικού εκπνευστικού όγκου (ERV). Αντίθετα στους άνδρες, η ελεύθερη λίπους μάζα που κατανέμεται στον κορμό συντηρεί την ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC).

2.3.2 Η ΦΥΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Σε αντιδιαστολή με προγενέστερες μελέτες που δεν ανέδειξαν την όποια συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία και τη φλεγμονή των αεραγωγών [111, 112], οι Scott et al. διαπίστωσαν ότι, προκειμένου για γυναίκες ασθενείς με άσθμα, η επικράτηση των ουδετεροφίλων στη φλεγμονή των αεραγωγών

ευοδώνεται από την αύξηση της ελεύθερης λίπους μάζας των άκρων [110]. Οι ερευνητές πιθανολογούν ότι η περίσσεια μάζα που αναφέρεται καταχρηστικώς ως «ελεύθερη λίπους» συμπεριλαμβάνει τα σταγονίδια λίπους που αποθηκεύονται στους σκελετικούς μύς. Τα ενδομυϊκά λιποειδή είναι μεταβολικά δραστικά και στις γυναίκες μεταβάλλονται ανάλογα με τα επίπεδα λεπτήνης και αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στη συστηματική κυκλοφορία [113, 114]. Η επαγωγή του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF- α) από τη λεπτίνη αποτελεί ένα γνωστό μονοπάτι ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων [115]. Περαιτέρω, η ουδετεροφιλική φλεγμονή έχει συσχετιστεί με το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών στους παχύσαρκους ασθενείς με άσθμα [110]. Έτσι, η επίδραση της παχυσαρκίας στο άσθμα είναι πολυδιάστατη και αναπτύσσεται βασικά σε δύο σκέλη, ένα μηχανικό που επηρεάζει τους στατικούς όγκους κι ένα φλεγμονώδες που μεταβάλλει τις δυναμικές εφεδρείες της πνευμονικής λειτουργίας.

2.4 ΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Το άσθμα που σχετίζεται με την παχυσαρκία τείνει να χαρακτηριστεί από πολλούς ερευνητές ως ξεχωριστός φαινότυπος της νόσου. Όμως, η ανάλυση σε ομάδες παχύσαρκων ασθματικών ασθενών ανέδειξε δύο επιπλέον κατηγορίες, που προσδιορίζονται από την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων [109, 116]. Ειδικότερα, το άσθμα πρώιμης έναρξης χαρακτηρίζεται από συνεχή ημερήσια συμπτώματα, κυρίως θωρακική δυσφορία και βήχα με άφθονη απόχρεμψη, που δεν ελέγχονται απόλυτα με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας εμφανίζουν ενεργό

τοπική φλεγμονή, με υψηλότερα κλάσματα FeNO, και έντονη AHR. Έτσι, λαμβάνουν επανειλημμένα κύκλους από του στόματος θεραπείας με κορτικοστεροειδή και καταλήγουν συχνότερα στη μονάδα εντατικής νοσηλείας. Αντίθετα, οι παχύσαρκοι ασθενείς με άσθμα όψιμης έναρξης επιτυγχάνουν καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων τους και διατρέχουν μία πιο σταθερή κλινική πορεία. Ωστόσο, και στις δύο περιπτώσεις του άσθματος που σχετίζεται με την παχυσαρκία, οι ερευνητές διαπίστωσαν έκπτωση στην έκφραση του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (GCRa), που σχετίστηκε με πλημμελή ανταπόκριση στη δεξαμεθαζόνη [109]. Μία πιθανή εξήγηση της παραπάνω διαφοροποίησης των παχύσαρκων ασθενών με άσθμα είναι ότι το πρώιμης έναρξης άσθμα, που εξελίσσεται προϊόντως σε πιο σοβαρό άσθμα, μεταβάλλει το ρυθμό αύξησης του σωματικού βάρους και οδηγεί στην παχυσαρκία. Αντίθετα, η συσχέτιση της παχυσαρκίας με το όψιμης έναρξης άσθμα αντανακλά ενδεχομένως μία πραγματική σχέση μεταξύ αιτίας και αιτιατού αντίστοιχα [116].

3. ΑΔΙΠΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΓΡΕΛΙΝΗ

3.1 ΛΕΠΤΙΝΗ

3.1.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ

Η λεπτίνη είναι μία πρωτεΐνη που απαρτίζεται από 167 αμινοξέα. Κωδικοποιείται από ένα ανθρώπειο ομόλογο του *ob*(obese) γονιδίου της παχυσαρκίας, που ανακαλύφθηκε το 1994 καταρχήν σε ποντίκια [117]. Μία ομάδα ποντικών (*ob/ob*) έφεραν ένα γενετικό ελάττωμα που είχε ως αποτέλεσμα τη μη παραγωγή της λεπτίνης. Τα ζώα αυτά εμφάνιζαν τη φυσιολογία και συμπεριφορά οργανισμών που βρίσκονταν σε συνεχή κατάσταση νηστείας, δηλαδή αυξημένα επίπεδα κορτικοστεροειδών, αδυναμία διατήρησης της θερμοκρασίας του σώματος, πλημμελή ανάπτυξη, υπογοναδισμό και υπερβολική όρεξη για φαγητό. Οι συνέπειες ήταν ανάπτυξη παχυσαρκίας, ινσουλινοαντίστασης και σακχαρώδους διαβήτη.

Η λεπτίνη εκφράζεται κατά το πλείστον στα κύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού ή αδιποκύτταρα, εξού και ο γενικός όρος «αδιποκίνη»: παράγεται, επίσης, σε μικρότερα ποσοστά από το θόλο του στομάχου, το βλεννογόνο του εντέρου, το ενδοθήλιο των αγγείων, τον πλακούντα, τις ωθήκες, το μαστικό αδένα, τους σκελετικούς μυς, το ήπαρ και από τον εγκέφαλο [118]. Τα επίπεδα λεπτίνης στη συστηματική κυκλοφορία σχετίζονται άμεσα με την ποσότητα mRNA στο λιπώδη ιστό και αντανakλούν το ρυθμό έκκρισης απ' αυτόν. Ειδικότερα στις γυναίκες, υφίσταται ισχυρή θετική συσχέτιση ανάμεσα

στις συγκεντρώσεις της λεπτίνης στο πλάσμα και τον όγκο των αδιποκυττάρων, που καθορίζεται από το περιεχόμενο αυτών σε λιπίδια [119]. Το υποδόριο λίπος αποτελεί την κατεξοχήν αποθήκη λίπους και κατ' επέκταση θέση εκσεσημασμένης έκφρασης του γονιδίου της λεπτίνης, σε αντίθεση με το περισπλάγγνιο λίπος που αντιστοιχεί μόλις στο 5-10% της συνολικής μάζας λίπους σώματος [120]. Σε κλινικό επίπεδο, *in vivo*, οι συγκεντρώσεις λεπτίνης στη συστηματική κυκλοφορία αντιστοιχούν ευθέως ανάλογα στην απόλυτη μάζα του σωματικού λίπους (FM) [121]. Οι θετικές συσχετίσεις που, επίσης, υφίστανται τόσο με τα εκατοστιαία ποσοστά λίπους επί της συνολικής μάζας σώματος όσο και με το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι αδρές [122] και μεταβάλλονται ανάλογα με την κατανομή του λίπους και τον τύπο της παχυσαρκίας [123].

Ενδοκρινικοί και μεταβολικοί παράγοντες εμπλέκονται στη ρύθμιση της μεταγραφής του γονιδίου της λεπτίνης στο λιπώδη ιστό. Έτσι, έχει παρατηρηθεί *in vitro* ότι η ινσουλίνη [124] και τα γλυκοκορτικοειδή [125] επιδρούν άμεσα και με θετική συνέργεια [126] αναβαθμίζουν μακροπρόθεσμα την έκφραση της λεπτίνης στα αδιποκύτταρα του ανθρώπου. Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από χρόνια υπερινσουλιναίμια και αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης ορού. Ανεξάρτητα από την παχυσαρκία, οι βραχυπρόθεσμες διακυμάνσεις των επιπέδων λεπτίνης στη συστηματική κυκλοφορία αποδίδονται εν μέρει στο ημερήσιο διαιτολόγιο. Έτσι, αύξηση των επιπέδων λεπτίνης σημειώνεται 4-7 ώρες μετά το γεύμα [127]. Αντίθετα, η νηστεία συνοδεύεται από βαθμιαία πτώση των επιπέδων λεπτίνης, παράλληλη

με την ελάττωση των συγκεντρώσεων ινσουλίνης και υποκείμενη στην ικανότητα των κατεχολαμινών να καταστέλλουν την έκφραση της λεπτίνης. Δεδομένα *in vitro* αλλά και μελέτες *in vivo* υποστηρίζουν την κατασταλτική επίδραση των β-αδρενεργικών αγωνιστών στην παραγωγή λεπτίνης [128, 129]. Γενικά, η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ανεξάρτητα από τη φύση του εκάστοτε ερεθίσματος, φαίνεται να συνδέεται με ελαττωμένες συγκεντρώσεις λεπτίνης στην κυκλοφορία [130]. Περαιτέρω, η νικοτίνη καταστέλλει *in vitro* τη σύνθεση λεπτίνης στα αδιποκύτταρα παχύσαρκων ατόμων· αυτό έχει ως κλινικό αντίκτυπο οι παχύσαρκοι καπνιστές να δυσπραγούν περισσότερο σε σύγκριση με τους μη καπνιστές σε κάθε προσπάθεια απώλειας βάρους [131]. Επίσης, η έντονη σωματική άσκηση, μολονότι δεν επιδρά στο επίπεδο γονιδιακής έκφρασης της λεπτίνης, συνεπάγεται ελάττωση των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στη συστηματική κυκλοφορία [132]. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα λεπτίνης αυξάνουν σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, με μηχανισμούς που προσομοιάζουν την ιστική βλάβη λοιμώδους αρχής ή τραυματικής αιτιολογίας· αυτό υποδηλώνουν πειραματικά δεδομένα μετά από υποδόρια έγχυση λιποπολυσακχαριτών, τερεβινθέλαιου, TNF-α και IL-1 σε τρωκτικά [133, 134]. Τα παραπάνω αποτελέσματα αναφέρονται τόσο στη συστηματική όσο και στην τοπική φλεγμονή, που συνοδεύουν παθολογικές καταστάσεις συγκεκριμένων οργάνων· στις περιπτώσεις αυτές, σύμφωνα με *in vitro* δεδομένα, τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης προκύπτουν από αυξημένη έκφραση του γονιδίου της στα αδιποκύτταρα του επιχώριου λιπώδους ιστού [135]. Τέλος, η υπερλεπτιναιμία που διαπιστώνεται στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ),

απότοκος της μειωμένης νεφρικής κάθαρσης, τείνει να καταστείλει την έκφραση του *ob* γονιδίου μέσω αρνητικού ανατροφοδοτικού μηχανισμού. Ωστόσο, η συστηματική φλεγμονή που συνυπάρχει στη ΧΝΑ φαίνεται ότι εξουδετερώνει την παραπάνω αλληλεπίδραση [136].

Με βάση την κρυσταλλική δομή της, η λεπτίνη ταξινομείται στην οικογένεια των ελικοειδών κυτταροκινών μακριάς αλύσου, που περιλαμβάνει τα μόρια IL-6, IL-11, IL-12, LIF, G-CSF, CNTF και την ογκοστατίνη M [117]. Ο υποδοχέας της, OB-R, είναι ένα διαμεμβρανικό μόριο της οικογένειας των υποδοχέων κυτταροκινών τάξης I, που φέρει έναν ενδοκυττάριο και έναν εξωκυττάριο τομέα [137]. Τόσο στα ποντίκια όσο και στον άνθρωπο, έχουν ταυτοποιηθεί πολλές διαφορετικές μορφές του OB-R, που, όμως, μοιράζονται μεταξύ τους απολύτως ταυτόσημες εξωκυττάρια αλληλουχίες. Μία αδρή ταξινόμηση των πολλαπλών OB-R υποδοχέων γίνεται με βάση το μήκος και τη σύσταση της ενδοκυττάριας αλληλουχίας. Έτσι, διακρίνονται οι OB-R υποδοχείς με ενδοκυττάριο τομέα μακριάς αλύσου (OB-R_{L(Long)}) από τους OB-R υποδοχείς με ενδοκυττάριο τομέα κοντής αλύσου (OB-R_{S(Short)}) [138, 139]. Αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο οι OB-R_L υποδοχείς περιέχουν αλληλουχίες με ιδιότητες μεταγωγής ενδοκυττάριας σήματος. Επιπλέον, έχει περιγραφεί και διαλυτή μορφή του OB-R υποδοχέα, που στερείται, δηλαδή, διαμεμβρανικού τμήματος [139].

Οι OB-R υποδοχείς ποντικών και ανθρώπων μοιράζονται σε υψηλά ποσοστά κοινές πολυπεπτιδικές αλληλουχίες, τόσο στον εξωκυττάριο (78% συνάφεια) όσο και στον ενδοκυττάριο τομέα (71% συνάφεια) [137, 138]. Κατάλληλες

μοριακές τεχνικές έχουν καταδείξει ποικίλη έκφραση του OB-R υποδοχέα σε διάφορους ιστούς [140, 141]. Στα ποντίκια, υψηλά επίπεδα του OB-R mRNA συντίθενται στο χοριοειδές πλέγμα, στους πνεύμονες και τους νεφρούς, ενώ σημαντικά χαμηλότερα είναι τα επίπεδα που ανιχνεύονται σε όλους σχεδόν τους άλλους ιστούς [137]. Τα μεταγραφικά προϊόντα αντιστοιχούν κατά το πλείστον στους OB-R_S υποδοχείς, ενώ οι OB-R_L μορφές παράγονται σε πολύ μικρότερα ποσοστά σε όλους τους ιστούς [142], με εξαίρεση τον υποθάλαμο που αποτελεί θέση εκσεσημασμένης έκφρασης των OB-R_L υποδοχέων [143].

3.1.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ

Η λεπτίνη απελευθερώνεται στη συστηματική κυκλοφορία και αποτελεί ορμόνη με ιδιότητες κυτταροκίνης. Συνδέεται στους OB-R_L υποδοχείς και, μέσω ενεργοποίησης των STAT πρωτεϊνών, επιδρά στην έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων στα κύτταρα – στόχους [144].

Πρωταρχικά, η λεπτίνη επιδρά στον υποθάλαμο υπέρ της ομοιόστασης του ενεργειακού ισοζυγίου. Συγκεκριμένα, δρα απευθείας σ' έναν ορισμένο πληθυσμό νευρώνων, τους οποίους διεγείρει, και, ακολούθως, το ενδοκυττάριο σήμα μεταδίδεται μέσω πολλαπλών νευρικών οδών στους διάφορους ιστούς και όργανα που εμπλέκονται στις μεταβολικές λειτουργίες της θρέψης [145]. Έτσι, η λεπτίνη μεταβάλλει πολλές πτυχές της διαιτητικής συμπεριφοράς, όπως είναι η ποσότητα του φαγητού [146, 147], το αίσθημα ικανοποίησης που συνδέεται με την τροφή [148, 149] και οι διαιτητικές προτιμήσεις κάθε ατόμου [150, 151]. Γενικά, η λεπτίνη καταστέλλει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής [152-155]. Μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η

λεπτίνη αυξάνει τη γλυκονεογένεση και μειώνει τη γλυκογονόλυση στο ήπαρ [156-158]· αφεαυτής ή σε συνέργεια με την ινσουλίνη προάγει το γλυκαιμικό έλεγχο σε πειραματικά μοντέλα σακχαρώδους διαβήτη τύπου I [159-161]. Περαιτέρω, το σωματικό βάρος είναι η συνισταμένη πολλαπλών και περίπλοκων μεταβολικών διεργασιών, που περιλαμβάνουν την κατανάλωση ενέργειας, τη ρύθμιση της θερμοκρασίας σώματος, τη δραστηριότητα του μυοσκελετικού συστήματος, τη λιπογένεση καθώς και καρδιοαναπνευστικές παραμέτρους. Όλες οι παραπάνω συνιστώσες υπόκεινται στον έλεγχο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Συν τω χρόνω πληθαίνουν οι ενδείξεις ότι η λεπτίνη διαμορφώνει ένα αρνητικό μεταβολικό ισοζύγιο, επιδρώντας άμεσα στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και αυξάνοντας την κατανάλωση ενέργειας [162-165]. Η λεπτίνη, λοιπόν, θα μπορούσε να χαρακτηριστεί «λιποστάτης» του οργανισμού. Από την άλλη πλευρά, στα παχύσαρκα άτομα έχει φανεί ότι τα επίπεδα λεπτίνης παραμένουν σταθερά αυξημένα, χωρίς να σημειώνονται μεταβολές στο σωματικό βάρος. Δεδομένου ότι δεν έχουν διαπιστωθεί δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες του μορίου της λεπτίνης στον άνθρωπο, η παχυσαρκία συνδέεται πιθανόν με αντίσταση στη δράση της, ανάλογη με το φαινόμενο της «ινσουλινοαντοχής» [166].

Ιδιαίτερα αναπτυγμένος είναι και ο ρόλος της λεπτίνης ως προφλεγμονώδους κυτταροκίνης, που εκτείνεται τόσο στη φυσική όσο και στην επίκτητη ανοσία. Είναι γνωστό ένα ευρύ φάσμα δράσεων της λεπτίνης επί των αντιγονο-παραρσιαστικών κυττάρων. Αναστέλλει την απόπτωση και προάγει την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων [167, 168]. Επιδρά στα μονοκύτταρα

του αίματος και στα μακροφάγα των ιστών και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα, παράλληλα με την παραγωγή κυτταροκινών αλλά και παραγόντων που ανατροφοδοτούν τους ανοσολογικούς μηχανισμούς [169-171]. Διεγείρει τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα, προάγει τη χημειοταξία τους και την έκλυση H₂O₂ [172]. Διεγείρει τα κύτταρα-φυσικούς φονείς (NK-cells) και προάγει την κυτταροτοξική δράση τους [173]. Αναστέλλει την απόπτωση των T-κυττάρων και ευοδώνει την ωρίμανση του θύμου αδένος [174]. Η εξωγενής χορήγησή της προλαμβάνει την ατροφία του λεμφικού ιστού στα γενετικά υστερημένα ob/ob ποντίκια [175]. Προάγει τον πολλαπλασιασμό των αθώων (naïve) T-κυττάρων και εκτρέπει τη διαφοροποίησή τους προς τον Th₁-φαινότυπο [176]. Επιδρά στα μνημονικά (memory) T-κύτταρα και διεγείρει τη σύνθεση IFN-γ [177]. Αναστέλλει την απόπτωση των B-λεμφοκυττάρων [174]. Η συγγενής έλλειψη λεπτίνης στον άνθρωπο έχει σχετιστεί με αυξημένη θνητότητα από λοιμώξεις στην παιδική ηλικία, ενώ η χορήγηση λεπτίνης σ' αυτούς τους ασθενείς φαίνεται να αντirroπεί πολλαπλά την ανοσοανεπάρκειά τους [178]. Σε πειραματικά μοντέλα απόλυτης ή σχετικής έλλειψης λεπτίνης είχε φανεί παλαιόθεν ότι τα ob/ob και τα db/db ποντίκια αντίστοιχα είναι επιρρεπή σε λοιμώξεις και τραυματισμούς [179, 180], ενώ μεταγενέστερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης στα διαβητικά db/db πειραματόζωα προάγει την επούλωση των δερματικών ελκών [181].

Η σταθερή υπερλεπτιναιμία που συνοδεύει την παχυσαρκία έχει συνδεθεί με διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων και εντατική λιποτοξικότητα. Το

γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τις δράσεις της λεπτίνης στο σύστημα φυσικής ανοσίας, που περιγράφηκαν παραπάνω, στοιχειοθετούν έναν κομβικό ρόλο της λεπτίνης στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης, που χαρακτηρίζεται από διήθηση του τοιχώματος των αγγείων από λιπίδια και λευκοκύτταρα [182]. Περαιτέρω, η λεπτίνη διαταράσσει την ομοιόσταση του αγγειακού τοιχώματος, επιδρώντας άμεσα στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων [183] και των λείων μυϊκών ινών [184]. Προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση και, παράλληλα με τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, οδηγεί σε κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς και αύξηση της αρτηριακής πίεσης του αίματος [185]. Αντιφατικά δεδομένα προκύπτουν κατά τη διερεύνηση του ρόλου της λεπτίνης στη φυσιολογία του μυοκαρδίου και την καρδιακή λειτουργία. Αυξημένα επίπεδα λεπτίνης μετρώνται σε καρδιαγγειακούς ασθενείς και έχουν συνδεθεί με πτωχή πρόγνωση σε περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας. Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η λεπτίνη μπορεί να προκαλέσει υπερτροφία και ασκεί αρνητική ινότροπο δράση στο μυοκάρδιο. Από την άλλη πλευρά, όμως, έχει παρατηρηθεί το κλινικό παράδοξο ότι ασθενείς με αυξημένες τιμές BMI εμφανίζουν μειωμένη νοσηρότητα και θνητότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα, γεγονός που υποδηλώνει κάποια πιθανή προστατευτική δράση της λεπτίνης στο μεταβολισμό του μυοκαρδίου [186].

Είναι πλέον κοινός τόπος ότι η μάζα του λιπώδους ιστού έχει άμεσο αντίκτυπο στις λειτουργίες της αναπαραγωγής και ένα κρίσιμο σωματικό βάρος αποτελεί αναγκαία συνθήκη για την εμμηναρχή στα κορίτσια [187, 188]. Η λεπτίνη

φαίνεται να παίζει ρόλο τελικού σήματος για την ομαλή διαφοροποίηση των χαρακτηριστικών του φύλου, την εγκατάσταση περιοδικού εμμηνορρυσιακού κύκλου, την ωοθυλακιωρηξία και εν γένει γονιμότητα στις γυναίκες [189]. Τα επίπεδα λεπτίνης στη συστηματική κυκλοφορία παρουσιάζουν τυπική διακύμανση στη διάρκεια ενός κανονικού κύκλου· συγκεκριμένα, αρχίζουν να αυξάνουν στο όψιμο στάδιο της παραγωγικής φάσης, πλησιάζοντας τη στιγμή της ωοθυλακιωρηξίας και οι μέγιστες συγκεντρώσεις σημειώνονται κατά την εκκριτική φάση [190]. Θετικές συσχετίσεις των συγκεντρώσεων λεπτίνης υφίστανται τόσο με τα επίπεδα οιστραδιόλης [191] όσο και με τα επίπεδα προγεστερόνης στις αντίστοιχες φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου [192]. Περαιτέρω αύξηση των συγκεντρώσεων λεπτίνης μετά την ωοθυλακιωρηξία σημαίνει μάλλον την εμφύτευση της βλαστοκύστης [193]. Επίσης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η λεπτίνη στην πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου των θηλαστικών [194], στη φυσιολογία του πλακούντα και στη ρύθμιση του βάρους γέννησης των νεογνών, ενώ φαίνεται να εμπλέκεται και σε παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύουν την κύηση, συμπεριλαμβανομένων της προεκλαμψίας, του διαβήτη κύησης και της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης του εμβρύου [195]. Αντίθετα, χαμηλά επίπεδα λεπτίνης ως και αναστολή της παραγωγής της στη διάρκεια της νύχτας έχουν σχετιστεί με αμηνόρροια σε γυναίκες αθλήτριες [196].

Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, η λεπτίνη εκτρέπει *in vitro* αλλά και *in vivo* τη φυσιολογική δραστηριότητα οστεοβλαστών και οστεοκλαστών, επιδρώντας άμεσα στην αναδιαμόρφωση των οστών [197, 198]. Επίσης, σε

κυτταρικές καλλιέργειες ανθρώπινων οστών έχει φανεί ότι η λεπτή διεγείρει άμεσα την ανάπτυξη των οστών και αναστέλλει την οστική απορρόφηση [199]. Εντούτοις, οι έμμεσες δράσεις που ασκεί από το επίπεδο του υποθαλάμου επιφέρουν τα αντίθετα αποτελέσματα· έτσι, ο ρόλος της λεπτής στην ομοιοστασία του σκελετού των ανθρώπων παραμένει ασαφής. Στην κλινική πράξη, πάντως, μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, οι υπέρβαρες και παχύσαρκες διατηρούν ικανοποιητικά επίπεδα οστικής πυκνότητας σε αντίθεση με τις ελιποβαρείς· πιθανολογείται, λοιπόν, ότι η λεπτή διαμεσολαβεί την προστατευτική δράση του σωματικού λίπους στην ομοιοστασία των οστών [200, 201].

Πειραματικά δεδομένα αλλά και κλινικές ενδείξεις υποστηρίζουν έναν ουσιαστικό ρόλο της λεπτής στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD), που αποτελεί αντανάκλαση του μεταβολικού συνδρόμου. Έχει δε προταθεί ότι η λεπτή ορίζει μία μη επεμβατική μέθοδο για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ λιπώδους διήθησης του ήπατος και μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (NASH) [202]. Περαιτέρω, προάγει το σχηματισμό ινικής, όπως έχει καταφανεί *in vitro*, και εμπλέκεται στην ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος [203]. Γενικά, διαταραχές στη σύνθεση της λεπτής και δυσπραγία των αντίστοιχων υποδοχέων έχουν περιγραφεί σε διάφορες καρκινικές εξεργασίες, συμπεριλαμβανομένων των κακοήθων όζων του θυρεοειδούς [204].

Ιδιάζων είναι ο ρόλος της λεπτής σε πεδία της νευροφυσιολογίας και της ψυχιατρικής. Η ταυτοποίηση των αντίστοιχων υποδοχέων στην εγκεφαλική

δομή του ιππόκαμπου υποδηλώνει ενδεχόμενη εμπλοκή της λεπτίνης στους μηχανισμούς της έκδηλης μνήμης και της μάθησης [205]. Επιπλέον, χαμηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης αποτελούν σταθερό εύρημα σε άτομα με καταθλιπτική συνδρομή, ενώ η φαρμακευτική χρήση της φαίνεται ότι εξομαλύνει τις διακυμάνσεις του συναισθήματος και την παρορμητική συμπεριφορά τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο [206].

3.1.3 ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει το ρόλο της λεπτίνης στο αναπνευστικό σύστημα. Οι πνεύμονες του ανθρώπου αποτελούν όργανα – στόχους αλλά και θέση παραγωγής της λεπτίνης [95, 207, 208]. Οι επιμέρους δράσεις της σε σχέση με συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις του αναπνευστικού συστήματος αναλύονται στη συνέχεια, συμπεριλαμβανομένων του αποφρακτικού συνδρόμου απνοιών – υποπνοιών κατά τον ύπνο, του άσθματος, της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και του καρκίνου του πνεύμονα [209].

Καταρχήν, η λεπτίνη φαίνεται ότι διαδραματίζει έναν καινοφανή ρόλο στην ενδομήτρια ανάπτυξη των πνευμόνων του εμβρύου [210]. Διάφορα πειραματικά μοντέλα έχουν αναδείξει την καταλυτική δράση της στην πνευμονική ωρίμανση· προάγει τον πολλαπλασιασμό των κυψελιδικών κυττάρων τύπου II, παράλληλα με την έκφραση των επιφανειοδραστικών πρωτεϊνών Β και C [211]. Στους κυνοπίθηκους, που παρέχουν ένα μοντέλο πρωτευόντων θηλαστικών ισοδύναμο με την εγκυμοσύνη στον άνθρωπο, η έκφραση του υποδοχέα της λεπτίνης έχει αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη της

ωρίμανσης των πνευμόνων [212]. Αλλά και μετά τη γέννηση, η λεπτίνη εξακολουθεί να πριμοδοτεί την πνευμονική ανάπτυξη, γεγονός που υποδηλώνει η θετική συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις λεπτίνης και το βάρος των πνευμόνων κατά την έβδομη ημέρα της εξωμήτριας ζωής [213].

Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η λεπτίνη διεγείρει το αναπνευστικό κέντρο. Πιο αναλυτικά, τα *ob/ob* ποντίκια, που υστερούν γενετικά στην παραγωγή λεπτίνης, εμφανίζουν αυξημένη αναπνευστική συχνότητα, αναπνεύμενο όγκο αέρα και κατά λεπτόν αερισμό, που σχετίζονται με υπερβολικά αυξημένα επίπεδα CO₂ στο αρτηριακό αίμα και καταστολή της απόκρισης του αναπνευστικού κέντρου στο ερέθισμα της υπερκαπνίας [214]. Η χορήγηση λεπτίνης σε συστηματική βάση αποκαθιστά το πρότυπο της αναπνοής σ' αυτά τα πειραματόζωα [215].

Στην κλινική πράξη, η υπερκαπνία στη διάρκεια της ημέρας αποτελεί σταθερό εύρημα στο σύνδρομο υποαερισμού λόγω παχυσαρκίας (OHS), που συνυπάρχει με το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας – υπόπνοιας κατά τον ύπνο (OSAHS) σε ποσοστό 90% [216]. Και ανεξάρτητα, όμως, από την παχυσαρκία, το 10-15% των ασθενών με OSAHS αναπτύσσουν υποαερισμό και τελικά υπερκαπνία στη διάρκεια της ημέρας [217]. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης σε ασθενείς με OSAHS απ' ότι στους υγιείς μάρτυρες ιδίου φύλου, ηλικίας και σωματικού βάρους [218, 219]. Επιπλέον, διαφαίνεται κάποια προγνωστική σημασία των επιπέδων λεπτίνης στη συστηματική κυκλοφορία για την ανάπτυξη υπερκαπνίας [220]. Απ' αυτό, λοιπόν, το οπτικό πρίσμα, το OSAHS έχει χαρακτηριστεί ως κατάσταση

ανθιστάμενη στη δράση της λεπτίνης στο αναπνευστικό κέντρο. Μία πρώτη προσέγγιση στοιχειοθετεί την υπόθεση ότι πιθανώς παρακωλύεται η διάβαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, με συνέπεια χαμηλές στάθμες λεπτίνης στο ΚΝΣ, που δεν ξεπερνούν τον ουδό διέγερσης του αναπνευστικού κέντρου [220-222]. Μία άλλη εκδοχή είναι ότι υπονομεύεται η δραστηριότητα των υποδοχέων της λεπτίνης στο ΚΝΣ και η μεταγωγή των αντίστοιχων ενδοκυττάρων σημάτων [220, 223, 224]. Πρόσφατη δε έρευνα αποκάλυψε την ύπαρξη πολυμορφισμών μιας βάσης στο γονίδιο του υποδοχέα της λεπτίνης που σχετίζονται με την εμφάνιση του OSAHS [225].

Περαιτέρω, πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η υπερλεπτιναιμία που συνοδεύει το OSAHS δεν απορρέει αποκλειστικά από τις μεταβολικές επιπτώσεις στο λιπώδη ιστό [226]· μάλιστα, έχει περιγραφεί θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων λεπτίνης στη συστηματική κυκλοφορία με το δείκτη απνοιών – υποπνοιών (AHI) [219]. Μία εύλογη εξήγηση είναι ότι τα επανειλημμένα επεισόδια αποκορεσμού κατά τον ύπνο διεγείρουν την παραγωγή λεπτίνης, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία [227, 228]. Άλλωστε, η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών μέσω ρινικής μάσκας (nCPAP) επιφέρει σημαντική ελάττωση των συγκεντρώσεων λεπτίνης από την 1^η-4^η ημέρα θεραπείας [229, 230]. Ωστόσο, υπάρχει έντονος αντίλογος, ενώ οι εγγενείς περιορισμοί των παραπάνω μελετών αποδυναμώνουν εν μέρει την αξιοπιστία των συμπερασμάτων τους. Γενικά, η ερμηνεία όποιας συσχέτισης διαπιστώνεται ανάμεσα στο OSAHS και τα επίπεδα λεπτίνης ως σχέση μεταξύ αιτίας και αιτιατού αντίστοιχα είναι επισφαλής.

Μία θέση ομοφωνίας είναι ότι η απώλεια βάρους και το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) προδικάζουν αυξημένη θνητότητα [231]. Τα σταθερά αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, συνέπεια αδράνειας των μηχανισμών αρνητικής ανατροφοδότησης, είχαν αρχικά αποτελέσει το σενάριο, προκειμένου να εξηγηθούν η καχεξία και η απώλεια μυϊκής μάζας σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών με ΧΑΠ [232]. Ωστόσο, η παραπάνω υπόθεση δεν επαληθεύτηκε στην κλινική πράξη [233]. Αντίθετα, τα επίπεδα λεπτίνης φάνηκε ότι μεταβάλλονται ευθέως ανάλογα με τη FM στον υποπληθυσμό των εμφυσηματικών ασθενών και είναι σταθερά χαμηλά στους καχεκτικούς ασθενείς με ΧΑΠ [234]. Περαιτέρω, τα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης μπορεί να συμπράττουν στη σεξουαλική δυσλειτουργία, την παθολογική ανοχή στη γλυκόζη και την ευπάθεια σε λοιμώξεις του αναπνευστικού που συνοδεύουν τη ΧΑΠ [233]. Αξίζει να σημειωθεί ότι στους καχεκτικούς ασθενείς με ΧΑΠ απουσιάζει η ημερήσια διακύμανση των συγκεντρώσεων της λεπτίνης, προς όφελος μάλλον της διατήρησης ενός κρίσιμου σωματικού βάρους [235]. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνουν κατά τις παροξύνσεις της ΧΑΠ [236, 237] και οι μεταβολές αυτές εμπίπτουν στα πλαίσια της συστηματικής φλεγμονής [236].

Σε επίπεδο τοπικής φλεγμονής στους αεραγωγούς, η λεπτίνη ανιχνεύεται στα προκλητά πτύελα των ασθενών με ΧΑΠ· οι συγκεντρώσεις της παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με τα επίπεδα δεικτών φλεγμονής στα πτύελα, συμπεριλαμβανομένων της CRP και του TNF-α [238], αλλά μεταβάλλονται αντιστρόφως ανάλογα με τις συγκεντρώσεις λεπτίνης στο πλάσμα. Τα

παραπάνω στοιχεία συνηγορούν υπέρ της τοπικής παραγωγής της λεπτίνης στους αεραγωγούς [239]. Οι παρακρινείς δράσεις της μπορεί να διαμεσολαβούν τη συναλλαγή μεταξύ βρογχικού βλεννογόνου και κυτταρικής ανοσίας.

Τελευταία ερευνητικά δεδομένα παρέχουν ενδείξεις ότι συγκεκριμένοι ελάσσονες πολυμορφισμοί του Ob-R γονιδίου σχετίζονται με ελαττωμένους ρυθμούς έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΑΠ [240], εγείροντας το ερώτημα εάν το Ob-R γονίδιο υπεισέρχεται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου.

Είναι παγιωμένη η θέση ότι η παχυσαρκία αυξάνει γενικά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου [241]· τίθεται εύλογα, λοιπόν, το ερώτημα εάν η λεπτίνη αποτελεί το συνδετικό κρίκο. Μερικοί ερευνητές έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα λεπτίνης σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [242, 243]. Μάλιστα, η λεπτίνη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του NSCLC, ανεξάρτητα από το BMI [243]. Επιπλέον, ένας πολυμορφισμός του υποκινητή στο γονίδιο της λεπτίνης σημαίνει την πρόιμη εμφάνιση του NSCLC, αλλά δε συνδέεται με τις μεταστάσεις στην προϊούσα νόσο [244].

Παράλληλα, τα πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν το ρόλο της λεπτίνης ως αυξητικού παράγοντα του όγκου [95]. Ωστόσο, η δράση αυτή φαίνεται να περιορίζεται τοπικά στον πρωτοπαθή πνευμονικό όγκο. Αντίθετα, η απόλυτη ή σχετική έλλειψη λεπτίνης στα ποντίκια συνδέεται με αυξημένο αριθμό

πνευμονικών μεταστάσεων, ενώ η εξωγενής χορήγησή της εμποδίζει την περαιτέρω πρόοδο της νόσου [245].

Γενικά, στο NSCLC τελικού σταδίου η λεπτίνη στερείται πλήρως διαγνωστικής ή προγνωστικής σημασίας. Δεν περιγράφεται κανενός είδους συσχέτιση με τον ιστολογικό τύπο, το βαθμό διαφοροποίησης, το στάδιο νόσου, τη χρονική στιγμή προόδου της νόσου ή την συνολική επιβίωση [246]. Επίσης, τα επίπεδα λεπτίνης στη συστηματική κυκλοφορία είναι συγκρίσιμα μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς απώλεια βάρους [246, 247]. Έτσι, η υπόθεση ότι διαταραχές στην παραγωγή της λεπτίνης οδηγούν τελικά στην ανορεξία και την καχεξία των καρκινοπαθών τελικού σταδίου δεν ευσταθεί [248].

Αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές συγκλίνουν στον προστατευτικό ρόλο των αυξημένων συγκεντρώσεων λεπτίνης στη λοίμωξη [249-251]. Αντίθετα, η απόλυτη έλλειψη της ορμόνης στα ob/ob ποντίκια είναι συνυφασμένη με ευπάθεια και αυξημένη θνητότητα λόγω λοίμωξης, τόσο από Gram(-) [169, 252] όσο και από Gram(+) [253] μικρόβια, ενώ η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης βελτιώνει την πνευμονική κάθαρση και την επιβίωση. Στους ασθενείς που νοσηλεύονται για πνευμονία της κοινότητας, οι συγκεντρώσεις λεπτίνης δε διαφέρουν από εκείνες των υγιών μαρτύρων, αλλά μεταβάλλονται αντιστρόφως ανάλογα σε σχέση με τα επίπεδα άλλων δεικτών φλεγμονής. Επιπλέον, χαμηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα. Ωστόσο, η παραπάνω συσχέτιση είναι επιφανόμενο της προγνωστικής σημασίας που έχει η θρέψη για την κλινική διαδρομή και έκβαση της λοίμωξης [254].

Ειδικότερα στην περίπτωση της πνευμονικής φυματίωσης, η καταστολή της παραγωγής λεπτίνης συνοδεύει την ενεργό νόσο [255], ανεξάρτητα από την απώλεια του σωματικού βάρους [256]. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, τα επίπεδα λεπτίνης στη φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή είναι χαμηλότερα απ' ό,τι σε εξιδρωματικές υπεζωκοτικές συλλογές άλλης αρχής [257, 258]. Αντίθετα, σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, η λεπτίνη φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο κατά την πρωτομόλυνση από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, πιθανώς προάγοντας την έκλυση IFN- γ και συντονίζοντας την Th₁ – ανοσιακή απάντηση [259]. Έτσι, τα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης προσδιορίζουν την ενεργό φυματίωση και όχι την πρωτογενή λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης· προκύπτουν δε λόγω εξάντλησης των εφεδρειών της ορμόνης στα πλαίσια χρονιότητας της φλεγμονής [256].

Ο ρόλος της λεπτίνης στην αιτιοπαθογένεια του άσθματος είναι δύσκολο να προσδιοριστεί επακριβώς· οι κλινικές μελέτες παρέχουν μόνο έμμεσες ενδείξεις και αδρές συσχετίσεις. Έτσι, τα παιδιά που πάσχουν από άσθμα εμφανίζουν έως και διπλάσιες συγκεντρώσεις λεπτίνης απ' ό,τι τα υγιή συνομήλικα άτομα, ανεξάρτητα από το BMI [260]. Η παραπάνω θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων λεπτίνης με το άσθμα περιγράφεται ενισχυμένη στα αγόρια πριν από την εφηβεία [261, 262] και στα κορίτσια μετά την εμμηναρχή [263]. Ανάλογη συσχέτιση παρατηρείται και στους ενήλικες, ιδίως στις γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση [264]. Επιπλέον, η ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή μεταβάλλεται ανάλογα με τα επίπεδα λεπτίνης· όμως, το φαινόμενο αυτό

περιορίζεται αποκλειστικά στους άνδρες [265]. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι η ανεξάρτητη επίδραση της λεπτίνης στο άσθμα δεν αμβλύνει την πρωτογενή συσχέτιση μεταξύ BMI και άσθματος [264]. Συνεπώς, η λεπτίνη αποτελεί ένα μικρό «γρανάζι» στο μηχανισμό που συνδέει την παχυσαρκία με το άσθμα.

Η παχυσαρκία στα ποντίκια, είτε είναι γενετικά προκαθορισμένη [71, 72, 266] είτε αποτελεί συνέπεια συγκεκριμένων διαιτητικών προσαρμογών [;], σχετίζεται εγγενώς με βρογχική υπεραντιδραστικότητα (AHR), που επιτείνεται περαιτέρω μετά την εισπνοή όζοντος (O_3). Ειδικότερα, σε αντίθεση με τα άγριου τύπου πειραματόζωα, τα γενετικά τροποποιημένα παχύσαρκα ποντίκια εμφανίζουν αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις και θετική απόκριση στη δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη, ανεξάρτητα από τις υποκείμενες συγκεντρώσεις λεπτίνης (χαμηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης στα ob/ob ποντίκια ή υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης στα db/db και CPE^{fat} ποντίκια, καθώς και μετά από υπερθερμιδική διαίτα). Επιπλέον, η ελάττωση των επιπέδων λεπτίνης στα πλαίσια της νηστείας δε φαίνεται να επιδρά στη φλεγμονώδη διεργασία· ακόμη και μετά την εισπνοή O_3 τα επίπεδα πρωτεϊνών οξείας φάσης, eotaxin και IL-6 στο BALF, μολονότι αυξάνουν, εντούτοις δεν υπερβαίνουν τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις που προσδιορίζονται στο BALF σε συνθήκες κανονικής θερμιδικής πρόσληψης. Από την άλλη πλευρά, η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης στα «άγρια» αδύνατα ποντίκια επιτείνει τη φλεγμονή που πυροδοτεί η εισπνοή O_3 στους αεραγωγούς [72] και αυξάνει τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα που εμφανίζουν κατάλληλα ευαισθητοποιημένα

πειραματόζωα κατά την έκθεση στα αντίστοιχα αεροαλλεργιογόνα. Ωστόσο, η εξωγενής λεπτίνη δεν επιδρά στην ηωσινοφιλική φύση της φλεγμονής, ούτε μεταβάλλει την έκφραση των Th₂ – κυτταροκινών στους αεραγωγούς. Τα παραπάνω ευρήματα συνολικά υποδηλώνουν ότι η ενδογενής λεπτίνη στις υψηλές συγκεντρώσεις που χαρακτηρίζουν την παχυσαρκία ενδέχεται να αυξάνει τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και τη συμπαρομαρτούσα φλεγμονή, ωστόσο δεν εξηγεί απόλυτα τη σχέση αιτιότητας ανάμεσα στην παχυσαρκία και το άσθμα.

3.2 ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

3.2.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ

Η αδιπονεκτίνη είναι μία πρωτεΐνη 30 kDA, που περιγράφηκε για πρώτη φορά πριν από 10 έτη περίπου. Η ανίχνευση μετρήσιμων συγκεντρώσεων στο πλάσμα, οι ομοιότητες στη δομή με τον παράγοντα C1q του συμπληρώματος και η παρατήρηση σταθερά χαμηλών συγκεντρώσεων στην παχυσαρκία πυροδότησαν το επιστημονικό ενδιαφέρον για τη βιολογία του μορίου της [267]. Το υπεύθυνο γονίδιο στον άνθρωπο έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 3q27 [268]. Στον ορό προσδιορίζονται τρεις κύριες ισομορφές της αδιπονεκτίνης, τα τριμερή (LMW), τα εξαμερή (MMW) και τα υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή (HMW), που προκύπτουν από εναλλακτικό μάτισμα του γονιδιώματος και μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις [269].

Η αδιπονεκτίνη παράγεται και εκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά από τα αδιποκύτταρα. Φυσιολογικά, κυκλοφορεί στη συστηματική κυκλοφορία σε συγκεντρώσεις υψηλότερες των αντίστοιχων της λεπτής, που κυμαίνονται από 2-30 µg/ml [267, 270] και είναι υψηλότερες στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες [271, 272]. Αντίθετα στην παχυσαρκία, τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης ελαττώνονται, ιδίως στις περιπτώσεις ανδρικού τύπου παχυσαρκίας. Δεδομένου ότι η ινσουλίνη επάγει την έκκριση της αδιπονεκτίνης από τα αδιποκύτταρα, η ινσουλινο-αντίσταση που αναπτύσσεται στην παχυσαρκία σε συνδυασμό με την επικράτηση κατασταλτικών κυτταροκινών, όπως είναι οι TNF-α και IL-6, ευθύνονται ενδεχομένως για τα χαμηλότερα επίπεδα της

ορμόνης στο αίμα. Η αδιπονεκτίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται εν μέρει από τους νεφρούς. Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 75 λεπτά περίπου, αλλά παρατείνεται σημαντικά στη νεφρική ανεπάρκεια [273-275].

