

Ο ρόλος της Λεπτίνης, της Αδιπονεκτίνης και της Γρελίνης στο Άσθμα – στη σταθερή νόσο και στην παρόξυνση



ΑΓΟΡΗ ΤΣΑΡΟΥΧΑ, ΖΩΗ ΔΑΝΙΗΛ, ΦΩΤΕΙΝΗ ΜΑΛΛΗ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ, ΚΩΝ/ΝΟΣ ΚΩΣΤΙΚΑΣ, ΜΑΡΚΟΣ ΜΗΝΑΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ
ΜΠΑΡΓΙΩΤΑ, ΚΩΝ/ΝΟΣ ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

20^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ 2011

Εισαγωγή



REVIEW

Obesity and Asthma

J Delgado,¹ P Barranco,² S Quirce²

Asthma and obesity have a considerable impact on public health and their prevalence has increased in recent years. Numerous studies have linked these disorders. Most prospective studies show that obesity is a risk factor for asthma and have found a positive correlation between baseline body mass index and the subsequent development of asthma. Furthermore, several studies suggest that whereas weight gain increases the risk of asthma, weight loss improves the course of the illness. (*J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(6): 420-425)

“Η παχυσαρκία δυσχεραίνει τον έλεγχο του άσθματος”

(David M. Mosen et al, *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:507-11)

Sex Specificity of Asthma Associated With Objectively Measured Body Mass Index and Waist Circumference*

The Humboldt Study

Yue Chen, PhD; Donna Rennie, PhD; Yvon Cormier, MD; and James Dosman, MD

Conclusions: Our study demonstrated that the increased risk of asthma associated with obesity was only significant in women but not in men even when BMI was objectively measured, and this association was robust to the anthropometric measures. (*CHEST* 2005; 128:3048–3054)

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ
ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

επίπτωση - βαρύτητα

ΑΣΘΜΑ



ορμόνες



ανοσοτροποποίηση



αύξηση ευαισθησίας σε Ag



λιπώδη κύτταρα - ↑ επίπεδα στην παχυσαρκία – προφλεγμονώδη δράση

ΛΕΠΤΙΝΗ

↑ συγκεντρώσεις λεπτίνης σε ασθματικά παιδιά

(Guler et al, J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 254-259)

↑ AHR σε ευαισθητοποιημένα πειραματόζωα

(Shore et al, J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 103-109)

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ
ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

επίπτωση - βαρύτητα

ΑΣΘΜΑ



ορμόνες → ανοσοτροποποίηση → μείωση ουδού ευασθητοποίησης σε Ag



λιπώδη κύτταρα - ↓ επίπεδα στην παχυσαρκία – αντιφλεγμονώδη δράση
ανταγωνιστική απέναντι στη λεπτίνη (ενεργειακό ισοζύγιο)

ΛΕΙΠΤΙΝΗ

ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

...αρνητική συσχέτιση με το άσθμα στις γυναίκες

(Sood et al, Thorax 2008; 63(10): 877-882)

...καταστέλλει τη AHR και τον πολ/σμο των λείων μυικών ινών των αεραγωγών σε πειραματόζωα

(Shore et al, J Allergy Clin Immunol 2006; 118(2): 389-395)

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ
ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

επίπτωση - βαρύτητα

ΑΣΘΜΑ



ορμόνες → ανοσοτροποποίηση → μείωση ουδού ευαθητοποίησης σε Ag



ΛΕΠΤΙΝΗ

ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

νευροενδοκρινή κύτταρα του στομάχου – πλειοτρόπος δράση– ανοσοτροποποίηση

αρνητική συσχέτιση με την ολική IgE σε παιδιά με άσθμα

(Matsuda et al, *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(3): 705-706)

ΓΡΕΛΙΝΗ

Υλικό - Μέθοδος



A σκέλος της μελέτης

➤ 32 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ασθενείς με άσθμα – 22 υγιείς μάρτυρες

Κριτήρια αποκλεισμού:

- πρόσφατη λοίμωξη αναπνευστικού
- πρόσφατη παρόξυνση άσθματος
- άλλο αναπνευστικό νόσημα
- συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών
- χρήση ΜΣΑΦ ή αντιισταμινικών
- συνυπάρχοντα νοσήματα
(ΣΔ, διαταραχές πρόσληψης τροφής)

B σκέλος της μελέτης

➤ 37 γυναίκες με παρόξυνση άσθματος

λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, γρελίνη ορού
στην παρόξυνση και μετά από 8 εβδομάδες

Κριτήρια αποκλεισμού:

- πνευμονία
- διαταραχές επιπέδου συνείδησης
- εφαρμογή μηχανικού αερισμού
- συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών

Αποτελέσματα

άσθμα vs ομάδα ελέγχου