Δύο τύποι υποδοχέων αδιπονεκτίνης έχουν ταυτοποιηθεί. Ο υποδοχέας AdipoR1 εκφράζεται κατά το πλείστον στους σκελετικούς μυς, ενώ ο υποδοχέας AdipoR2 απαντάται στο ήπαρ. Η T-cadherin είναι μία μορφή υποδοχέα που αλληλεπιδρά ειδικά με τις MMW και HMW ισομορφές της αδιπονεκτίνης, εκφράζεται δε κυρίως στα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα [276]. Ο ακριβής ρόλος της δεν είναι γνωστός, αλλά πιθανολογείται ότι η ενεργοποίησή της αναστέλλει την απόπτωση του ενδοθηλίου των αγγείων [277] ενάντια στις οξειδωτικές διεργασίες της αθηροσκλήρωσης [278].

3.2.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ

Τα κυκλοφορούντα επίπεδα αδιπονεκτίνης σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τη μάζα του σωματικού λίπους, την ινσουλινο-αντίσταση και την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, τη δυσλιπιδαιμία και τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας [279, 280]. Η σύνδεση στους υποδοχείς AdipoR1 και AdipoR2 πυροδοτεί ενδοκυττάρια σήματα των οδών AMPK (AMP-activated protein kinase) και PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor) [281, 282]. Έτσι, η αδιπονεκτίνη ευοδώνει τη β -οξείδωση στους σκελετικούς μυς και το ήπαρ και ελαττώνει τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στη συστηματική κυκλοφορία· κατ' επέκταση, μειώνει τη στάθμη των ενδομυϊκών και ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων και αυξάνει την ινσουλινο-ευαισθησία των

αντίστοιχων οργάνων [283]. Οι πιο ειδικές δράσεις της συνίστανται στην αυξημένη πρόσληψη της γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα και την αναστολή της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ [284]. Άλλα όργανα στόχοι της αδιπονεκτίνης είναι η καρδιά όπου διεγείρει την οξειδωση των λιπαρών οξέων και τη γλυκόλυση, ο λιπώδης ιστός όπου αναστέλλει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων και τη λιπόλυση και τα β-κύτταρα του παγκρέατος όπου διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης [285, 286].

Οι υποδοχείς της αδιπονεκτίνης AdipoR1 και AdipoR2 εκφράζονται εκτός από τους περιφερικούς ιστούς και στον εγκέφαλο, έχουν δε ανευρεθεί σε υψηλές συγκεντρώσεις στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και στην έσχατη πτέρυγα, ενώ εντοπίζονται διάσπαρτα στις περικοιλιακές περιοχές και τον εγκεφαλικό φλοιό [281]. Η χορήγηση αδιπονεκτίνης ενδοφλεβίως οδηγεί σε αύξηση των ανάλογων επιπέδων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, γεγονός που υποδηλώνει τη μεταφορά της στον εγκέφαλο. Αποτέλεσμα της δράσης της αδιπονεκτίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η μείωση του σωματικού βάρους και λίπους, λόγω αύξησης της ενεργειακής δαπάνης. Θεωρείται πιθανό ότι επιδρά στον υποθάλαμο, μέσω του AMPK μονοπατιού, αυξάνοντας τη θερμογένεση, την οξειδωση των λιπαρών οξέων και την ινσουλινο-ευαισθησία στην περιφέρεια [287]. Όμως, σε αντίθεση με τη λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη δεν επηρεάζει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής [288].

Μέχρι σήμερα η γνώση του φυσιολογικού ρόλου της αδιπονεκτίνης περιοριζόταν στη σφαίρα του μεταβολικού συνδρόμου και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Είναι κοινός τόπος ότι χαμηλά επίπεδα

αδιπονεκτίνης σχετίζονται σταθερά με τη στεφανιαία νόσο, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου [289-291]. Εξάλλου, πειραματικά δεδομένα υπογραμμίζουν τον προστατευτικό ρόλο της αδιπονεκτίνης απέναντι στις διεργασίες της αθηροσκλήρωσης [292-294]. Αλλά και σε περιπτώσεις ισχαιμικής βλάβης, η αδιπονεκτίνη προστατεύει τα μυοκαρδιακά κύτταρα από το στρες που συνεπάγεται η ιστική υποξία, περιορίζοντας τελικά το μέγεθος του εμφράκτου [295]. Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων και παρεμποδίζει την υπερτροφία του μυοκαρδίου [296].

Τα πλέον πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα πραγματεύονται έναν πιθανό ρόλο της αδιπονεκτίνης στη φλεγμονώδη νόσο, καθώς αυξημένες συγκεντρώσεις της ορμόνης ανευρίσκονται στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο [297], την κυστική ίνωση [298], τη ρευματοειδή αρθρίτιδα [299] και τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου [300]. Η επικρατέστερη άποψη είναι ότι η αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης στις παραπάνω περιπτώσεις αποτελεί μέρος της «ασπίδας προστασίας» από τις επιπλοκές της υποκείμενης συστηματικής φλεγμονής. Γενικά, η αδιπονεκτίνη κομίζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, επιδρώντας άμεσα στα φλεγμονώδη κύτταρα αλλά και μέσω αλληλεπίδρασης με τον πυρηνικό παράγοντα NF-κΒ και τον TNF-α [301]. Συγκεκριμένα, αναστέλλει τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μακροφάγων και καταστέλλει την απελευθέρωση δραστικών μορφών οξειδωτικού στρες (ROS) από τα ουδετερόφιλα, αμβλύνοντας την παράμετρο του οξειδωτικού στρες [302]. Αντίθετα, επάγει την έκφραση αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών,

συμπεριλαμβανομένης της IL-10 αλλά και ενδογενών ανταγωνιστών του υποδοχέα της IL-1 [303]. Τόσο πειραματικά μοντέλα [304, 305] όσο και μελέτες ασθενών [306] in vivo έχουν δείξει ότι τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης στη σηπτική καταπληξία σχετίζονται με επίταση του φλεγμονώδους προφίλ και πολυοργανική ανεπάρκεια.

3.2.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ

Η πλημμελής αντιφλεγμονώδης δράση της αδιπονεκτίνης, συνεπεία των ελαττωμένων συγκεντρώσεών της στην παχυσαρκία, μπορεί να οδηγεί σε επιδείνωση του άσθματος στους παχύσαρκους ασθενείς. Προκειμένου να ελεγχθεί η εγκυρότητα της παραπάνω υπόθεσης, πειραματικά μοντέλα ποντικών ευαισθητοποιημένων στην οβαλβουμίνη (OVA), που έφεραν υποδόριες αντλίες συνεχούς έγχυσης αδιπονεκτίνης ή ουδέτερου διαλύματος, μελετήθηκαν συγκριτικά μεταξύ τους σε σχέση με την ανταπόκριση στην εισπνοή αερολύματος OVA. Τα ποντίκια με χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης εμφάνισαν περαιτέρω επιδείνωση της AHR, συρροή ηωσινοφίλων στο BAL και εκσεσημασμένη έκφραση Th₂-κυτταροκινών [307]. Επιπλέον, η έκθεση στο αεροαλλεργιογόνο επέφερε σημαντική έκπτωση στη σύνθεση της αδιπονεκτίνης από το λιπώδη ιστό αλλά και στην έκφραση των αντίστοιχων υποδοχέων στους πνεύμονες. Έτσι, το πειραματικό μοντέλο του αλλεργικού άσθματος χαρακτηρίζεται αφενός από αρνητική ρύθμιση της παραγωγής αδιπονεκτίνης και αφετέρου από πλημμελή ανταπόκριση των πνευμόνων στην ήδη εξασθενημένη δράση της. Η περαιτέρω ελάττωση των συγκεντρώσεων

αδιπονεκτίνης, απότοκος της παχυσαρκίας, φαίνεται ότι επιδεινώνει τη φλεγμονή των αεραγωγών.

Οι κλινικές μελέτες σχετικά με το ρόλο της αδιπονεκτίνης στο άσθμα είναι σποραδικές. Σε μία απ' αυτές φάνηκε ότι οι συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης στον ορό του αίματος μεταβάλλονται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα των ειδικών IgE ανοσοσφαιρινών, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αδιπονεκτίνη μπορεί να προφυλάσσει από την εγκατάσταση ατοπικού status στα άτομα με ανάλογη γενετική προδιάθεση [308]. Κατ' επέκταση, το παραπάνω εύρημα αποτελεί μία έμμεση ένδειξη ότι η παχυσαρκία και το άσθμα μπορεί να σχετίζονται αιτιολογικά μεταξύ τους, μέσω επαγωγής των αλλεργικών εκδηλώσεων στο έδαφος των χαμηλών συγκεντρώσεων αδιπονεκτίνης που σχετίζονται με την παχυσαρκία.

3.3 ΓΡΕΛΙΝΗ

3.3.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ ΤΗΣ ΓΡΕΛΙΝΗΣ

Η γρελίνη είναι ένα πεπτιδίο που απαρτίζεται από 28 αμινοξέα· στην τρίτη θέση της αλληλουχίας, που αντιστοιχεί στο αμινοξύ σερίνη, υπάρχει μία υδροξυλική ομάδα που ακετυλιώνεται από το n-οκτανοϊκό οξύ και καθιστά το μόριο ιδιαίτερα λιπόφιλο [309]. Ανακαλύφθηκε το 1999 από τους Kojima et al. και περιγράφηκε αρχικά ως ο επικρατέστερος αγωνιστής του υποδοχέα των ευοδωτικών για την έκκριση της αυξητικής ορμόνης πεπτιδίων (GHS-R), που μετονομάστηκε αργότερα σε υποδοχέα για τη σύνδεση γρελίνης (GRLN-R) [310]. Μεταγενέστερα βιβλιογραφικά δεδομένα επισημαίνουν ότι πρόκειται για τη μοναδική ορμόνη που παράγεται στην περιφέρεια και δρα κεντρικά, αυξάνοντας την πρόσληψη τροφής [311].

Δεδομένου ότι επεμβάσεις ολικής γαστρεκτομής συνοδεύονται από ελάττωση κατά 65% των συγκεντρώσεων γρελίνης στη συστηματική κυκλοφορία, ο στομάχος αποτελεί την κυριότερη πηγή της ορμόνης. Ειδικότερα, όπως έχει αποδειχθεί με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, η γρελίνη παράγεται από ένα συγκεκριμένο τύπο ενδοκρινών κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου (X/A νευροεκκριτικά κύτταρα) [312], που κατανέμονται κατά το πλείστον στο θόλο του στομάχου [313]. Επίσης, σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις ανιχνεύεται στο έντερο [311], το πάγκρεας [314], το ήπαρ, τους νεφρούς, την καρδιά, το λιπώδη ιστό, το δέρμα, τους όρχεις [315], τον πλακούντα, τον υποθάλαμο και την υπόφυση [316].

Τα επίπεδα γρελίνης στη συστηματική κυκλοφορία αυξάνουν σε κατάσταση νηστείας και ελαττώνονται μετά την πρόσληψη τροφής. Μακροπρόθεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις γρελίνης προσδιορίζονται σε ασθενείς με διαταραχές της όρεξης και καχεξία, ενώ το αντίθετο παρατηρείται στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα [317]. Η οξύτητα του περιεχομένου του στομάχου [318] και διάφορες συνθήκες σωματικού στρες, όπως καταπόνηση από έντονη φυσική δραστηριότητα [319], λοίμωξη [320] ή χειρουργική επέμβαση [321] επηρεάζουν αναλόγως την έκκριση γρελίνης από το γαστρικό βλεννογόνο. Πειραματικά δεδομένα και κλινικές ενδείξεις υποστηρίζουν την ανασταλτική επίδραση της σωματοστατίνης [322-324]. Αντίθετα, η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [325] αλλά και του βαγοτονικού χολινεργικού σκέλους [326-328] αυξάνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα γρελίνης. Ενδιαφέρον είναι ότι στον εγκέφαλο ο υποδοχέας GRLN-R σχηματίζει ετεροδιμερή συμπλέγματα με τον υποδοχέα κανναβινοειδών GB_1 [329] και τον ντοπαμινεργικό υποδοχέα D_1 [330], ενισχύοντας τα αντίστοιχα ενδοκυττάρια σήματα.

3.3.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΓΡΕΛΙΝΗΣ

Η γρελίνη που παράγεται στην περιφέρεια διέρχεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επιδρά στους πυρήνες του στελέχους που ελέγχουν την πρόσληψη τροφής [331]. Πέραν αυτής της άμεσης δράσης, η σύνδεση στους υποδοχείς GRLN-R των νευρώνων της αισθητικής οδού της δέκατης εγκεφαλικής συζυγίας (πνευμονογαστρικό) επίσης αυξάνει την πρόσληψη τροφής [332]. Επιπλέον, η χορήγηση γρελίνης στα ποντίκια

αυξάνει επιλεκτικά την κατανάλωση σακχαρίνης [333], ανεξάρτητα από τη θερμιδική αξία των τροφίμων, γεγονός που σημαίνει ότι η γρελίνη μεταβάλλει το αίσθημα ικανοποίησης που συνδέεται με την τροφή [334]. Περαιτέρω, εμπλέκεται στην ομοίωση του ενεργειακού ισοζυγίου, αυξάνοντας την εναπόθεση [335] και μειώνοντας την κινητοποίηση του περισπλάγγιου λίπους, και οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους [336].

Οι βιολογικές δράσεις της γρελίνης επεκτείνονται σε πλείστα συστήματα και όργανα στόχους [317]. Έτσι, οι διακυμάνσεις των συγκεντρώσεών της έχουν άμεσο αντίκτυπο στη γαστρική κινητικότητα και την έκκριση οξέος. Ρυθμίζει την εξωκρινή και ενδοκρινή λειτουργία του παγκρέατος και κατ' επέκταση τα επίπεδα γλυκόζης. Επάγει σήματα αρνητικής ανατροφοδότησης στον άξονα υπόφυσης – γονάδων, μέσω κεντρικής αλλά και περιφερικής δράσης. Κλινικές μελέτες συνηγορούν ότι η γρελίνη επιφέρει ευνοϊκά αιμοδυναμικά αποτελέσματα, ελαττώνοντας συνολικά το μεταφορτίο [337] και αυξάνοντας την καρδιακή παροχή [338], χωρίς δυσμενή επίδραση στην καρδιακή συχνότητα. Οι παραπάνω δράσεις επιτυγχάνονται εν μέρει μέσω της GH [339], αλλά φαίνεται επίσης ότι η γρελίνη επενεργεί άμεσα στο μυοκάρδιο και αναστέλλει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο [340]. Μία πιλοτική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση γρελίνης ενδοφλεβίως σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια για χρονικό διάστημα τριών εβδομάδων οδήγησε σε αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας με συνοδό ελάττωση του τελοσυστολικού όγκου [341].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί σχετικά με τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της γρελίνης τόσο στην οξεία φάση όσο και στην εγκαταστημένη χρόνια φλεγμονή. Έτσι, σε καταστάσεις τοξιναιμίας, η γρελίνη καταστέλλει την έκλυση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, περιορίζοντας τη διήθηση των ιστών από φλεγμονώδη κύτταρα [342], και βελτιώνει την πρόγνωση [343]. Από την άλλη πλευρά, νοσήματα που συνοδεύονται από χρόνια φλεγμονή, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, χαρακτηρίζονται επίσης από ελαττωμένες συγκεντρώσεις γρελίνης [344]. Εντούτοις, η εξωγενής χορήγηση της ορμόνης σε πειραματικά μοντέλα ανάλογης νοσηρότητας καθυστερεί τη φυσική εξέλιξη της νόσου, αναστέλλοντας τη σύνθεση TNF-α και IFN-γ και επάγοντας την απελευθέρωση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IL-10 [345, 346].

Η γρελίνη αποτελεί, λοιπόν, ένα καινοφανές μόριο με πλειοτρόπο δράση, που ρυθμίζει την ανάπτυξη και την ενεργειακή ομοιόσταση. Ταυτόχρονα, ο ρόλος της διερευνάται στους τομείς της γαστρεντερολογίας και της καρδιολογίας. Είναι μία ορμόνη λειτουργικά ομόλογη με την αδιπονεκτίνη, ενώ ανταγωνίζεται τις βιολογικές δράσεις της λεπτίνης στο μεταβολισμό. Υπάρχουν σποραδικά στοιχεία που πιθανολογούν την εμπλοκή της στην παθογένεια του άσθματος κι έχουν πυροδοτήσει επισταμένη έρευνα προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση.

II ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη συνιστά μία προσπάθεια να διευρυνθεί το γνωστικό πεδίο αναφορικά με το ρόλο της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και της γρελίνης στο άσθμα, ειδικότερα σε σχέση με τη βαρύτητα της νόσου και το αλλεργικό υπόστρωμα. Πιο αναλυτικά, σκοπός της μελέτης ήταν:

- να περιγράψει τις μεταβολές των συγκεντρώσεων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και γρελίνης στο άσθμα, τόσο στη σταθερή νόσο όσο και στην παρόξυνση,
- να αναδείξει ενδεχόμενες συσχετίσεις τους με την κλινική βαρύτητα της νόσου,
- να μελετήσει εάν οι παραπάνω συσχετίσεις υφίστανται ανεξάρτητα από πιθανούς τροποποιητικούς παράγοντες,
- να διερευνήσει την εγκυρότητα του προσδιορισμού των συγκεντρώσεων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης ή γρελίνης για τη διάγνωση του άσθματος και την πρόβλεψη της κλινικής του βαρύτητας,
- να αναζητήσει τις πιθανές συσχετίσεις τους με την υποκείμενη φλεγμονή και τις λειτουργικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν το άσθμα

- να αναλύσει παθογενετικούς μηχανισμούς που εξηγούν τα συγκεκριμένα ευρήματα και παρέχουν κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα μελέτη πραγματεύεται το ρόλο, που διαδραματίζουν η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και η γρελίνη στο άσθμα και αναπτύσσεται σε δύο σκέλη. Το πρώτο σκέλος αναφέρεται στη σταθερή νόσο, ενώ το δεύτερο αποτυπώνει την παρόξυνση. Τα δύο σκέλη εκπονήθηκαν σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Παρόλ' αυτά, η μελέτη είναι ενιαία στο σύνολό της και το δεύτερο σκέλος αποτελεί φυσική συνέχεια και συμπληρώνει το πρώτο.

2.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.1.1 ΣΚΕΛΟΣ 1

Στο πρώτο σκέλος της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 32 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ασθενείς με άσθμα, που προσέρχονταν τακτικά στα πλαίσια παρακολούθησης στο εξωτερικό ιατρείο της Πνευμονολογικής Κλινικής του Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας κατά το χρονικό διάστημα από το Φεβρουάριο 2007 μέχρι τον Απρίλιο 2009. Καθεμία ασθενής, προκειμένου να συμμετάσχει στο ερευνητικό πρωτόκολλο, έπρεπε να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια: 1) να πάσχει από εμμένον βρογχικό άσθμα διαγνωσμένο από ειδικό πνευμονολόγο ιατρό τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την έναρξη στρατολόγησης στη μελέτη, 2) να βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση της νόσου, δηλαδή να μην αναφέρει επεισόδιο/α παρόξυνσης κατά τους 12 τελευταίους μήνες ούτε τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής κατά τους 4 τελευταίους μήνες, 3) να μην έχει

λάβει ποτέ στο παρελθόν θεραπεία με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες ή από του στόματος κορτικοστεροειδή σε διάστημα 8 εβδομάδων πριν από την ένταξή της στο ερευνητικό πρωτόκολλο. Η εμμηνόπαυση στοιχειοθετήθηκε από την αναφερόμενη απουσία τακτικής εμμηνορρυσίας για 1 χρόνο τουλάχιστον.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν ως εξής: 1) κάθε άλλη χρόνια αναπνευστική νόσος πλην του βρογχικού άσθματος, 2) πρόσφατη λοίμωξη της ανώτερης ή κατώτερης αναπνευστικής οδού, 3) παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος, 4) μεταβολικές ή ενδοκρινικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών πρόσληψης της τροφής και του σακχαρώδους διαβήτη, 5) συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα, 6) όποια χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή αντιισταμινικών, 7) θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, 8) καπνιστική συνήθεια >10 πακέτα/έτη.

Το επίπεδο ελέγχου του άσθματος εκτιμήθηκε από τα κλινικά χαρακτηριστικά της υποκείμενης νόσου σε συνδυασμό με τις αντίστοιχες τιμές της σπιρομέτρησης, όπως ορίζουν διεθνώς οι κατευθυντήριες οδηγίες της GINA 2006 (Global Initiative for Asthma 2006). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν αυστηρά ασθενείς με «ελεγχόμενο» άσθμα. Επειδή οι ασθενείς λάμβαναν ήδη θεραπεία για άσθμα, η ταξινόμησή τους στην κλίμακα βαρύτητας της νόσου στηρίχτηκε *a priori* σε κάποιες παραδοχές. Συγκεκριμένα, δεν αξιολογήθηκε μόνο το επίπεδο ελέγχου της νόσου, αλλά και η «εντατικότητα» του φαρμακευτικού σχήματος που απαιτείτο, προκειμένου η νόσος να παραμένει υπό έλεγχο. Έτσι, ήπιο έως μέτριο χαρακτηρίστηκε το «ελεγχόμενο» άσθμα

που ρυθμιζόταν με χαμηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μόνο ή σε συνδυασμό με β-αγωνιστές μακράς δράσης, ενώ ως σοβαρό χαρακτηρίστηκε το άσθμα που απαιτούσε εντατικοποιημένα σχήματα, π.χ. στάδιο 4 κατά GINA, για να παραμένει υπό έλεγχο [347].

Είκοσι δύο υγιείς γυναίκες στην εμμηνόπαυση, ομογενείς με τις ασθενείς ως προς την ηλικία και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά τους, αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου στο πρώτο σκέλος της μελέτης.

2.1.2 ΣΚΕΛΟΣ 2

Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 37 γυναίκες ηλικίας 18 έως 60 ετών, που προσήλθαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας με παρόξυνση άσθματος. Όλες οι ασθενείς ανέφεραν γνωστό ιστορικό βρογχικού άσθματος τουλάχιστον από 6μήνου. Ως παρόξυνση της υποκείμενης νόσου ορίστηκε η απότομη εγκατάσταση προοδευτικής δύσπνοιας, βήχα, συριγμού, θωρακικής δυσφορίας ή οποιουδήποτε συνδυασμού των παραπάνω συμπτωμάτων, που οδήγησε την ασθενή εκτάκτως στο νοσοκομείο με συνοδό άλλοτε άλλου βαθμού απόφραξη στη σπιρομέτρηση. Το ενδεχόμενο συνυπάρχουσας πνευμονίας, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, ένδειξη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, ιστορικό πρόσφατης λήψης κατά τον τελευταίο 1 μήνα συστηματικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών και η εγκυμοσύνη αποτέλεσαν τα κριτήρια αποκλεισμού από το δεύτερο σκέλος της μελέτης.

Όλες οι συμμετέχουσες και στα δύο σκέλη της μελέτης συμπεριλήφθηκαν κατόπιν γραπτής συγκατάθεσης των ιδίων.

2.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.2.1 ΣΚΕΛΟΣ 1

Λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού και πλήρης φυσική εξέταση διενεργήθηκαν σε όλα τα άτομα που συμμετείχαν στο πρώτο σκέλος της μελέτης. Η διάγνωση αλλεργικής ρινίτιδας βασίστηκε στο ιστορικό συμβατών συμπτωμάτων από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ατόμων, συμπεριλαμβανομένων του ύψους και του βάρους αυτών. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε από το πηλίκο βάρους/(ύψος)², εκφρασμένο σε kg/m².

Η ανάλυση της σύστασης μάζας σώματος βασίστηκε στην αρχή της ηλεκτρικής αγωγιμότητας των διαφόρων ιστών. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από εμπορικά διαθέσιμη συσκευή με χρήση της βιοηλεκτρικής μεθόδου (Bioelectrical Impedance Analysis, BIA 101 System Analyzer, Akern, Florence, Italy), τηρώντας τις συστάσεις του κατασκευαστή για τη σωστή εξαγωγή των αποτελεσμάτων. Υπολογίστηκαν μεταξύ άλλων η λιπώδης μάζα (Fat Mass, FM), η ελεύθερη λίπους μάζα (Fat Free Mass, FFM) και οι ομώνυμοι δείκτες, FMI (Fat Mass Index) και FFMI (Fat Free Mass Index), εκφρασμένοι ως FM/(ύψος)² και FFM/(ύψος)² αντιστοίχως.

Για τον έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκε σπιρόμετρο με τουρμπίνα (Viasys, USA). Όλες οι σπιρομετρήσεις διενεργήθηκαν από έναν και τον αυτόν τεχνικό, ακολουθώντας τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακος (American Thoracic Society, ATS), προκειμένου να διασφαλιστεί η συνεπής διεξαγωγή της εξέτασης. Μετρήθηκαν ο βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα σε ένα δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in one second, FEV₁), η δυναμική ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity, FVC) και η μέγιστη μεσοεκπνευστική ροή (Forced Expiratory Flow in the middle 50% of FVC, FEF₂₅₋₇₅) και αξιολογήθηκαν τα ποσοστά επί τοις εκατό των αντίστοιχων προβλεπόμενων τιμών, καθώς και ο δείκτης Tiffeneau, που ορίζεται από το πηλίκο FEV₁/FVC.

Η φλεγμονή τοπικά στους αεραγωγούς προσεγγίστηκε με μετρήσεις του κλάσματος του εκπνεόμενου NO (Fraction of exhaled Nitric Oxide, FeNO) και του pH στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα (Exhaled Breath Condensate, EBC). Στην πρώτη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε ένας φορητός αναλυτής NO (NIOX MINO[®] Airway Inflammation Monitor, Aerocrine, Solna Sweeden), που παρέχει αναπαραγώγιμες τιμές FeNO σε μία μέση εκπνευστική ροή 50 mL/sec, με μονάδα μέτρησης τα μέρη ανά δισεκατομμύριο (parts per billion, ppb), και δεν παρουσιάζει αποκλίσεις στις μετρήσεις σε σύγκριση με τις σταθερές συσκευές. Για τη συλλογή του EBC χρησιμοποιήθηκε ένας εμπορικά διαθέσιμος συμπυκνωτής (EcoScreen, Viasys, Hoechberg, Germany). Οι εξεταζόμενες, αφού ξέπλεναν το στόμα τους με αποσταγμένο νερό, ανέπνεαν ήρεμα με κλειστή μύτη μέσα από το επιστόμιο της συσκευής για 20 λεπτά.

Περίπου 2 ml EBC συλλέγονταν σ' ένα αποστειρωμένο πλαστικό σωληνάριο. Ακολουθούσε απαέρωση με ένα ευγενές αέριο (Ar) σε ροή 350 ml/min για 10 λεπτά και μέτρηση του EBC-pH μ' ένα εμπορικά διαθέσιμο πεχάμετρο (Model 3510, Jenway, Essex, UK).

Ο προσδιορισμός της ατοπίας βασίστηκε στη διενέργεια ειδικών δερματικών αντιδράσεων και ανάλογων ορολογικών εξετάσεων. Για τις δερματικές δοκιμασίες εφαρμόστηκε η τεχνική της εισόδου στην επιδερμίδα ελάχιστης ποσότητας εκχυλίσματος αλλεργιογόνου διά νυγμού με σκαριφιστήρα στην εκτατική επιφάνεια του πήχεως. Η εξέταση επικεντρώθηκε στα πλέον συνήθη αερο-αλλεργιογόνα και περιελάμβανε μεταξύ άλλων: προϊόντα από ακάρεα της οικιακής σκόνης, πρωτεΐνες από το τρίχωμα και τα επιθήλια ζώων, μύκητες και γύρη από δέντρα και φυτά. Ο σχηματισμός πομφού διαμέτρου >3 mm ερμηνευόταν ως θετικό αποτέλεσμα κατά την «ανάγνωση» της δερματικής αντίδρασης μετά από 20 λεπτά. Εναλλακτικά, σε ορισμένες περιπτώσεις, προσδιορίστηκε ο τίτλος ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι συγκεκριμένων ύποπτων αντιγόνων με ραδιοανοσολογική τεχνική (RadioAllergoSorbent Test, RAST). Οι συγκεντρώσεις της ολικής IgE προσδιορίστηκαν στον ορό του αίματος με την τεχνική της ενισχυμένης σωματιδιακής νεφελομετρίας (Dade Behring, Marburg GmbH, USA). Την ύπαρξη ατοπικού υποστρώματος υποδήλωνε είτε η διαπίστωση τουλάχιστον μιας θετικής δερματικής αντίδρασης ή RAST, είτε η ανεύρεση τίτλου ολικής IgE >100 IU/ml.

Οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν νωρίς το πρωί μετά από ολονύχτια νηστεία και αφού κάθε ασθενής είχε προηγουμένως αναπαυθεί σε ύπια θέση για

περίπου 20 λεπτά. Ακολουθούσε φυγοκέντρηση με επιτάχυνση 1500g για 15 λεπτά σε θερμοκρασία 4°C και αποθήκευση του υπερκείμενου στους -80°C για μελλοντική χρήση. Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και της γρελίνης προσδιορίστηκαν στον ορό του αίματος με ραδιοανοσολογική τεχνική (RadioImmunoAssay, RIA). Χρησιμοποιήθηκαν αντιδραστήρια RIA με πρότυπα διαλύματα ανθρώπινου ορού και ευαισθησία ανίχνευσης συγκεντρώσεων 0.1 ng/ml για τη λεπτίνη, 1 ng/ml για την αδιπονεκτίνη και 40 pg/ml για τη γρελίνη. Ο αριθμός των παραγόμενων κρούσεων καταμετρήθηκε από έναν αυτόματο μετρητή γ-ακτινοβολίας (Cobra II/5010, Packard, USA).

2.2.2 ΣΚΕΛΟΣ 2

Οι 37 ασθενείς με παρόξυνση άσθματος υποβλήθηκαν όλες σε ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος, μέτρηση του FeNO και έλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας με σπιρομέτρηση. Αιμοληψία πραγματοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και γρελίνης στον ορό. Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε για καθεμιά ασθενή. Οι παραπάνω ενέργειες προηγήθηκαν αυστηρά οποιασδήποτε θεραπευτικής παρέμβασης στο ΤΕΠ. Όλες οι ασθενείς επανήλθαν σε προγραμματισμένη επίσκεψη μετά από 8 εβδομάδες και υποβλήθηκαν εκ νέου στον ίδιο εργαστηριακό έλεγχο που είχε διενεργηθεί και στη φάση της παρόξυνσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η επανεκτίμηση έγινε για κάθε ασθενή σε χρονική στιγμή της ημέρας αντίστοιχη με την ώρα προσέλευσης που είχε καταγραφεί στο ΤΕΠ. Και τούτο, προκειμένου να εξασφαλιστούν ζεύγη τιμών για καθεμιά από τις τρεις ορμόνες (λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, γρελίνη) που αντανακλούν τις μεταβολές των

αντίστοιχων συγκεντρώσεων σε σχέση με την παρόξυνση και όχι τις φυσιολογικές διακυμάνσεις τους στη διάρκεια του 24ώρου.

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η κανονική ή μη κατανομή συχνότητας των τιμών κάθε αριθμητικής μεταβλητής εξετάστηκε με το μοντέλο Shapiro-Wilk normality test, όπως αρμόζει σε μικρά δείγματα. Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή συχνότητας των τιμών τους εκφράστηκαν με τη μορφή μέσης τιμής (mean) (\pm τυπική απόκλιση, SD), ενώ στην αντίθετη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε η έκφραση της ενδιάμεσης τιμής (median) (\pm ενδοτεταρτημοριακό εύρος, IQR). Η διαφορά των μέσων όρων δύο ομάδων ελέγχθηκε με το μοντέλο independent samples t-test σε ανεξάρτητα δείγματα και με το μοντέλο paired samples t-test σε εξαρτημένα δείγματα· τα αντίστοιχα απαραμετρικά κριτήρια, Mann Whitney U και Wilcoxon, εφαρμόστηκαν κατά το δοκούν. Η σύγκριση περισσότερων από δύο μέσων όρων σε ανεξάρτητα δείγματα έγινε με τη μέθοδο One-Way ANOVA ή το απαραμετρικό μοντέλο Kruskal-Wallis. Η διαφορά της συχνότητας εμφάνισης των κατηγορικών μεταβλητών, εκφρασμένης σε ποσοστιαία αναλογία, ανάμεσα σε δύο ομάδες υπολογίστηκε με το στατιστικό κριτήριο χ^2 (Fisher's exact test). Ειδικότερα, οι συγκεντρώσεις λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και γρελίνης καθώς και το πηλίκο λεπτίνη/αδιπονεκτίνη (L/A) μετατράπηκαν σε φυσικούς λογάριθμους (ln), προκειμένου να εξασφαλιστεί η κανονική κατανομή συχνότητας των αντίστοιχων τιμών. Η ανάλυση διακύμανσης (analysis of variances, ANOVA) εφαρμόστηκε τόσο για τη σύγκριση των μέσων όρων όσο και για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης ανεξάρτητων αριθμητικών (ηλικία, BMI, FM, δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών [ICS]) ή κατηγορικών (ατοπία) μεταβλητών

πάνω στους \ln Λεπτίνη, \ln Αδιπονεκτίνη, \ln Γρελίνη, \ln Λ/Α· το κριτήριο πολλαπλών συγκρίσεων post hoc Bonferroni ενσωματώθηκε στην ανάλυση. Οι ROC (Receiver Operating Characteristic) καμπύλες (ή καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη) χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση της κλινικής χρησιμότητας των συγκεντρώσεων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης, γρελίνης και του λόγου Λ/Α. Καθεμιά από τις παραπάνω εργαστηριακές δοκιμασίες ορίστηκε ξεχωριστά ως «διαχωρίζουσα μεταβλητή». Το εμβαδό κάτω από τη ROC καμπύλη (AUC) χρησιμοποιήθηκε σε μία πρώτη ανάλυση ως δείκτης διαχωρισμού των κατανομών υγιών και ασθενών με άσθμα και σε μία δεύτερη προσέγγιση ως δείκτης ταξινόμησης των ασθενών ανάλογα με τη βαρύτητα του άσθματος. Μολονότι δεν ονομάστηκαν «διαχωριστικά όρια», τιμές της AUC μεγαλύτερες από 0.5 αποδείκνυαν τη διαχωρίζουσα μεταβλητή ικανή να διακρίνει τους ασθματικούς ασθενείς και περαιτέρω τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Η συνάφεια μεταξύ αριθμητικών διμεταβλητών υπολογίστηκε από τους δείκτες Pearson r (παραμετρικός) ή Spearman r (απαραμετρικός). Όλα τα παραπάνω μοντέλα στατιστικής ανάλυσης συμπεριλαμβάνονταν στα λογισμικά GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA) και SPSS 18 (SPSS, Chicago, IL, USA). Στατιστικά σημαντικό ορίστηκε κάθε αποτέλεσμα με τιμή $P < 0,05$.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 ΣΚΕΛΟΣ 1

Τον πληθυσμό μελέτης του πρώτου σκέλους αποτέλεσαν συνολικά 54 άτομα: 32 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ασθενείς με άσθμα (17 με ήπιο έως μέτριο και 15 με σοβαρό άσθμα, σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης που αναλύθηκαν) και 22 υγιείς μάρτυρες. Τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης στο πρώτο σκέλος

Μεταβλητές	Ασθενείς με άσθμα		Υγιείς mean±SD median (IQR)	<i>P</i> -value
	Σοβαρό mean±SD median (IQR)	Ήπιο-Μέτριο mean±SD median (IQR)		
N	15	17	22	-
Ηλικία (έτη)	55,3±9,9	59,6±7,8	57,6±10,9	0,473
ΔΜΣ (kg/m ²)	36,5±5,4 * [‡]	32,3±6,0	31,2±6,1	0,030
FM (kg)	44,6±14,1	33,1±14,8	-	0,059
FEV ₁ (%pred)	79,4±12,3 * [‡]	92,9±9,2 *	99,9±11,2	0,014
FEV ₁ /FVC (%)	71,3±10,4 * [‡]	79,4±5,9 *	82,9±3,0	0,002
EBC-pH	6,7 (6,1-7,1) * [‡]	7,3 (6,5-7,5)	7,3±0,2	0,001
FeNO (ppb)	9,0 (8,0-11,0) *	15,0 (7,5-16,5) *	6,0 (5,0-10,0)	0,001
Ατοπία n (%)	8 (53,3)	8 (47,1)	4 (18,2)	0,055
IgE _{total} (U/ml)	32,1 (25,7-77,0)	43,1 (29,0-75,3) *	31,0 (17,3-44,3)	0,042

**P*<0,05 σε σύγκριση με τους υγιείς. [‡]*P*<0,05 σε σύγκριση με το ήπιο-μέτριο άσθμα.

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, FM: Fat Mass, FEV₁: Forced Expiratory Volume in the 1st second, FVC: Forced Vital Capacity, EBC: Exhaled Breath Condensate, FeNO: Fraction of exhaled Nitric Oxide, ppb: parts per billion, IgE: Immunoglobulin E

Όλα τα άτομα της μελέτης ήταν παχύσαρκα, αλλά οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα εμφάνιζαν επίσης σοβαρή παχυσαρκία (ΔΜΣ: $36,5 \pm 5,4$ kg/m²) σε σύγκριση με τις ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα (ΔΜΣ: $32,3 \pm 6,0$ kg/m²) και την ομάδα ελέγχου (ΔΜΣ: $31,2 \pm 6,1$ kg/m²) ($p=0,030$). Ωστόσο, η ανάλυση της σύστασης μάζας σώματος με τη μέθοδο BIA (FM, FMI, FFM, FFMI) δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάλογα με τη βαρύτητα του άσθματος.

Οι αποφρακτικού τύπου διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας των ασθενών, εκφρασμένες από το δείκτη Tiffeneau και τον FEV₁, ήταν ενδεικτικές της βαρύτητας του άσθματος.

Η φλεγμονή ήταν παρούσα στους αεραγωγούς των ασθματικών ασθενών. Αυτό υποδηλώνουν οι χαμηλότερες τιμές του EBC-pH και τα υψηλότερα κλάσματα του eNO που μετρήθηκαν στις ασθματικές ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p=0,007$ και $p=0,001$, αντίστοιχα). Το EBC-pH αποτέλεσε περαιτέρω δείκτη βαρύτητας του άσθματος ($6,7$ [6,1-7,1] vs. $7,3$ [6,5-7,5] στο σοβαρό και το ήπιο έως μέτριο άσθμα αντίστοιχα, $p=0,031$).

4.1.1 ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ, ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΡΕΛΙΝΗΣ ΣΤΟ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΟ ΑΣΘΜΑ

Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι ασθματικές ασθενείς εμφάνιζαν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης ($24,8 \pm 14,8$ vs. $13,7 \pm 10,0$ ng/ml, $p=0,003$) και τιμές του λόγου λεπτίνης/αδιπονεκτίνης (Λ/Α) ($3,9 \pm 4,5$ vs. $1,8 \pm 1,2$, $p=0,002$). Αντίθετα, τα επίπεδα γρελίνης ήταν χαμηλότερα στην ομάδα των ασθματικών ασθενών απ' ότι στις υγιείς μάρτυρες ($524,8 \pm 274,8$ vs. $777,3 \pm 261,5$, $p=0,001$) (Πίνακας 2). Επιπλέον, η θετική συσχέτιση που διαπιστώθηκε ανάμεσα στις συγκεντρώσεις λεπτίνης και το BMI στην ομάδα ελέγχου ($r=0,87$, $p<0,001$) έπαψε να υφίσταται στην ομάδα των ασθματικών ασθενών.

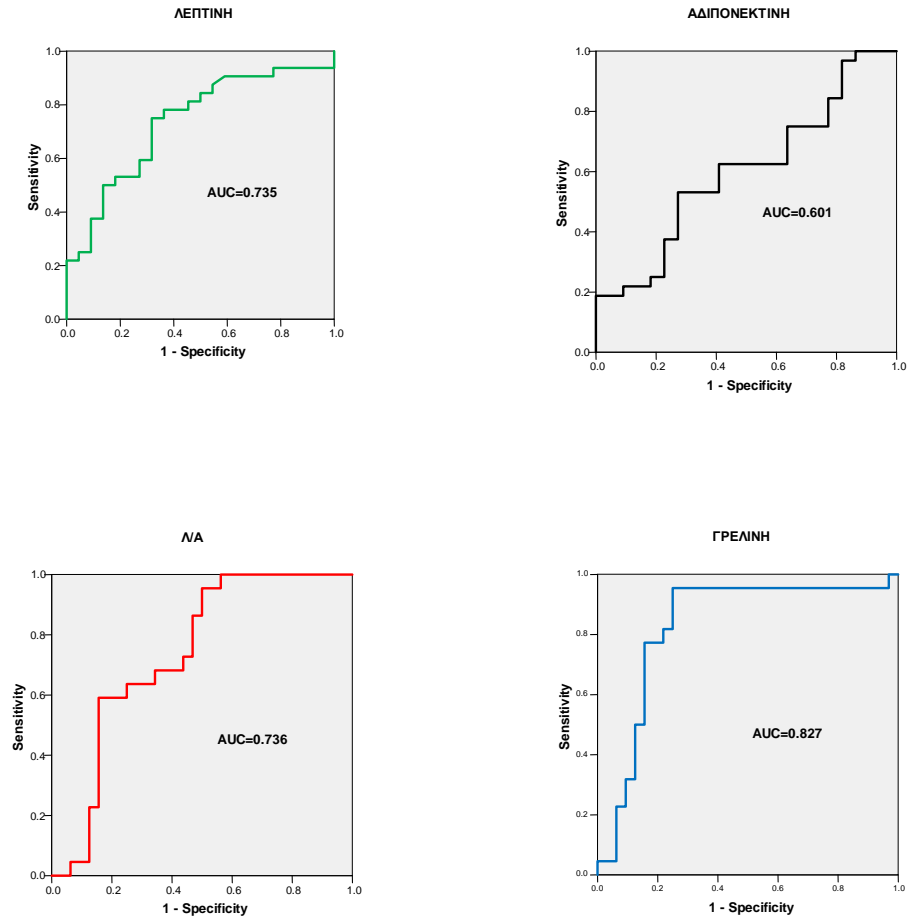
Η ανάλυση διακύμανσης απέδειξε ότι οι παραπάνω μεταβολές των συγκεντρώσεων λεπτίνης, του λόγου Λ/Α και των συγκεντρώσεων γρελίνης σχετίζονται με το άσθμα και παραμένουν στατιστικά σημαντικές, αφού απαλειφθεί η αλληλεπίδραση με ανεξάρτητες αριθμητικές (ηλικία, BMI) ή κατηγορικές (ατοπία) μεταβλητές ($p^*=0,035$, $p^*=0,003$, $p^*=0,010$, αντίστοιχα) (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Οι μεταβολές των συγκεντρώσεων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και γρελίνης στο άσθμα

	Άσθμα (N=32) mean±SD	Υγιείς (N=22) mean±SD	<i>P</i> -value	<i>P</i> -value*
Λεπτίνη (ng/ml)	24,8±14,8	13,7±10,0	0,003	0,035
Αδιπονεκτίνη (ng/ml)	13,5±9,2	10,1±6,4	0,162	0,147
Γρελίνη (pg/ml)	524,8±274,8	777,3±261,5	0,001	0,010
Λ/Α	3,9±4,5	1,8±1,2	0,002	0,003
Λ/Α: λόγος λεπτίνης/αδιπονεκτίνης *Διόρθωση ως προς ηλικία, ΔΜΣ και ατοπία				

Περαιτέρω, η ROC ανάλυση ανέδειξε τη λεπτίνη, το λόγο Λ/Α και τη γρελίνη ως «διαχωρίζουσες μεταβλητές» ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς με άσθμα (AUC=0,735 [95% CI: 0,599-0,871], AUC=0,736 [95% CI: 0,602-0,870], AUC=0,827 [95% CI: 0,704-0,949], αντίστοιχα) (Εικόνα 1).

Εικόνα 1. ROC ανάλυση λεπτίνης, αδιπονεκτίνης, Λ/Α και γρελίνης για την ανάδειξη μεταβλητών ικανών να διακρίνουν τις ασθματικές ασθενείς από την ομάδα ελέγχου



4.1.2 ΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ, ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΡΕΛΙΝΗΣ ΜΕ ΤΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Όταν οι ασθενείς διαιρέθηκαν ανάλογα με τη βαρύτητα σε σοβαρό και ήπιο έως μέτριο άσθμα και μελετήθηκαν συγκριτικά, προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα, που συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Οι συσχετίσεις λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και γρελίνης με τη βαρύτητα του άσθματος

	Σοβαρό άσθμα (N=15) mean±SD	Ήπιο-Μέτριο άσθμα (N=17) mean±SD	<i>P</i> -value
Λεπτίνη (ng/ml)	31,1±15,5	19,2±12,1	0,051
Αδιπονεκτίνη (ng/ml)	9,8±7,8	16,6±9,3	0,015
Γρελίνη (pg/ml)	513,6±364,4	534,7±172,9	0,296
Λ/Α	5,6±4,8	2,3±3,5	0,024
Λ/Α: λόγος λεπτίνης/αδιπονεκτίνης			

Σε σύγκριση με τις ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα, οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα εμφάνιζαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης (9,8±7,8 vs. 16,6±9,3 ng/ml, $p=0,015$) και μεγαλύτερες τιμές του λόγου Λ/Α (5,6±4,8 vs. 2,3±3,5, $p=0,024$). Επίσης, διαπιστώθηκε μία αυξητική τάση των συγκεντρώσεων λεπτίνης στις ασθενείς με σοβαρό άσθμα, που όμως δεν τεκμηριώθηκε στατιστικά (31,1±15,5 vs. 19,2±12,1 ng/ml, $p=0,051$).

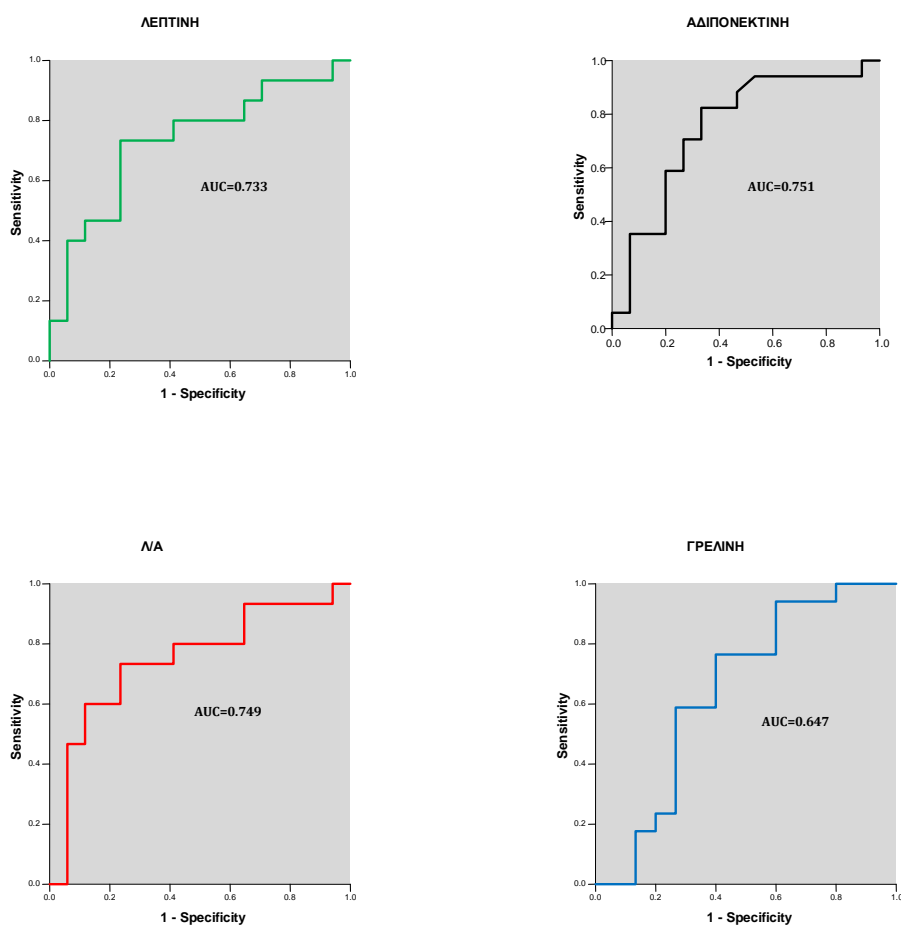
Ωστόσο, οι παραπάνω διαφορές ανάλογα με την ταξινόμηση των ασθενών φάνηκε στην ανάλυση διακύμανσης ότι αποτελούν επιφανινόμοιο στη συσχέτιση που υπάρχει ανάμεσα στη βαρύτητα του άσθματος και παραμέτρους όπως είναι η ηλικία, ο ΔΜΣ, η FM, η ατοπία και η δόση των ICS.

Έτσι, οι μεταβολές των συγκεντρώσεων λεπτίνης εξαρτώνται από την ηλικία

($p=0,04$), ενώ τα επίπεδα αδιπνεκτινης και ο λόγος Λ/Α αντανακλούν τις επιδράσεις του ΔΜΣ και της FM στη βαρύτητα του άσθματος.

Εντούτοις, η ROC ανάλυση ανέδειξε την κλινική σημασία της λεπτίνης, της αδιπνεκτινης και του λόγου Λ/Α στο διαχωρισμό των ασθενών σε σοβαρό και ήπιο έως μέτριο άσθμα (AUC=0,733 [95% CI: 0,553-0,913], AUC=0,751 [95% CI: 0,574-0,928], AUC=0,749 [95% CI: 0,570-0,928], αντίστοιχα) (Εικόνα 2).

Εικόνα 2. ROC ανάλυση λεπτίνης, αδιπνεκτινης, Λ/Α και γρελίνης για την ανάδειξη «διαχωρίζουσας μεταβλητής» ανάμεσα στο σοβαρό και το ήπιο έως μέτριο άσθμα



Τέλος, στις ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των συγκεντρώσεων λεπτίνης με τις παραμέτρους FEV₁/FVC ($r=-0,514$, $p=0,035$) και FEF₂₅₋₇₅ ($r=-0,493$, $p=0,046$), που εκφράζουν το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών.

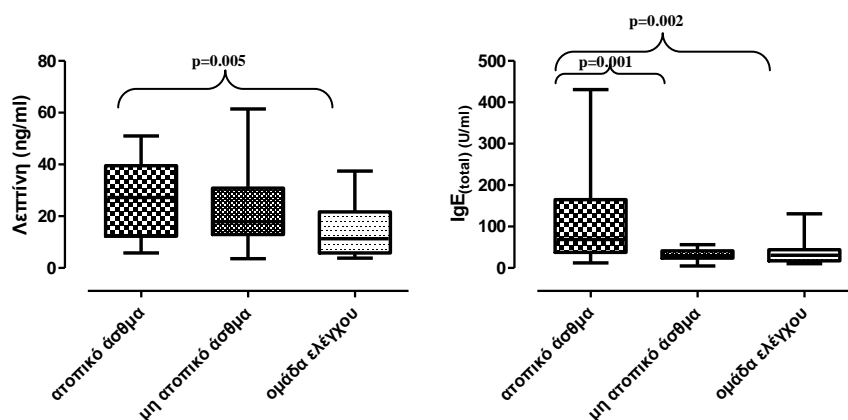
4.1.3 ΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ, ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΡΕΛΙΝΗΣ ΜΕ ΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ

Ενδιαφέροντα ευρήματα προέκυψαν και από τη μελέτη σε επίπεδο φλεγμονής τοπικά στους αεραγωγούς. Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα εμφάνιζαν χαμηλότερο pH στο EBC σε σύγκριση με τις ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα ($p=0,031$) (Πίνακας 1). Στο σύνολο των ασθματικών ασθενών διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα γρελίνης και το EBC-pH ($r=0,414$, $p=0,019$). Η συσχέτιση αυτή εξακολούθησε να υφίσταται αποκλειστικά στην υποομάδα των ασθενών με σοβαρό άσθμα ($r=0,561$, $p=0,029$). Ανάλογες συσχετίσεις δεν προέκυψαν κατά τη μελέτη των συγκεντρώσεων της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης ή των τιμών του λόγου Λ/Α σε σχέση με το EBC-pH. Επίσης, καμία συσχέτιση δε διαπιστώθηκε ανάμεσα στις συγκεντρώσεις των τριών ορμονών ή τις τιμές του λόγου Λ/Α και τα μετρούμενα κλάσματα eNO.

4.1.4 Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΜΕ ΤΟ ΑΤΟΠΙΚΟ STATUS

Οι ατοπικές ασθενείς με άσθμα εμφάνιζαν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης και ολικής IgE σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.005$ και $p=0.002$, αντιστοίχως), ενώ παρόμοιες διαφορές δε διαπιστώθηκαν μεταξύ μη ατοπικών ασθματικών ασθενών και υγιών μαρτύρων. Επίσης, οι συγκεντρώσεις της ολικής IgE ήταν σημαντικά υψηλότερες στις ατοπικές απ' ότι στις μη ατοπικές ασθενείς με άσθμα ($p=0.001$), παρότι οι δύο υποομάδες ασθενών δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους ως προς το BMI (Εικόνα 3).

Εικόνα 3. Συγκεντρώσεις λεπτίνης και ολικής IgE σε ατοπικές και μη ασθενείς με άσθμα και σε υγιείς μάρτυρες



Στο σύνολο των ασθματικών ασθενών διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις λεπτίνης και ολικής IgE ($r=0,358$, $p=0,044$). η συσχέτιση αυτή εξακολούθησε να υφίσταται αποκλειστικά στην υποομάδα των ατοπικών ασθματικών ασθενών ($r=0,505$, $p=0,046$).

4.2 ΣΚΕΛΟΣ 2

Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 37 γυναίκες ασθενείς με παρόξυνση άσθματος, οι οποίες εκτιμήθηκαν τόσο στη φάση της παρόξυνσης όσο και μετά πάροδο 8 εβδομάδων. Τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών στη φάση της παρόξυνσης και μετά πάροδο 8 εβδομάδων

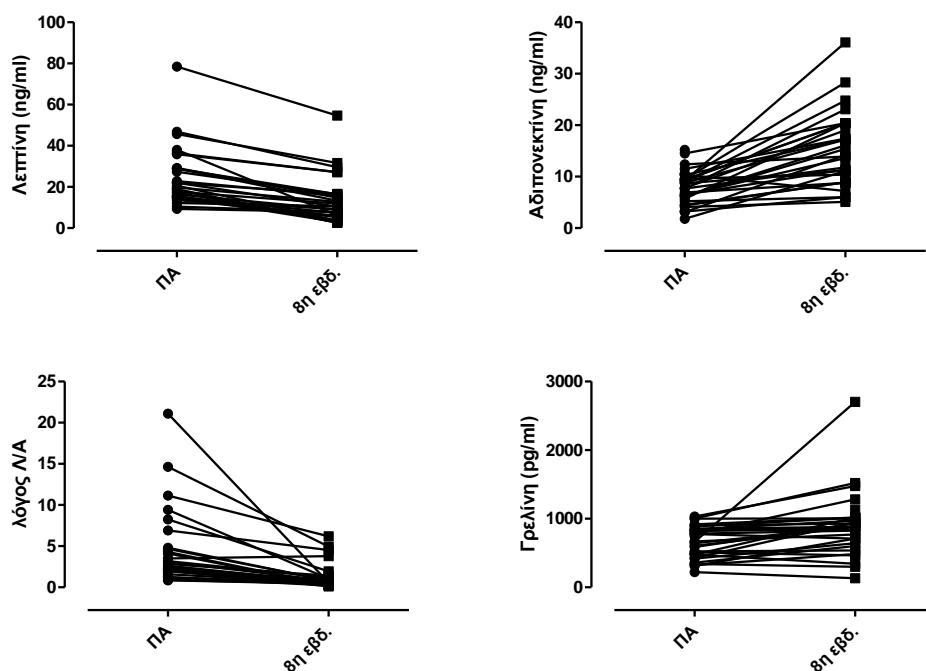
N=37	Παρόξυνση mean±SD media (IQR)	8 εβδομάδες mean±SD median (IQR)	p-value
Ηλικία (έτη)	51.24±14.50		-
ΔΜΣ (kg/m ²)	29.25±6.047		-
FEV ₁ (%pred)	65,7±22,6	88,0±22,1	<0,0001
FEV ₁ /FVC (%)	65,9±17,2	86,2±10,7	<0,0001
FEF ₂₅₋₇₅ (%pred)	42,0±24,9	56,7±23,7	<0,0001
FeNO (ppb)	15,0 (9,5-28,8)	11,0 (8,0-15,0)	0,244
Λεπτίνη (ng/ml)	19,8 (15,2-29,1)	9,8 (6,1-16,2)	<0,0001
Αδιπονεκτίνη (ng/ml)	7,9±3,2	15,0±7,0	<0,0001
Λ/Α	2,6 (1,9-4,6)	0,6 (0,4-1,1)	<0,0001
Γρελίνη (pg/ml)	662,6±227,5	884,0 (660,4-1018)	0,0003

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, FEV₁: Forced Expiratory Volume in the 1st second, FVC: Forced Vital Capacity, FEF₂₅₋₇₅: Forced mid-Expiratory Flow, FeNO: Fraction of exhaled Nitric Oxide, ppb: parts per billion, Λ/Α: λόγος λεπτίνης/αδιπονεκτίνης

Κατά την παρόξυνση του άσθματος σημειώθηκε αύξηση των συγκεντρώσεων λεπτίνης και των τιμών του λόγου Λ/Α σε σύγκριση με τα αντίστοιχα αποτελέσματα μετά από 8 εβδομάδες ($p < 0,0001$ και στις δύο περιπτώσεις). Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης και γρελίνης ήταν σημαντικά ελαττωμένες στη φάση της παρόξυνσης απ' ό,τι 8 εβδομάδες αργότερα ($p < 0,0001$ και $p = 0,0003$, αντιστοίχως). Τα παραπάνω αποτελέσματα

αποδίδονται σχηματικά και αναλυτικά για κάθε παράμετρο χωριστά στην Εικόνα 4.

Εικόνα 4. Μεταβολές των συγκεντρώσεων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και γρελίνης και του λόγου Λ/Α κατά την παρόξυνση του άσθματος



ΠΑ: παρόξυνση άσθματος

8^η εβδ.: επανεκτίμηση 8 εβδομάδες μετά την παρόξυνση

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παραπάνω μεταβολές στις συγκεντρώσεις της λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και γρελίνης ήταν ανεξάρτητες από το ΔΜΣ. Τέλος, στη φάση της παρόξυνσης διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο κλάσμα Λ/Α και τη PaO₂ ($r=-0,717$, $p=0,030$).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παραπάνω μελέτη έδειξε ότι το άσθμα σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες χαρακτηρίζεται από υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης, με συνοδό αύξηση του κλάσματος Λ/Α, και χαμηλές συγκεντρώσεις γρελίνης· αυτές δε οι συσχετίσεις υφίστανται ανεξάρτητα από την παχυσαρκία. Περαιτέρω αύξηση των συγκεντρώσεων λεπτίνης και των τιμών του λόγου Λ/Α σημειώνεται στο σοβαρό άσθμα. Τόσο η λεπτίνη όσο και το πηλίκο Λ/Α αποκτούν κλινική σημασία ως διαχωρίζουσες μεταβλητές μεταξύ ασθματικών και υγιών ατόμων, που διακρίνουν επιπλέον το σοβαρό από το ήπιο έως μέτριο άσθμα. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που περιγράφει τις μεταβολές των συγκεντρώσεων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και γρελίνης στη φάση της παρόξυνσης. Επίσης, στις ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα ανέδειξε μία αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη λεπτίνη και το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών. Από την άλλη πλευρά, στην υποομάδα των ασθενών με σοβαρό άσθμα τα επίπεδα γρελίνης φάνηκε ότι μεταβάλλονται αντιστρόφως ανάλογα με το pH στο EBC. Τέλος, οι ατοπικές ασθενείς με άσθμα εμφανίζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης και ολικής IgE σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι συγκεντρώσεις λεπτίνης και ολικής IgE συνδέονται με θετική συσχέτιση στην υποομάδα των ατοπικών ασθματικών ασθενών.

Τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο άσθμα αποτελούν ένα εύρημα που απαντάται και σε προγενέστερες μελέτες, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά [260, 261, 348]. Παρότι δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα

ανθρωπομετρικά μεγέθη και στη σύσταση μάζας σώματος ανάμεσα στις ασθματικές ασθενείς και την ομάδα ελέγχου, εντούτοις στην ομάδα των ασθενών έπαψε να υφίσταται οποιαδήποτε συσχέτιση των συγκεντρώσεων λεπτίνης με το ΔΜΣ. Επιπλέον, στην ανάλυση διακύμανσης ο ΔΜΣ δε μετέβαλε την αλληλεπίδραση της λεπτίνης με το άσθμα. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι η έκκριση της λεπτίνης τροποποιείται από την υποκείμενη νόσο. Επίσης, με βάση το εμβαδό της αντίστοιχης AUC, η λεπτίνη αναδείχθηκε ικανή να διαχωρίσει τις ασθματικές ασθενείς από τις υγιείς μάρτυρες και περαιτέρω τις ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Έτσι, στις ασθενείς με άσθμα ο ρόλος της λεπτίνης επεκτείνεται ενδεχομένως πέραν της ρύθμισης του ενεργειακού ισοζυγίου.

Για πρώτη φορά, στην τρέχουσα μελέτη, περιγράφηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις λεπτίνης και παραμέτρους της σπιρομέτρησης, FEV_1/FVC και FEF_{25-75} , στις ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα. Προγενέστερη μελέτη έδειξε ότι ο πληθυσμός των κυττάρων που εκφράζουν λεπτίνη στο τοίχωμα των αεραγωγών σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον FEV_1 και το κλάσμα FEV_1/FVC σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η λεπτίνη δρα ως κυτταροκίνη εντός του τοιχώματος των αεραγωγών, μεταβάλλοντας τη φυσιολογία του [239]. Είναι μάλλον απίθανο η λεπτίνη να ασκεί άμεση δράση στα λεία μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών (ASM) [349]. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι προάγει την απελευθέρωση του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου (VEGF) από τα ASM [350]. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο VEGF μπορεί να προκαλέσει έναν

ασθματικό φαινότυπο, που χαρακτηρίζεται από υπερπλασία του βρογχικού βλεννογόνου, υποβλεννογόνια ίνωση, υπερπλασία των ASM και βρογχική υπεραντιδραστικότητα [351, 352]. Από μία άλλη οπτική, η παθοφυσιολογία του άσθματος έχει αποδοθεί σε μυοσίτιδα από διήθηση μαστοκυττάρων [353]. Οι Taideman et al. απέδειξαν την έκφραση της λεπτίνης και του αντίστοιχου υποδοχέα στα μαστοκύτταρα [354].

Είναι γνωστό ότι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια του άσθματος [355]. Μολονότι θεωρείται ότι αναπτύσσουν τη δράση τους τοπικά στους αεραγωγούς, υπάρχουν ενδείξεις ότι στο άσθμα συνυπάρχει και συστηματική φλεγμονή [356]. Οι Lessard et al. έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις της CRP στη συστηματική κυκλοφορία μεταβάλλονται αντιστρόφως ανάλογα σε σχέση με τον πληθυσμό των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή επίδραση της συστηματικής φλεγμονής στο μικροπεριβάλλον των αεραγωγών [111].

Η λεπτίνη είναι μία προφλεγμονώδης κυτταροκίνη. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι αποτρέπει την απόπτωση των T-λεμφοκυττάρων, ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίησή τους, εμπλέκεται στη χημειοταξία μονοκυττάρων και μακροφάγων [357] και διεγείρει τα ουδετερόφιλα [115]. Επιπρόσθετα, επιδρά στα ηωσινόφιλα τροποποιώντας το ενδοκυττάριο σήμα [358]. Η τοπική φλεγμονή στο βρογχικό άσθμα είναι συνήθως ηωσινοφιλική [353], αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να επικρατεί ο πληθυσμός των ουδετεροφίλων [359]. Από την άλλη πλευρά, η αδιπνεκτίνη διεγείρει την

παραγωγή IL-10 από τα ανθρώπινα μακροφάγα [360]. Η τελευταία είναι μία κυτταροκίνη με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, που υπεισέρχεται στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης και αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών [361-364]. Συνεπώς, ελαττωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης μπορεί να οδηγούν σε εξασθένιση της ανοσίας [365].

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι η βαρύτητα του άσθματος σχετίζεται με αυξημένες τιμές του λόγου Λ/Α, που προκύπτουν από αύξηση των συγκεντρώσεων της λεπτίνης και παράλληλη μείωση των συγκεντρώσεων της αδιπονεκτίνης. Το κλάσμα Λ/Α μπορεί να αντανάκλα την ισορροπία μεταξύ προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, που προέρχονται από το λιπώδη ιστό αλλά έχουν αντίκτυπο στην τοπική φλεγμονή των αεραγωγών και τη βαρύτητα του άσθματος. Προς αυτή την κατεύθυνση, οι Komakula et al. έδειξαν ότι σε ασθενείς με άσθμα το ηλικίο Λ/Α στη συστηματική κυκλοφορία αντανάκλα το οξειδωτικό stress στους αεραγωγούς [366].

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για το ρόλο της γρελίνης στο άσθμα των ενηλίκων. Η παρούσα μελέτη κατέδειξε για πρώτη φορά ελαττωμένες συγκεντρώσεις γρελίνης σε ενήλικες ασθενείς με άσθμα. Επιπλέον, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα γρελίνης και το EBC-pH στις ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Είναι γνωστό ότι το EBC-pH αποτελεί έναν αξιόλογο δείκτη της τοπικής φλεγμονής και του οξειδωτικού stress των αεραγωγών [367]. Από την άλλη πλευρά, η γρελίνη εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Υποδοχείς γρελίνης απαντώνται και στο πνευμονικό

παρέγχυμα. Εύλογα, λοιπόν, μπορεί να υποτεθεί ότι η γρελίνη δρα προστατευτικά στον πνεύμονα. Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια, η ενδοφλέβια χορήγηση γρελίνης μετά την εγκατάσταση σηπτικού shock βελτιώνει την ιστοπαθολογία στον πνεύμονα, περιορίζει το πνευμονικό οίδημα, αυξάνει την αιματική ροή, εμποδίζει τη συγκέντρωση κυτταροκινών και προάγει την επιβίωση [368].

Οι προγενέστερες μελέτες επικεντρώνουν το ενδιαφέρον τους κατά το πλείστον σε ασθενείς με άσθμα σε σταθερή κατάσταση. Η παρούσα μελέτη αποτελεί ένα εγχείρημα να διερευνηθεί περαιτέρω ο ρόλος των αδιποκινών και της γρελίνης και στη φάση της παρόξυνσης. Φάνηκε ότι η παρόξυνση του άσματος χαρακτηρίζεται από αύξηση των συγκεντρώσεων της λεπτίνης και μείωση των συγκεντρώσεων της αδιπονεκτίνης και της γρελίνης. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με πειράματα σε ποντίκια, που κατέδειξαν αύξηση της λεπτίνης [369] και μείωση της αδιπονεκτίνης [307] μετά από δοκιμασία πρόκλησης, που αποτελεί ένα μοντέλο ισοδύναμο με την παρόξυνση. Η συστηματική φλεγμονή που συνοδεύει την παρόξυνση μπορεί να προάγει την παραγωγή της λεπτίνης και να αναστέλλει την παραγωγή της αδιπονεκτίνης και της γρελίνης, τόσο στον πνεύμονα όσο και συστηματικά. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι μεσολαβητές φλεγμονής, όπως είναι ο TNF- α , καταστέλλουν την έκκριση της αδιπονεκτίνης από το λιπώδη ιστό [370], ενώ άλλοι, όπως η IL-1, προάγουν την παραγωγή της λεπτίνης [209]. Η παραγωγή της γρελίνης μειώνεται δραματικά στην οξεία φάση της φλεγμονής και σε καταστάσεις, όπως είναι η σήψη [368] και η οξεία πνευμονική βλάβη. Χρειάζεται εντατική

έρευνα, προκειμένου να διευκρινιστούν οι μηχανισμοί που καταλήγουν στις μεταβολές των συγκεντρώσεων της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και της γρελίνης κατά την παρόξυνση του άσθματος.

Ανεξάρτητα από την υποκείμενη παθογένεια, οι διαταραχές των επιπέδων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και γρελίνης, που παρατηρούνται στην παρόξυνση, έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Η λεπτίνη προκαλεί συσσώρευση ηωσινοφίλων σε διάφορους ιστούς, ενδεχομένως και στο τοίχωμα των βρόγχων, προάγοντας τη φλεγμονώδη διεργασία και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα [358, 371]. Διεγείρει τη σύνθεση λευκοτριενίων από τα κυψελιδικά μακροφάγα και την απελευθέρωση IL-1 από τα ηωσινόφιλα. Η χορήγηση λεπτίνης σε πειραματόζωα επιτείνει τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα στη μεταχολίνη, με συνοδό αύξηση των επιπέδων της ολικής IgE [369]. Από την άλλη πλευρά, η αδιπονεκτίνη μπορεί να αμβλύνει τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα [307]. Τα ελαττωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης στη φάση της παρόξυνσης ισοδυναμούν με άρση των ευεργετικών επιδράσεων της στη φλεγμονή των αεραγωγών.

Στην παρούσα μελέτη, οι ατοπικές ασθενείς με άσθμα εμφάνιζαν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης και ολικής IgE σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ παρόμοιες διαφορές δε διαπιστώθηκαν μεταξύ μη ατοπικών ασθματικών ασθενών και υγιών μαρτύρων. Επίσης, οι συγκεντρώσεις της ολικής IgE ήταν σημαντικά υψηλότερες στις ατοπικές απ' ότι στις μη ατοπικές ασθενείς με άσθμα. Στην υποομάδα των ατοπικών ασθματικών ασθενών διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις λεπτίνης και ολικής IgE.

Παρόμοια αποτελέσματα έχουν προκύψει και από προηγούμενες μελέτες, που εξέτασαν τη σχέση της λεπτίνης με παραμέτρους της ατοπίας και του άσθματος, αλλά αναφέρονταν αποκλειστικά σε πληθυσμούς παιδιών [261]. Όσον αφορά τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με το αλλεργικό άσθμα, τα δεδομένα είναι μέχρι στιγμής αντιφατικά. Πιο αναλυτικά, υπάρχουν αναφορές ότι η παχυσαρκία σχετίζεται τόσο με το αλλεργικό όσο και με το ενδογενές άσθμα. Ωστόσο, οι Chen et al. υποστηρίζουν ότι η παραπάνω συσχέτιση ενισχύεται περαιτέρω μεταξύ των μη ατοπικών ασθενών [372]. Η συστηματική φλεγμονή που εγκαθίσταται στην παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος σε μη ατοπικούς ασθενείς, ενώ ανάλογη επιβάρυνση δεν αντιμετωπίζουν τα άτομα με αλλεργική προδιάθεση. Άλλωστε, σύμφωνα με το πρότυπο ανάλυσης σε ομάδες των Haldar et al., το άσθμα που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι μη ηωσινοφιλικής αρχής και διαφοροποιείται σαφώς από το αλλεργικό άσθμα πρώιμης έναρξης· η αλλεργική προδιάθεση δεν αποτελεί την ειδοποιό διαφορά ανάμεσα στους δύο φαινοτύπους [373]. Πιθανολογείται, λοιπόν, ότι η συστηματική και η αλλεργικής φύσης φλεγμονή μπορεί να συνυπάρχουν και υπεισέρχονται στην παθογένεια του άσθματος μέσω διαφορετικών οδών.

Χρειάζεται να σημειωθεί ότι καμία από τις παραπάνω μελέτες δε διερεύνησε το ενδεχόμενο εμπλοκής της λεπτίνης στη συσχέτιση της παχυσαρκίας με το άσθμα. Δοκιμασίες *in vitro* συνηγορούν ότι η λεπτίνη πολώνει την ανοσολογική απάντηση προς την Th₁ κατεύθυνση, ενώ συγχρόνως ευοδώνει την αντίδραση υπερευαισθησίας στα αεροαλλεργιογόνα, μέσω αυξημένης

σύνθεσης IgE. Το μονοπάτι της IgE αποτελεί τον πλέον τεκμηριωμένο μηχανισμό της αλλεργικής αντίδρασης. Οι Radon et al. έδειξαν μία σχεδόν γραμμική θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων λεπτίνης και ειδικών IgE ανοσοσφαιρινών σε ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία [308]. Ανάλογη συσχέτιση ανέδειξε και η τρέχουσα μελέτη στους ατοπικούς ασθενείς με άσθμα. Το εύρημα αυτό δε συνιστά ένα μηχανισμό διαμεσολάβησης ανάμεσα στην παχυσαρκία και το άσθμα, αλλά σημαίνει απλώς ότι η λεπτίνη αντανακλά εν μέρει την υποκείμενη αλλεργική προδιάθεση.

Εν κατακλείδι, η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και η γρελίνη σχετίζονται με το άσθμα και τη βαρύτητα της νόσου. Είναι ενδιαφέρον ότι οι υποκείμενες αλληλεπιδράσεις υφίστανται ανεξάρτητα από την παχυσαρκία. Συγκεκριμένα, το άσθμα συνοδεύεται από μεταβολές των συγκεντρώσεων των τριών ορμονών, που με τη σειρά τους μπορεί να επιδεινώνουν το κλινικό προφίλ της νόσου και να υπεισέρχονται στην παθοφυσιολογία της, τόσο σε σταθερή κατάσταση όσο και στην παρόξυνση. Η ισορροπία των παραπάνω τριών ορμονών στη συστηματική κυκλοφορία αντανακλά σε μεγαλύτερο βαθμό την ένταση της φλεγμονής που σχετίζεται με το άσθμα απ' ότι εκφράζει την κατάσταση του ενεργειακού ισοζυγίου.

III ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE *et al*: **Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary**. *Eur Respir J* 2008, **31**(1):143-178.
2. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL: **Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan**. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005, **95**(6):579-585.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R: **The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report**. *Allergy* 2004, **59**(5):469-478.
4. Busse WW, Lemanske RF, Jr.: **Asthma**. *N Engl J Med* 2001, **344**(5):350-362.
5. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST: **The genetic basis of atopic asthma**. *Clin Exp Allergy* 1999, **29**(8):1023-1032.
6. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER: **Genetics of asthma**. *J Allergy Clin Immunol* 1999, **104**(5):895-901.
7. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL: **Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood**. *N Engl J Med* 2000, **343**(8):538-543.
8. de Meer G, Janssen NA, Brunekreef B: **Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age**. *Allergy* 2005, **60**(5):619-625.
9. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U: **Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study**. *BMJ* 2001, **322**(7283):390-395.
10. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD: **Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years**. *Lancet* 1999, **354**(9178):541-545.
11. Klagge IM, Abt M, Fries B, Schneider-Schaulies S: **Impact of measles virus dendritic-cell infection on Th-cell polarization in vitro**. *J Gen Virol* 2004, **85**(Pt 11):3239-3247.
12. Hosken NA, Shibuya K, Heath AW, Murphy KM, O'Garra A: **The effect of antigen dose on CD4+ T helper cell phenotype development in a T cell receptor-alpha beta-transgenic model**. *J Exp Med* 1995, **182**(5):1579-1584.
13. Constant SL, Bottomly K: **Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses: the alternative approaches**. *Annu Rev Immunol* 1997, **15**:297-322.
14. Monticelli S, Vercelli D: **Molecular regulation of class switch recombination to IgE through epsilon germline transcription**. *Allergy* 2001, **56**(4):270-278.
15. Takatsu K, Nakajima H: **IL-5 and eosinophilia**. *Curr Opin Immunol* 2008, **20**(3):288-294.
16. Zimmermann N, Hershey GK, Foster PS, Rothenberg ME: **Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13**. *J Allergy Clin Immunol* 2003, **111**(2):227-242; quiz 243.
17. Cohn L, Homer RJ, MacLeod H, Mohrs M, Brombacher F, Bottomly K: **Th2-induced airway mucus production is dependent on IL-4Ralpha, but not on eosinophils**. *J Immunol* 1999, **162**(10):6178-6183.
18. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG: **Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum**. *Respirology* 2006, **11**(1):54-61.

19. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID: **Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma.** *N Engl J Med* 2002, **346**(22):1699-1705.
20. Bradding P: **Asthma: eosinophil disease, mast cell disease, or both?** *Allergy Asthma Clin Immunol* 2008, **4**(2):84-90.
21. Fryer AD, Stein LH, Nie Z, Curtis DE, Evans CM, Hodgson ST, Jose PJ, Belmonte KE, Fitch E, Jacoby DB: **Neuronal eotaxin and the effects of CCR3 antagonist on airway hyperreactivity and M2 receptor dysfunction.** *J Clin Invest* 2006, **116**(1):228-236.
22. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, Koth LL, Arron JR, Fahy JV: **T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma.** *Am J Respir Crit Care Med* 2009, **180**(5):388-395.
23. Gregory LG, Mathie SA, Walker SA, Pegorier S, Jones CP, Lloyd CM: **Overexpression of Smad2 drives house dust mite-mediated airway remodeling and airway hyperresponsiveness via activin and IL-25.** *Am J Respir Crit Care Med*, **182**(2):143-154.
24. Yao X, Fredriksson K, Yu ZX, Xu X, Raghavachari N, Keeran KJ, Zywicke GJ, Kwak M, Amar MJ, Remaley AT *et al*: **Apolipoprotein E negatively regulates house dust mite-induced asthma via a low-density lipoprotein receptor-mediated pathway.** *Am J Respir Crit Care Med*, **182**(10):1228-1238.
25. Ramos-Barbon D, Fraga-Iriso R, Brienza NS, Montero-Martinez C, Vereza-Hernando H, Olivenstein R, Lemiere C, Ernst P, Hamid QA, Martin JG: **T Cells localize with proliferating smooth muscle alpha-actin+ cell compartments in asthma.** *Am J Respir Crit Care Med*, **182**(3):317-324.
26. Dekkers BG, Bos IS, Gosens R, Halayko AJ, Zaagsma J, Meurs H: **The integrin-blocking peptide RGDS inhibits airway smooth muscle remodeling in a guinea pig model of allergic asthma.** *Am J Respir Crit Care Med*, **181**(6):556-565.
27. Burgess JK, Boustany S, Moir LM, Weckmann M, Lau JY, Grafton K, Baraket M, Hansbro PM, Hansbro NG, Foster PS *et al*: **Reduction of tumstatin in asthmatic airways contributes to angiogenesis, inflammation, and hyperresponsiveness.** *Am J Respir Crit Care Med*, **181**(2):106-115.
28. Panettieri RA, Jr., Kotlikoff MI, Gerthoffer WT, Hershenson MB, Woodruff PG, Hall IP, Banks-Schlegel S: **Airway smooth muscle in bronchial tone, inflammation, and remodeling: basic knowledge to clinical relevance.** *Am J Respir Crit Care Med* 2008, **177**(3):248-252.
29. Wenzel SE: **Asthma: defining of the persistent adult phenotypes.** *Lancet* 2006, **368**(9537):804-813.
30. Miller MK, Johnson C, Miller DP, Deniz Y, Bleecker ER, Wenzel SE: **Severity assessment in asthma: An evolving concept.** *J Allergy Clin Immunol* 2005, **116**(5):990-995.
31. Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ: **Brittle asthma.** *Thorax* 1998, **53**(4):315-321.
32. Barreiro E, Gea J, Sanjuas C, Marcos R, Broquetas J, Milic-Emili J: **Dyspnoea at rest and at the end of different exercises in patients with near-fatal asthma.** *Eur Respir J* 2004, **24**(2):219-225.
33. Miles J, Cayton R, Ayres J: **Atopic status in patients with brittle and non-brittle asthma: a case-control study.** *Clin Exp Allergy* 1995, **25**(11):1074-1082.
34. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH: **Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma.** *Eur Respir J* 2005, **26**(5):812-818.
35. Qiu Y, Zhu J, Bandi V, Guntupalli KK, Jeffery PK: **Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma.** *Thorax* 2007, **62**(6):475-482.

36. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, Chu HW: **Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160**(3):1001-1008.
37. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS: **Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up.** *Thorax* 2003, **58**(4):322-327.
38. Bel EH: **Clinical phenotypes of asthma.** *Curr Opin Pulm Med* 2004, **10**(1):44-50.
39. Jang AS, Lee JH, Park SW, Park JS, Kim DJ, Park CS: **Risk factors related to fixed airway obstruction in patients with asthma after antiasthma treatment.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, **99**(5):408-412.
40. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, Chung KF: **Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma.** *Eur Respir J* 2004, **24**(1):122-128.
41. Ito K, Chung KF, Adcock IM: **Update on glucocorticoid action and resistance.** *J Allergy Clin Immunol* 2006, **117**(3):522-543.
42. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE: **Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation.** *J Allergy Clin Immunol* 2004, **113**(1):101-108.
43. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, Kay AB: **The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences.** *Immunol Today* 1999, **20**(11):528-533.
44. Nowak D: **Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab.** *Respir Med* 2006, **100**(11):1907-1917.
45. Banks DE, Jalloul A: **Occupational asthma, work-related asthma and reactive airways dysfunction syndrome.** *Curr Opin Pulm Med* 2007, **13**(2):131-136.
46. Samter M, Beers RF, Jr.: **Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis.** *Ann Intern Med* 1968, **68**(5):975-983.
47. Jenkins C, Costello J, Hodge L: **Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice.** *BMJ* 2004, **328**(7437):434.
48. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, Kornatowski T, Kaliner MA: **Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **161**(2 Pt 1):391-398.
49. Hosemann W: **Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance.** *Thorax* 2000, **55** Suppl 2:S87-90.
50. Vrieze A, Postma DS, Kerstjens HA: **Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure.** *J Allergy Clin Immunol* 2003, **112**(2):271-282.
51. Anderson SD: **How does exercise cause asthma attacks?** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006, **6**(1):37-42.
52. Green RH, Brightling CE, Bradding P: **The reclassification of asthma based on subphenotypes.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007, **7**(1):43-50.
53. Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, Martin JG, Hamid Q: **Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes.** *J Allergy Clin Immunol* 2006, **118**(5):1033-1039.
54. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH: **"Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids.** *Am J Respir Crit Care Med* 2004, **170**(6):601-605.

55. Haldar P, Pavord ID: **Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype.** *J Allergy Clin Immunol* 2007, **119**(5):1043-1052; quiz 1053-1044.
56. Negri E, Pagano R, Decarli A, La Vecchia C: **Body weight and the prevalence of chronic diseases.** *J Epidemiol Community Health* 1988, **42**(1):24-29.
57. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA: **Body mass index and asthma incidence among USA adults.** *Eur Respir J* 2004, **24**(5):740-744.
58. Luder E, Ehrlich RI, Lou WY, Melnik TA, Kattan M: **Body mass index and the risk of asthma in adults.** *Respir Med* 2004, **98**(1):29-37.
59. Nathell L, Jensen I, Larsson K: **High prevalence of obesity in asthmatic patients on sick leave.** *Respir Med* 2002, **96**(8):642-650.
60. Rodriguez MA, Winkleby MA, Ahn D, Sundquist J, Kraemer HC: **Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002, **156**(3):269-275.
61. Ronmark E, Andersson C, Nystrom L, Forsberg B, Jarvholm B, Lundback B: **Obesity increases the risk of incident asthma among adults.** *Eur Respir J* 2005, **25**(2):282-288.
62. Thomson CC, Clark S, Camargo CA, Jr.: **Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department.** *Chest* 2003, **124**(3):795-802.
63. 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):2582-2588.
64. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD: **Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**(6):1344-1349.
65. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D: **Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys.** *Am J Epidemiol* 2002, **155**(3):191-197.
66. 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**(10):969-976.
67. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE: **Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women.** *Chest* 2004, **125**(6):2046-2052.
68. 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**(11):2045-2050.
69. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C, Sofia M: **Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females.** *Respir Med* 2008, **102**(1):102-108.
70. 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: randomised controlled study.** *BMJ* 2000, **320**(7238):827-832.
71. Johnston RA, Theman TA, Shore SA: **Augmented responses to ozone in obese carboxypeptidase E-deficient mice.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006, **290**(1):R126-133.
72. Shore SA, Rivera-Sanchez YM, Schwartzman IN, Johnston RA: **Responses to ozone are increased in obese mice.** *J Appl Physiol* 2003, **95**(3):938-945.
73. Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ: **Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK.** *Thorax* 2001, **56**(2):133-137.

74. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, Lisinen I, Jula A, Huupponen R, Viikari J, Raitakari OT: **Obesity, adipokines and asthma**. *Allergy* 2009, **64**(5):770-777.
75. Romieu I, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F: **Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study**. *Am J Epidemiol* 2003, **158**(2):165-174.
76. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H: **Birth weight, body mass index and asthma in young adults**. *Thorax* 1999, **54**(5):396-402.
77. Sood A, Dawson BK, Eid W, Eagleton LE, Henkle JQ, Hopkins-Price P: **Obesity is associated with bronchial hyper-responsiveness in women**. *J Asthma* 2005, **42**(10):847-852.
78. Sood A, Verhulst SJ, Varma A, Eagleton LE, Henkle JQ, Hopkins-Price P: **Association of excess weight and degree of airway responsiveness in asthmatics and non-asthmatics**. *J Asthma* 2006, **43**(6):447-452.
79. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F: **Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women**. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**(4):334-339.
80. 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):661-666.
81. Ford ES: **The epidemiology of obesity and asthma**. *J Allergy Clin Immunol* 2005, **115**(5):897-909; quiz 910.
82. Weiss ST: **Obesity: insight into the origins of asthma**. *Nat Immunol* 2005, **6**(6):537-539.
83. Gunnbjornsdottir MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Olin AC, Jogi R, Jensen EJ, Lindberg E, Bjornsson E, Franklin K *et al*: **Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms**. *Eur Respir J* 2004, **24**(1):116-121.
84. O'Donnell C P, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AR, Smith PL: **Leptin prevents respiratory depression in obesity**. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159**(5 Pt 1):1477-1484.
85. Al-Shawwa B, Al-Huniti N, Titus G, Abu-Hasan M: **Hypercholesterolemia is a potential risk factor for asthma**. *J Asthma* 2006, **43**(3):231-233.
86. Shore SA, Fredberg JJ: **Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness**. *J Allergy Clin Immunol* 2005, **115**(5):925-927.
87. Shore SA, Johnston RA: **Obesity and asthma**. *Pharmacol Ther* 2006, **110**(1):83-102.
88. Fredberg JJ: **Frozen objects: small airways, big breaths, and asthma**. *J Allergy Clin Immunol* 2000, **106**(4):615-624.
89. Gump A, Haughney L, Fredberg J: **Relaxation of activated airway smooth muscle: relative potency of isoproterenol vs. tidal stretch**. *J Appl Physiol* 2001, **90**(6):2306-2310.
90. Sampson MG, Grassino AE: **Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing**. *J Appl Physiol* 1983, **55**(4):1269-1276.
91. Yap JC, Watson RA, Gilbey S, Pride NB: **Effects of posture on respiratory mechanics in obesity**. *J Appl Physiol* 1995, **79**(4):1199-1205.
92. Bergeron C, Boulet LP, Hamid Q: **Obesity, allergy and immunology**. *J Allergy Clin Immunol* 2005, **115**(5):1102-1104.
93. D'Angelo E, Pecchiari M, Saetta M, Balestro E, Milic-Emili J: **Dependence of lung injury on inflation rate during low-volume ventilation in normal open-chest rabbits**. *J Appl Physiol* 2004, **97**(1):260-268.
94. Bergen HT, Cherlet TC, Manuel P, Scott JE: **Identification of leptin receptors in lung and isolated fetal type II cells**. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002, **27**(1):71-77.

95. Tsuchiya T, Shimizu H, Horie T, Mori M: **Expression of leptin receptor in lung: leptin as a growth factor.** *Eur J Pharmacol* 1999, **365**(2-3):273-279.
96. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B: **Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87**(5):2084-2089.
97. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D: **NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X.** *Diabetologia* 1997, **40**(11):1286-1292.
98. Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y: **Increased C-reactive protein and increased plasma interleukin-6 may synergistically affect the progression of coronary atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome.** *Circulation* 2003, **107**(5):E40-40.
99. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE: **Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion.** *Obes Res* 2001, **9**(7):414-417.
100. Rothenberg ME, MacLean JA, Pearlman E, Luster AD, Leder P: **Targeted disruption of the chemokine eotaxin partially reduces antigen-induced tissue eosinophilia.** *J Exp Med* 1997, **185**(4):785-790.
101. 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**(6):1034-1038.
102. van der Veer E, Nong Z, O'Neil C, Urquhart B, Freeman D, Pickering JG: **Pre-B-cell colony-enhancing factor regulates NAD⁺-dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation.** *Circ Res* 2005, **97**(1):25-34.
103. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, Bradding P, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID: **Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma.** *N Engl J Med* 2006, **354**(7):697-708.
104. Cho HY, Zhang LY, Kleeberger SR: **Ozone-induced lung inflammation and hyperreactivity are mediated via tumor necrosis factor-alpha receptors.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001, **280**(3):L537-546.
105. Johnston RA, Schwartzman IN, Flynt L, Shore SA: **Role of interleukin-6 in murine airway responses to ozone.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005, **288**(2):L390-397.
106. Kim J, McKinley L, Natarajan S, Bolgos GL, Siddiqui J, Copeland S, Remick DG: **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**(1):122-132.
107. 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**(3 Suppl):27S-29S.
108. Thomas PS, Yates DH, Barnes PJ: **Tumor necrosis factor-alpha increases airway responsiveness and sputum neutrophilia in normal human subjects.** *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **152**(1):76-80.
109. Sutherland ER, Goleva E, King TS, Lehman E, Stevens AD, Jackson LP, Stream AR, Fahy JV, Leung DY: **Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes.** *PLoS One*, **7**(5):e36631.
110. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, Wood LG: **Relationship between body composition, inflammation and lung function in overweight and obese asthma.** *Respir Res*, **13**:10.

111. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP: **Obesity and asthma: a specific phenotype?** *Chest* 2008, **134**(2):317-323.
112. Todd DC, Armstrong S, D'Silva L, Allen CJ, Hargreave FE, Parameswaran K: **Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts.** *Clin Exp Allergy* 2007, **37**(7):1049-1054.
113. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Canu T, Ragona F, Scifo P, Del Maschio A, Luzi L: **Serum retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin concentrations are related to ectopic fat accumulation.** *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**(12):4883-4888.
114. Weiss R, Dufour S, Groszmann A, Petersen K, Dziura J, Taksali SE, Shulman G, Caprio S: **Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88**(5):2014-2018.
115. Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Ross RJ: **Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-alpha.** *J Immunol* 2004, **172**(3):1809-1814.
116. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, Fitzpatrick AM, Gaston B, Israel E, Jarjour NN *et al*: **Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset.** *J Allergy Clin Immunol*, **127**(6):1486-1493 e1482.
117. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: **Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.** *Nature* 1994, **372**(6505):425-432.
118. Flier JS: **Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic.** *Cell* 2004, **116**(2):337-350.
119. Lonnqvist F, Nordfors L, Jansson M, Thorne A, Schalling M, Arner P: **Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression.** *J Clin Invest* 1997, **99**(10):2398-2404.
120. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, Arner P: **Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women.** *Diabetes* 1998, **47**(6):913-917.
121. Van Gaal LF, Wauters MA, Mertens IL, Considine RV, De Leeuw IH: **Clinical endocrinology of human leptin.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999, **23** Suppl 1:29-36.
122. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL: **Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin.** *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81**(9):3424-3427.
123. Garaulet M, Perex-Llamas F, Fuente T, Zamora S, Tebar FJ: **Anthropometric, computed tomography and fat cell data in an obese population: relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor-alpha, sex hormone-binding globulin and sex hormones.** *Eur J Endocrinol* 2000, **143**(5):657-666.
124. Stefan N, Fritsche A, Haring H, Stumvoll M: **Acute stimulation of leptin concentrations in humans during hyperglycemic hyperinsulinemia. Influence of free fatty acids and fasting.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, **25**(1):138-142.
125. Russell CD, Petersen RN, Rao SP, Ricci MR, Prasad A, Zhang Y, Brolin RE, Fried SK: **Leptin expression in adipose tissue from obese humans: depot-specific regulation by insulin and dexamethasone.** *Am J Physiol* 1998, **275**(3 Pt 1):E507-515.
126. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, Rascher W, Teller W, Tornqvist H, Hauner H: **Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells.** *Diabetes* 1996, **45**(10):1435-1438.
127. Laferrere B, Fried SK, Hough K, Campbell SA, Thornton J, Pi-Sunyer FX: **Synergistic effects of feeding and dexamethasone on serum leptin levels.** *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83**(10):3742-3745.

128. Carulli L, Ferrari S, Bertolini M, Tagliafico E, Del Rio G: **Regulation of ob gene expression: evidence for epinephrine-induced suppression in human obesity.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84**(9):3309-3312.
129. Ricci MR, Fried SK: **Isoproterenol decreases leptin expression in adipose tissue of obese humans.** *Obes Res* 1999, **7**(3):233-240.
130. Ricci MR, Fried SK, Mittleman KD: **Acute cold exposure decreases plasma leptin in women.** *Metabolism* 2000, **49**(4):421-423.
131. Nagayasu S, Suzuki S, Yamashita A, Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Watanabe N, Nagasaka S, Yabe D, Nishimura F *et al*: **Smoking and adipose tissue inflammation suppress leptin expression in Japanese obese males: Potential mechanism of resistance to weight loss among Japanese obese smokers.** *Tob Induc Dis*, **10**(1):3.
132. Keller P, Keller C, Steensberg A, Robinson LE, Pedersen BK: **Leptin gene expression and systemic levels in healthy men: effect of exercise, carbohydrate, interleukin-6, and epinephrine.** *J Appl Physiol* 2005, **98**(5):1805-1812.
133. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, Feingold KR: **Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters.** *J Clin Invest* 1996, **97**(9):2152-2157.
134. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ, 3rd, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR: **Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia.** *J Exp Med* 1997, **185**(1):171-175.
135. Barbier M, Vidal H, Desreumaux P, Dubuquoy L, Bourreille A, Colombel JF, Cherbut C, Galmiche JP: **Overexpression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases.** *Gastroenterol Clin Biol* 2003, **27**(11):987-991.
136. Nordfors L, Lonnqvist F, Heimbürger O, Danielsson A, Schalling M, Stenvinkel P: **Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure.** *Kidney Int* 1998, **54**(4):1267-1275.
137. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J *et al*: **Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R.** *Cell* 1995, **83**(7):1263-1271.
138. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE *et al*: **Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice.** *Cell* 1996, **84**(3):491-495.
139. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM: **Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice.** *Nature* 1996, **379**(6566):632-635.
140. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, Snodgrass HR: **Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction.** *Nat Med* 1996, **2**(5):585-589.
141. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG: **Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus.** *J Clin Invest* 1996, **98**(5):1101-1106.
142. Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Heim MH, Skoda RC: **Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996, **93**(13):6231-6235.
143. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P: **Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization.** *FEBS Lett* 1996, **387**(2-3):113-116.
144. Tartaglia LA: **The leptin receptor.** *J Biol Chem* 1997, **272**(10):6093-6096.

145. Gautron L, Elmquist JK: **Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance.** *J Clin Invest*, **121**(6):2087-2093.
146. Flynn MC, Scott TR, Pritchard TC, Plata-Salaman CR: **Mode of action of OB protein (leptin) on feeding.** *Am J Physiol* 1998, **275**(1 Pt 2):R174-179.
147. Kahler A, Geary N, Eckel LA, Campfield LA, Smith FJ, Langhans W: **Chronic administration of OB protein decreases food intake by selectively reducing meal size in male rats.** *Am J Physiol* 1998, **275**(1 Pt 2):R180-185.
148. Figlewicz DP, Bennett JL, Naleid AM, Davis C, Grimm JW: **Intraventricular insulin and leptin decrease sucrose self-administration in rats.** *Physiol Behav* 2006, **89**(4):611-616.
149. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ: **Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding.** *Neuron* 2006, **51**(6):801-810.
150. Licinio J, Ribeiro L, Busnello JV, Delibasi T, Thakur S, Elashoff RM, Sharma A, Jardack PM, Depaoli AM, Wong ML: **Effects of leptin replacement on macro- and micronutrient preferences.** *Int J Obes (Lond)* 2007, **31**(12):1859-1863.
151. Wetzler S, Jean-Joseph G, Even P, Tome D, Larue-Achagiotis C: **Acute third ventricular administration of leptin decreases protein and fat in self-selecting rats.** *Behav Brain Res* 2005, **159**(1):119-125.
152. Grill HJ, Schwartz MW, Kaplan JM, Foxhall JS, Breininger J, Baskin DG: **Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake.** *Endocrinology* 2002, **143**(1):239-246.
153. Jacob RJ, Dziura J, Medwick MB, Leone P, Caprio S, During M, Shulman GI, Sherwin RS: **The effect of leptin is enhanced by microinjection into the ventromedial hypothalamus.** *Diabetes* 1997, **46**(1):150-152.
154. Leininger GM, Jo YH, Leshan RL, Louis GW, Yang H, Barrera JG, Wilson H, Opland DM, Faouzi MA, Gong Y *et al*: **Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding.** *Cell Metab* 2009, **10**(2):89-98.
155. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Hayase M, Tsuji T, Imagawa K, Yoshimasa Y, Nishi S, Hosoda K, Nakao K: **The arcuate nucleus as a primary site of satiety effect of leptin in rats.** *Neurosci Lett* 1997, **224**(3):149-152.
156. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ: **Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment.** *Nature* 1997, **389**(6649):374-377.
157. Liu L, Karknias GB, Morales JC, Hawkins M, Barzilai N, Wang J, Rossetti L: **Intracerebroventricular leptin regulates hepatic but not peripheral glucose fluxes.** *J Biol Chem* 1998, **273**(47):31160-31167.
158. Rossetti L, Massillon D, Barzilai N, Vuguin P, Chen W, Hawkins M, Wu J, Wang J: **Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action.** *J Biol Chem* 1997, **272**(44):27758-27763.
159. Chinookoswong N, Wang JL, Shi ZQ: **Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-deficient diabetes in the rat.** *Diabetes* 1999, **48**(7):1487-1492.
160. Wang MY, Chen L, Clark GO, Lee Y, Stevens RD, Ilkayeva OR, Wenner BR, Bain JR, Charron MJ, Newgard CB *et al*: **Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes.** *Proc Natl Acad Sci U S A*, **107**(11):4813-4819.
161. Yu X, Park BH, Wang MY, Wang ZV, Unger RH: **Making insulin-deficient type 1 diabetic rodents thrive without insulin.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, **105**(37):14070-14075.

162. Buettner C, Muse ED, Cheng A, Chen L, Scherer T, Poci A, Su K, Cheng B, Li X, Harvey-White J *et al*: **Leptin controls adipose tissue lipogenesis via central, STAT3-independent mechanisms.** *Nat Med* 2008, **14**(6):667-675.
163. Hausberg M, Morgan DA, Mitchell JL, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG: **Leptin potentiates thermogenic sympathetic responses to hypothermia: a receptor-mediated effect.** *Diabetes* 2002, **51**(8):2434-2440.
164. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI: **Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin.** *J Clin Invest* 1997, **100**(2):270-278.
165. Overton JM, Williams TD, Chambers JB, Rashotte ME: **Central leptin infusion attenuates the cardiovascular and metabolic effects of fasting in rats.** *Hypertension* 2001, **37**(2 Part 2):663-669.
166. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL *et al*: **Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans.** *N Engl J Med* 1996, **334**(5):292-295.
167. Lam QL, Liu S, Cao X, Lu L: **Involvement of leptin signaling in the survival and maturation of bone marrow-derived dendritic cells.** *Eur J Immunol* 2006, **36**(12):3118-3130.
168. Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, Giordani L, Viora M: **Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming.** *J Immunol* 2005, **174**(11):6820-6828.
169. Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM, Peters-Golden M, Lukacs NW, Huffnagle GB: **Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in Gram-negative pneumonia.** *J Immunol* 2002, **168**(8):4018-4024.
170. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V: **Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes.** *Cell Immunol* 1999, **194**(1):6-11.
171. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, Weetman AP, Strasburger CJ, Ross RJ: **High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes.** *J Immunol* 2001, **167**(8):4593-4599.
172. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Vasson MP: **Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils.** *Free Radic Res* 2003, **37**(8):809-814.
173. Zhao Y, Sun R, You L, Gao C, Tian Z: **Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines.** *Biochem Biophys Res Commun* 2003, **300**(2):247-252.
174. Lam QL, Lu L: **Role of leptin in immunity.** *Cell Mol Immunol* 2007, **4**(1):1-13.
175. Howard JK, Lord GM, Matarese G, Vendetti S, Ghatei MA, Ritter MA, Lechler RI, Bloom SR: **Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice.** *J Clin Invest* 1999, **104**(8):1051-1059.
176. Bernotiene E, Palmer G, Gabay C: **The role of leptin in innate and adaptive immune responses.** *Arthritis Res Ther* 2006, **8**(5):217.
177. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Bloom SR, Lechler RI: **Leptin inhibits the anti-CD3-driven proliferation of peripheral blood T cells but enhances the production of proinflammatory cytokines.** *J Leukoc Biol* 2002, **72**(2):330-338.
178. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S *et al*: **Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency.** *J Clin Invest* 2002, **110**(8):1093-1103.
179. Chandra RK: **Cell-mediated immunity in genetically obese C57BL/6J ob/ob mice.** *Am J Clin Nutr* 1980, **33**(1):13-16.

180. Mandel MA, Mahmoud AA: **Impairment of cell-mediated immunity in mutation diabetic mice (db/db).** *J Immunol* 1978, **120**(4):1375-1377.
181. Goren I, Kampfer H, Podda M, Pfeilschifter J, Frank S: **Leptin and wound inflammation in diabetic ob/ob mice: differential regulation of neutrophil and macrophage influx and a potential role for the scab as a sink for inflammatory cells and mediators.** *Diabetes* 2003, **52**(11):2821-2832.
182. Mathieu P, Pibarot P, Despres JP: **Metabolic syndrome: the danger signal in atherosclerosis.** *Vasc Health Risk Manag* 2006, **2**(3):285-302.
183. Chudek J, Wiecek A: **Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction.** *Pharmacol Rep* 2006, **58 Suppl**:81-88.
184. Fantuzzi G, Mazzone T: **Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, **27**(5):996-1003.
185. Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E: **Leptin and hypertension in obesity.** *Vasc Health Risk Manag* 2006, **2**(2):163-169.
186. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A: **Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart.** *Cardiovasc Res* 2008, **79**(2):279-286.
187. Conway GS, Jacobs HS: **Leptin: a hormone of reproduction.** *Hum Reprod* 1997, **12**(4):633-635.
188. Kaplowitz PB: **Link between body fat and the timing of puberty.** *Pediatrics* 2008, **121 Suppl 3**:S208-217.
189. Donato J, Jr., Cravo RM, Frazao R, Elias CF: **Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction.** *Neuroendocrinology*, **93**(1):9-18.
190. Messinis IE, Milingos SD: **Leptin in human reproduction.** *Hum Reprod Update* 1999, **5**(1):52-63.
191. Messinis IE, Milingos S, Zikopoulos K, Kollios G, Seferiadis K, Lolis D: **Leptin concentrations in the follicular phase of spontaneous cycles and cycles superovulated with follicle stimulating hormone.** *Hum Reprod* 1998, **13**(5):1152-1156.
192. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P: **Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997, **47**(1):101-106.
193. Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M, Shafer A, Wittmer S, Snodgrass HR: **The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles.** *Mol Hum Reprod* 1997, **3**(6):467-472.
194. Antczak M, Van Blerkom J: **Oocyte influences on early development: the regulatory proteins leptin and STAT3 are polarized in mouse and human oocytes and differentially distributed within the cells of the preimplantation stage embryo.** *Mol Hum Reprod* 1997, **3**(12):1067-1086.
195. Henson MC, Castracane VD: **Leptin in pregnancy: an update.** *Biol Reprod* 2006, **74**(2):218-229.
196. Laughlin GA, Yen SS: **Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea.** *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82**(1):318-321.
197. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, Gough TJ, Collier GR, Nicholson GC: **Leptin inhibits osteoclast generation.** *J Bone Miner Res* 2002, **17**(2):200-209.
198. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL: **Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes.** *Endocrinology* 1999, **140**(4):1630-1638.
199. Petzel M: **Action of leptin on bone and its relationship to menopause.** *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007, **151**(2):195-199.

200. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, de Talance N, Doucet B, Jeandel C: **Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87**(3):1030-1035.
201. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Collier GR, Ball MJ, Ugoni AM, Nicholson GC: **Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86**(5):1884-1887.
202. Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ: **Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy.** *Mediators Inflamm* 2009, **2009**:831670.
203. Wang SN, Lee KT, Ker CG: **Leptin in hepatocellular carcinoma.** *World J Gastroenterol*, **16**(46):5801-5809.
204. Uddin S, Hussain AR, Siraj AK, Khan OS, Bavi PP, Al-Kuraya KS: **Role of leptin and its receptors in the pathogenesis of thyroid cancer.** *Int J Clin Exp Pathol*, **4**(7):637-643.
205. Harvey J: **Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function.** *Curr Opin Pharmacol* 2007, **7**(6):643-647.
206. Lu XY: **The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity?** *Curr Opin Pharmacol* 2007, **7**(6):648-652.
207. Bruno A, Pace E, Chanez P, Gras D, Vachier I, Chiappara G, La Guardia M, Gerbino S, Profita M, Gjomarkaj M: **Leptin and leptin receptor expression in asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **124**(2):230-237, 237 e231-234.
208. Vernooy JH, Drummen NE, van Suylen RJ, Cloots RH, Moller GM, Bracke KR, Zuyderduyn S, Dentener MA, Brusselle GG, Hiemstra PS *et al*: **Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers.** *Thorax* 2009, **64**(1):26-32.
209. Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulialis KI, Daniil Z: **The role of leptin in the respiratory system: an overview.** *Respir Res*, **11**:152.
210. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG: **Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997, **94**(20):11073-11078.
211. Kirwin SM, Bhandari V, Dimatteo D, Barone C, Johnson L, Paul S, Spitzer AR, Chander A, Hassink SG, Funanage VL: **Leptin enhances lung maturity in the fetal rat.** *Pediatr Res* 2006, **60**(2):200-204.
212. Henson MC, Swan KF, Edwards DE, Hoyle GW, Purcell J, Castracane VD: **Leptin receptor expression in fetal lung increases in late gestation in the baboon: a model for human pregnancy.** *Reproduction* 2004, **127**(1):87-94.
213. Gnanalingham MG, Mostyn A, Gardner DS, Stephenson T, Symonds ME: **Developmental regulation of the lung in preparation for life after birth: hormonal and nutritional manipulation of local glucocorticoid action and uncoupling protein-2.** *J Endocrinol* 2006, **188**(3):375-386.
214. Tankersley C, Kleeberger S, Russ B, Schwartz A, Smith P: **Modified control of breathing in genetically obese (ob/ob) mice.** *J Appl Physiol* 1996, **81**(2):716-723.
215. Tankersley CG, O'Donnell C, Daoud MJ, Watchko JF, Mitzner W, Schwartz A, Smith P: **Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype.** *J Appl Physiol* 1998, **85**(6):2261-2269.
216. Mokhlesi B, Tulaimat A: **Recent advances in obesity hypoventilation syndrome.** *Chest* 2007, **132**(4):1322-1336.
217. Olson AL, Zwillich C: **The obesity hypoventilation syndrome.** *Am J Med* 2005, **118**(9):948-956.
218. Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, Daskas S, Nikita D, Kryger M, Gourgoulialis K: **Association of sleep apnea severity and obesity with insulin**

- resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung* 2008, **186**(4):209-217.
219. Ozturk L, Unal M, Tamer L, Celikoglu F: **The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels.** *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, **129**(5):538-540.
220. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T: **Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.** *Chest* 2005, **127**(2):543-549.
221. Atwood CW: **Sleep-related hypoventilation: the evolving role of leptin.** *Chest* 2005, **128**(3):1079-1081.
222. Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK: **Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea.** *Chest* 2002, **122**(3):829-839.
223. Atwood CS, Bowen RL: **A multi-hit endocrine model of intrinsic adult-onset asthma.** *Ageing Res Rev* 2008, **7**(2):114-125.
224. Campo A, Fruhbeck G, Zulueta JJ, Iriarte J, Seijo LM, Alcaide AB, Galdiz JB, Salvador J: **Hyperleptinaemia, respiratory drive and hypercapnic response in obese patients.** *Eur Respir J* 2007, **30**(2):223-231.
225. Popko K, Gorska E, Wasik M, Stoklosa A, Plywaczewski R, Winiarska M, Gorecka D, Sliwinski P, Demkow U: **Frequency of distribution of leptin receptor gene polymorphism in obstructive sleep apnea patients.** *J Physiol Pharmacol* 2007, **58 Suppl 5**(Pt 2):551-561.
226. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK: **Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000, **279**(1):H234-237.
227. Barcelo A, Barbe F, Llompart E, de la Pena M, Duran-Cantolla J, Ladarria A, Bosch M, Guerra L, Agusti AG: **Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: role of obesity.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**(2):183-187.
228. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T: **Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.** *Chest* 2005, **127**(3):716-721.
229. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, Mishima M, Nakao K, Ohi M: **Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy.** *Circulation* 1999, **100**(7):706-712.
230. Shimizu K, Chin K, Nakamura T, Masuzaki H, Ogawa Y, Hosokawa R, Niimi A, Hattori N, Nohara R, Sasayama S *et al*: **Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome.** *Thorax* 2002, **57**(5):429-434.
231. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF: **Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157**(6 Pt 1):1791-1797.
232. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK: **Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease.** *Chest* 2005, **128**(5):3618-3624.
233. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoike H: **Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159**(4 Pt 1):1215-1219.
234. Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WH, Wouters EF: **Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160**(4):1220-1226.

235. Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, Inage M, Inoue S, Kagaya S, Yamaki M, Tomoike H: **A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**(6):1314-1319.
236. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM: **Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**(4 Pt 1):1239-1245.
237. Kythreotis P, Kokkini A, Avgeropoulou S, Hadjioannou A, Anastasakou E, Rasidakis A, Bakakos P: **Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.** *BMC Pulm Med* 2009, **9**:11.
238. Broekhuizen R, Vernooij JH, Schols AM, Dentener MA, Wouters EF: **Leptin as local inflammatory marker in COPD.** *Respir Med* 2005, **99**(1):70-74.
239. Bruno A, Chanez P, Chiappara G, Siena L, Giammanco S, Gjomarkaj M, Bonsignore G, Bousquet J, Vignola AM: **Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients?** *Eur Respir J* 2005, **26**(3):398-405.
240. Hansel NN, Gao L, Rafaels NM, Mathias RA, Neptune ER, Tankersley C, Grant AV, Connett J, Beaty TH, Wise RA *et al*: **Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD.** *Eur Respir J* 2009, **34**(1):103-110.
241. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC: **The effect of diet on risk of cancer.** *Lancet* 2002, **360**(9336):861-868.
242. Carpagnano GE, Spanevello A, Curci C, Salerno F, Palladino GP, Resta O, Di Gioia G, Carpagnano F, Foschino Barbaro MP: **IL-2, TNF-alpha, and leptin: local versus systemic concentrations in NSCLC patients.** *Oncol Res* 2007, **16**(8):375-381.
243. Terzidis A, Sergentanis TN, Antonopoulos G, Syrigos C, Efremidis A, Polyzos A, Dessypris N, Petridou ET: **Elevated serum leptin levels: a risk factor for non-small-cell lung cancer?** *Oncology* 2009, **76**(1):19-25.
244. Ribeiro R, Araujo AP, Coelho A, Catarino R, Pinto D, Araujo A, Calcada C, Lopes C, Medeiros R: **A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene increases susceptibility for non-small cell lung cancer.** *Eur J Cancer* 2006, **42**(8):1188-1193.
245. Mori A, Sakurai H, Choo MK, Obi R, Koizumi K, Yoshida C, Shimada Y, Saiki I: **Severe pulmonary metastasis in obese and diabetic mice.** *Int J Cancer* 2006, **119**(12):2760-2767.
246. Karapanagiotou EM, Tsochatzis EA, Dilana KD, Tourkantonis I, Gratsias I, Syrigos KN: **The significance of leptin, adiponectin, and resistin serum levels in non-small cell lung cancer (NSCLC).** *Lung Cancer* 2008, **61**(3):391-397.
247. Tas F, Duranyildiz D, Argon A, Oguz H, Camlica H, Yasasever V, Topuz E: **Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in advanced-stage non-small cell lung cancer.** *Med Oncol* 2005, **22**(4):353-358.
248. Aleman MR, Santolaria F, Batista N, de La Vega M, Gonzalez-Reimers E, Milena A, Llanos M, Gomez-Sirvent JL: **Leptin role in advanced lung cancer. A mediator of the acute phase response or a marker of the status of nutrition?** *Cytokine* 2002, **19**(1):21-26.
249. La Cava A, Alviggi C, Matarese G: **Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity.** *J Mol Med (Berl)* 2004, **82**(1):4-11.
250. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI: **Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression.** *Nature* 1998, **394**(6696):897-901.

251. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J: **Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84**(10):3686-3695.
252. Moore SI, Huffnagle GB, Chen GH, White ES, Mancuso P: **Leptin modulates neutrophil phagocytosis of *Klebsiella pneumoniae*.** *Infect Immun* 2003, **71**(7):4182-4185.
253. Hsu A, Aronoff DM, Phipps J, Goel D, Mancuso P: **Leptin improves pulmonary bacterial clearance and survival in ob/ob mice during pneumococcal pneumonia.** *Clin Exp Immunol* 2007, **150**(2):332-339.
254. Diez ML, Santolaria F, Tejera A, Aleman MR, Gonzalez-Reimers E, Milena A, de la Vega MJ, Martinez-Riera A: **Serum leptin levels in community acquired pneumonia (CAP) are related to nutritional status and not to acute phase reaction.** *Cytokine* 2008, **42**(2):156-160.
255. Buyukoglan H, Gulmez I, Kelestimur F, Kart L, Oymak FS, Demir R, Ozesmi M: **Leptin levels in various manifestations of pulmonary tuberculosis.** *Mediators Inflamm* 2007, **2007**:64859.
256. van Crevel R, Karyadi E, Netea MG, Verhoef H, Nelwan RH, West CE, van der Meer JW: **Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87**(2):758-763.
257. Celik G, Kaya A, Poyraz B, Ciledag A, Elhan AH, Oktem A, Tozkoparan E, Ozkan M: **Diagnostic value of leptin in tuberculous pleural effusions.** *Int J Clin Pract* 2006, **60**(11):1437-1442.
258. Prabha C, Supriya P, Das SD, Sukumar B, Balaji S: **Leptin response in patients with tuberculous pleuritis.** *Indian J Med Res* 2008, **128**(6):721-727.
259. Wieland CW, Florquin S, Chan ED, Leemans JC, Weijer S, Verbon A, Fantuzzi G, van der Poll T: **Pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection in leptin-deficient ob/ob mice.** *Int Immunol* 2005, **17**(11):1399-1408.
260. Mai XM, Bottcher MF, Leijon I: **Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age.** *Pediatr Allergy Immunol* 2004, **15**(6):523-530.
261. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F: **Leptin: does it have any role in childhood asthma?** *J Allergy Clin Immunol* 2004, **114**(2):254-259.
262. Savino F, Fissore MF, Grassino EC, Nanni GE, Oggero R, Silvestro L: **Ghrelin, leptin and IGF-I levels in breast-fed and formula-fed infants in the first years of life.** *Acta Paediatr* 2005, **94**(5):531-537.
263. Nagel G, Koenig W, Rapp K, Wabitsch M, Zoellner I, Weiland SK: **Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren.** *Pediatr Allergy Immunol* 2009, **20**(1):81-88.
264. Sood A, Ford ES, Camargo CA, Jr.: **Association between leptin and asthma in adults.** *Thorax* 2006, **61**(4):300-305.
265. Yoo Y, Ko HK, Han JJ, Lee Y, Seo KJ, Choung JT, Tockgo YC, Choe JG: **The prevalence of atopy and asthma among university freshmen in Seoul, Korea: association with obesity.** *J Asthma* 2007, **44**(1):45-49.
266. Lu FL, Johnston RA, Flynt L, Theman TA, Terry RD, Schwartzman IN, Lee A, Shore SA: **Increased pulmonary responses to acute ozone exposure in obese db/db mice.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006, **290**(5):L856-865.
267. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K *et al*: **Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity.** *Biochem Biophys Res Commun* 1999, **257**(1):79-83.

268. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, Yoda M, Nakano Y, Shimizu N, Tomita M: **Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28).** *Gene* 1999, **229**(1-2):67-73.
269. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB: **Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome.** *Diabetes Obes Metab* 2006, **8**(3):264-280.
270. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S *et al*: **Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, **24**(7):861-868.
271. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME, Klein SL, Weinstein RS, Scherer PE: **Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin.** *Diabetes* 2003, **52**(2):268-276.
272. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S *et al*: **Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein.** *Diabetes* 2002, **51**(9):2734-2741.
273. Halberg N, Schraw TD, Wang ZV, Kim JY, Yi J, Hamilton MP, Luby-Phelps K, Scherer PE: **Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin.** *Diabetes* 2009, **58**(9):1961-1970.
274. Komura N, Kihara S, Sonoda M, Maeda N, Tochino Y, Funahashi T, Shimomura I: **Increment and impairment of adiponectin in renal failure.** *Cardiovasc Res*, **86**(3):471-477.
275. Shen YY, Charlesworth JA, Kelly JJ, Peake PW: **The effect of renal transplantation on adiponectin and its isoforms and receptors.** *Metabolism* 2007, **56**(9):1201-1208.
276. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF: **T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, **101**(28):10308-10313.
277. Joshi MB, Philippova M, Ivanov D, Allenspach R, Erne P, Resink TJ: **T-cadherin protects endothelial cells from oxidative stress-induced apoptosis.** *FASEB J* 2005, **19**(12):1737-1739.
278. Takeuchi T, Adachi Y, Ohtsuki Y, Furihata M: **Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, T-cadherin, in vascular disease.** *Med Mol Morphol* 2007, **40**(3):115-120.
279. Jeffery AN, Murphy MJ, Metcalf BS, Hosking J, Voss LD, English P, Sattar N, Wilkin TJ: **Adiponectin in childhood.** *Int J Pediatr Obes* 2008, **3**(3):130-140.
280. Panagopoulou P, Galli-Tsinopoulou A, Fleva A, Pavlitou-Tsiontsi E, Vavatsi-Christaki N, Nousia-Arvanitakis S: **Adiponectin and insulin resistance in childhood obesity.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, **47**(3):356-362.
281. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M *et al*: **Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects.** *Nature* 2003, **423**(6941):762-769.
282. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T *et al*: **Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions.** *Nat Med* 2007, **13**(3):332-339.
283. Eyzaguirre F, Mericq V: **Insulin resistance markers in children.** *Horm Res* 2009, **71**(2):65-74.
284. Kadowaki T, Yamauchi T: **Adiponectin and adiponectin receptors.** *Endocr Rev* 2005, **26**(3):439-451.
285. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG: **AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism.** *Cell Metab* 2005, **1**(1):15-25.

286. Xue B, Kahn BB: **AMPK integrates nutrient and hormonal signals to regulate food intake and energy balance through effects in the hypothalamus and peripheral tissues.** *J Physiol* 2006, **574**(Pt 1):73-83.
287. Ahima RS, Qi Y, Singhal NS: **Adipokines that link obesity and diabetes to the hypothalamus.** *Prog Brain Res* 2006, **153**:155-174.
288. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, Scherer PE, Ahima RS: **Adiponectin acts in the brain to decrease body weight.** *Nat Med* 2004, **10**(5):524-529.
289. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H *et al*: **Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, **23**(1):85-89.
290. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, Kataoka T, Kamimori K, Shimodozono S, Kobayashi Y *et al*: **Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease.** *Heart* 2004, **90**(5):528-533.
291. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T *et al*: **Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin.** *Circulation* 1999, **100**(25):2473-2476.
292. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H *et al*: **Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation.** *J Biol Chem* 2002, **277**(29):25863-25866.
293. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H *et al*: **Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis.** *J Biol Chem* 2002, **277**(40):37487-37491.
294. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T *et al*: **An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls.** *Horm Metab Res* 2000, **32**(2):47-50.
295. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, Funahashi T, Ouchi N, Walsh K: **Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms.** *Nat Med* 2005, **11**(10):1096-1103.
296. Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, Kumada M, Sato K, Schiekofer S, Ohashi K *et al*: **Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart.** *Nat Med* 2004, **10**(12):1384-1389.
297. Rovin BH, Song H, Hebert LA, Nadasdy T, Nadasdy G, Birmingham DJ, Yung Yu C, Nagaraja HN: **Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus.** *Kidney Int* 2005, **68**(4):1825-1833.
298. Moriconi N, Kraenzlin M, Muller B, Keller U, Nusbaumer CP, Stohr S, Tamm M, Puder JJ: **Body composition and adiponectin serum concentrations in adult patients with cystic fibrosis.** *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91**(4):1586-1590.
299. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O: **Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis.** *Ann Rheum Dis* 2006, **65**(9):1198-1201.
300. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA: **Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2006, **12**(2):100-105.
301. Robinson K, Prins J, Venkatesh B: **Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness.** *Crit Care*, **15**(2):221.

302. Magalang UJ, Rajappan R, Hunter MG, Kutala VK, Kuppusamy P, Wewers MD, Marsh CB, Parinandi NL: **Adiponectin inhibits superoxide generation by human neutrophils.** *Antioxid Redox Signal* 2006, **8**(11-12):2179-2186.
303. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME: **Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages.** *Biochem Biophys Res Commun* 2004, **316**(3):924-929.
304. Uji Y, Yamamoto H, Maeda K, Tsuchihashi H, Akabori H, Shimizu T, Endo Y, Shimomura I, Tani T: **Adiponectin deficiency promotes the production of inflammatory mediators while severely exacerbating hepatic injury in mice with polymicrobial sepsis.** *J Surg Res*, **161**(2):301-311.
305. Uji Y, Yamamoto H, Tsuchihashi H, Maeda K, Funahashi T, Shimomura I, Shimizu T, Endo Y, Tani T: **Adiponectin deficiency is associated with severe polymicrobial sepsis, high inflammatory cytokine levels, and high mortality.** *Surgery* 2009, **145**(5):550-557.
306. Hillenbrand A, Knippschild U, Weiss M, Schrezenmeier H, Henne-Bruns D, Huber-Lang M, Wolf AM: **Sepsis induced changes of adipokines and cytokines - septic patients compared to morbidly obese patients.** *BMC Surg*, **10**:26.
307. Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C: **Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice.** *J Allergy Clin Immunol* 2006, **118**(2):389-395.
308. Radon K, Schulze A, Schierl R, Dietrich-Gumperlein G, Nowak D, Jorres RA: **Serum leptin and adiponectin levels and their association with allergic sensitization.** *Allergy* 2008, **63**(11):1448-1454.
309. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K: **Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach.** *Nature* 1999, **402**(6762):656-660.
310. Davenport AP, Bonner TI, Foord SM, Harmar AJ, Neubig RR, Pin JP, Spedding M, Kojima M, Kangawa K: **International Union of Pharmacology. LVI. Ghrelin receptor nomenclature, distribution, and function.** *Pharmacol Rev* 2005, **57**(4):541-546.
311. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M: **Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans.** *Endocrinology* 2000, **141**(11):4255-4261.
312. Rindi G, Necchi V, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V, Raimondo F, Cocchi D, Solcia E: **Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues.** *Histochem Cell Biol* 2002, **117**(6):511-519.
313. Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T: **Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract.** *Peptides* 2002, **23**(3):531-536.
314. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H *et al*: **Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion.** *Diabetes* 2002, **51**(1):124-129.
315. Barreiro ML, Gaytan F, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M: **Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis.** *Biol Reprod* 2002, **67**(6):1768-1776.
316. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M: **The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87**(6):2988.
317. Stengel A, Tache Y: **Ghrelin - a pleiotropic hormone secreted from endocrine x/a-like cells of the stomach.** *Front Neurosci*, **6**:24.

318. Mizutani M, Atsuchi K, Asakawa A, Matsuda N, Fujimura M, Inui A, Kato I, Fujimiya M: **Localization of acyl ghrelin- and des-acyl ghrelin-immunoreactive cells in the rat stomach and their responses to intragastric pH.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009, **297**(5):G974-980.
319. Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, Kangawa K, Tanaka H *et al*: **Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men.** *Endocr J*, **58**(5):335-342.
320. Stengel A, Goebel M, Wang L, Reeve JR, Jr., Tache Y, Lambrecht NW: **Lipopolysaccharide differentially decreases plasma acyl and desacyl ghrelin levels in rats: potential role of the circulating ghrelin-acylating enzyme GOAT.** *Peptides*, **31**(9):1689-1696.
321. Stengel A, Goebel-Stengel M, Wang L, Shaikh A, Lambrecht NW, Rivier J, Tache Y: **Abdominal surgery inhibits circulating acyl ghrelin and ghrelin-O-acyltransferase levels in rats: role of the somatostatin receptor subtype 2.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **301**(2):G239-248.
322. de la Cour CD, Norlen P, Hakanson R: **Secretion of ghrelin from rat stomach ghrelin cells in response to local microinfusion of candidate messenger compounds: a microdialysis study.** *Regul Pept* 2007, **143**(1-3):118-126.
323. Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: **Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 in vitro.** *Endocrinology*, **152**(7):2619-2625.
324. Shimada M, Date Y, Mondal MS, Toshinai K, Shimbara T, Fukunaga K, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, Yoshimatsu H *et al*: **Somatostatin suppresses ghrelin secretion from the rat stomach.** *Biochem Biophys Res Commun* 2003, **302**(3):520-525.
325. Mundinger TO, Cummings DE, Taborsky GJ, Jr.: **Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves.** *Endocrinology* 2006, **147**(6):2893-2901.
326. Ao Y, Go VL, Toy N, Li T, Wang Y, Song MK, Reeve JR, Jr., Liu Y, Yang H: **Brainstem thyrotropin-releasing hormone regulates food intake through vagal-dependent cholinergic stimulation of ghrelin secretion.** *Endocrinology* 2006, **147**(12):6004-6010.
327. Simonian HP, Kresge KM, Boden GH, Parkman HP: **Differential effects of sham feeding and meal ingestion on ghrelin and pancreatic polypeptide levels: evidence for vagal efferent stimulation mediating ghrelin release.** *Neurogastroenterol Motil* 2005, **17**(3):348-354.
328. Stengel A, Goebel M, Luckey A, Yuan PQ, Wang L, Tache Y: **Cold ambient temperature reverses abdominal surgery-induced delayed gastric emptying and decreased plasma ghrelin levels in rats.** *Peptides*, **31**(12):2229-2235.
329. Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF: **Lean mean fat reducing "ghrelin" machine: hypothalamic ghrelin and ghrelin receptors as therapeutic targets in obesity.** *Neuropharmacology*, **58**(1):2-16.
330. Jiang H, Betancourt L, Smith RG: **Ghrelin amplifies dopamine signaling by cross talk involving formation of growth hormone secretagogue receptor/dopamine receptor subtype 1 heterodimers.** *Mol Endocrinol* 2006, **20**(8):1772-1785.
331. Banks WA, Tschop M, Robinson SM, Heiman ML: **Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure.** *J Pharmacol Exp Ther* 2002, **302**(2):822-827.
332. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M: **The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats.** *Gastroenterology* 2002, **123**(4):1120-1128.

333. Disse E, Bussier AL, Veyrat-Durebex C, Deblon N, Pfluger PT, Tschop MH, Laville M, Rohner-Jeanrenaud F: **Peripheral ghrelin enhances sweet taste food consumption and preference, regardless of its caloric content.** *Physiol Behav*, **101**(2):277-281.
334. Skibicka KP, Dickson SL: **Ghrelin and food reward: the story of potential underlying substrates.** *Peptides*, **32**(11):2265-2273.
335. Rodriguez A, Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Gil MJ, Becerril S, Sainz N, Silva C, Salvador J, Colina I, Fruhbeck G: **Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes.** *Int J Obes (Lond)* 2009, **33**(5):541-552.
336. Davies JS, Kotokorpi P, Eccles SR, Barnes SK, Tokarczuk PF, Allen SK, Whitworth HS, Guschina IA, Evans BA, Mode A *et al*: **Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention.** *Mol Endocrinol* 2009, **23**(6):914-924.
337. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K: **Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001, **280**(5):R1483-1487.
338. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, Hosoda H, Hirota Y, Ishida H, Mori H *et al*: **Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure.** *Circulation* 2001, **104**(12):1430-1435.
339. Tajima M, Weinberg EO, Bartunek J, Jin H, Yang R, Paoni NF, Lorell BH: **Treatment with growth hormone enhances contractile reserve and intracellular calcium transients in myocytes from rats with postinfarction heart failure.** *Circulation* 1999, **99**(1):127-134.
340. Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, Okumura H, Nakagawa E, Ono F, Hosoda H, Oya H, Kojima M, Kanmatsuse K *et al*: **Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans.** *Clin Sci (Lond)* 2003, **105**(4):431-435.
341. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, Kangawa K: **Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure.** *Circulation* 2004, **110**(24):3674-3679.
342. Chen J, Liu X, Shu Q, Li S, Luo F: **Ghrelin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through NO pathway.** *Med Sci Monit* 2008, **14**(7):BR141-146.
343. Chang L, Zhao J, Yang J, Zhang Z, Du J, Tang C: **Therapeutic effects of ghrelin on endotoxic shock in rats.** *Eur J Pharmacol* 2003, **473**(2-3):171-176.
344. Otero M, Nogueiras R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O: **Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats.** *Rheumatology (Oxford)* 2004, **43**(3):306-310.
345. Granado M, Priego T, Martin AI, Villanua MA, Lopez-Calderon A: **Ghrelin receptor agonist GHRP-2 prevents arthritis-induced increase in E3 ubiquitin-ligating enzymes MuRF1 and MAFbx gene expression in skeletal muscle.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005, **289**(6):E1007-1014.
346. Granado M, Priego T, Martin AI, Villanua MA, Lopez-Calderon A: **Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005, **288**(3):E486-492.
347. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC *et al*: **A new perspective on concepts of asthma severity and control.** *Eur Respir J* 2008, **32**(3):545-554.
348. Mai XM, Chen Y, Krewski D: **Does leptin play a role in obesity-asthma relationship?** *Pediatr Allergy Immunol* 2009, **20**(3):207-212.

349. Nair P, Radford K, Fanat A, Janssen LJ, Peters-Golden M, Cox PG: **The effects of leptin on airway smooth muscle responses.** *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008, **39**(4):475-481.
350. Shin JH, Kim JH, Lee WY, Shim JY: **The expression of adiponectin receptors and the effects of adiponectin and leptin on airway smooth muscle cells.** *Yonsei Med J* 2008, **49**(5):804-810.
351. Asai K, Kanazawa H, Otani K, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J: **Imbalance between vascular endothelial growth factor and endostatin levels in induced sputum from asthmatic subjects.** *J Allergy Clin Immunol* 2002, **110**(4):571-575.
352. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J: **Involvement of vascular endothelial growth factor in exercise induced bronchoconstriction in asthmatic patients.** *Thorax* 2002, **57**(10):885-888.
353. Wardlaw AJ, Brightling CE, Green R, Woltmann G, Bradding P, Pavord ID: **New insights into the relationship between airway inflammation and asthma.** *Clin Sci (Lond)* 2002, **103**(2):201-211.
354. Taildeman J, Perez-Novoa CA, Rottiers I, Ferdinande L, Waeytens A, De Colvenaer V, Bachert C, Demetter P, Waelput W, Braet K *et al*: **Human mast cells express leptin and leptin receptors.** *Histochem Cell Biol* 2009, **131**(6):703-711.
355. Chung KF, Barnes PJ: **Cytokines in asthma.** *Thorax* 1999, **54**(9):825-857.
356. Ford ES: **Asthma, body mass index, and C-reactive protein among US adults.** *J Asthma* 2003, **40**(7):733-739.
357. Fantuzzi G: **Adipose tissue, adipokines, and inflammation.** *J Allergy Clin Immunol* 2005, **115**(5):911-919; quiz 920.
358. Wong CK, Cheung PF, Lam CW: **Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: implications for immunopathophysiology of allergic inflammation.** *Eur J Immunol* 2007, **37**(8):2337-2348.
359. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N: **Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma : evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8.** *Chest* 2001, **119**(5):1329-1336.
360. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, Maeda K, Nagaretani H, Kishida K, Maeda N *et al*: **Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages.** *Circulation* 2004, **109**(17):2046-2049.
361. Donnelly RP, Dickensheets H, Finbloom DS: **The interleukin-10 signal transduction pathway and regulation of gene expression in mononuclear phagocytes.** *J Interferon Cytokine Res* 1999, **19**(6):563-573.
362. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A: **IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages.** *J Immunol* 1991, **147**(11):3815-3822.
363. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A: **Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor.** *Annu Rev Immunol* 2001, **19**:683-765.
364. Schottelius AJ, Mayo MW, Sartor RB, Baldwin AS, Jr.: **Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kappaB kinase activity and nuclear factor kappaB DNA binding.** *J Biol Chem* 1999, **274**(45):31868-31874.
365. Hersoug LG, Linneberg A: **The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance?** *Allergy* 2007, **62**(10):1205-1213.
366. Komakula S, Khatri S, Mermis J, Savill S, Haque S, Rojas M, Brown L, Teague GW, Holguin F: **Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics.** *Respir Res* 2007, **8**:32.
367. Kazani S, Israel E: **Exhaled breath condensates in asthma: diagnostic and therapeutic implications.** *J Breath Res*, **4**(4):047001.

368. Wu R, Dong W, Zhou M, Zhang F, Marini CP, Ravikumar TS, Wang P: **Ghrelin attenuates sepsis-induced acute lung injury and mortality in rats.** *Am J Respir Crit Care Med* 2007, **176**(8):805-813.
369. 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**(1):103-109.
370. Fantuzzi G: **Adiponectin and inflammation: consensus and controversy.** *J Allergy Clin Immunol* 2008, **121**(2):326-330.
371. Mancuso P, Canetti C, Gottschalk A, Tithof PK, Peters-Golden M: **Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2gamma) protein expression.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004, **287**(3):L497-502.
372. Chen Y, Dales R, Jiang Y: **The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults.** *Chest* 2006, **130**(3):890-895.
373. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH: **Cluster analysis and clinical asthma phenotypes.** *Am J Respir Crit Care Med* 2008, **178**(3):218-224.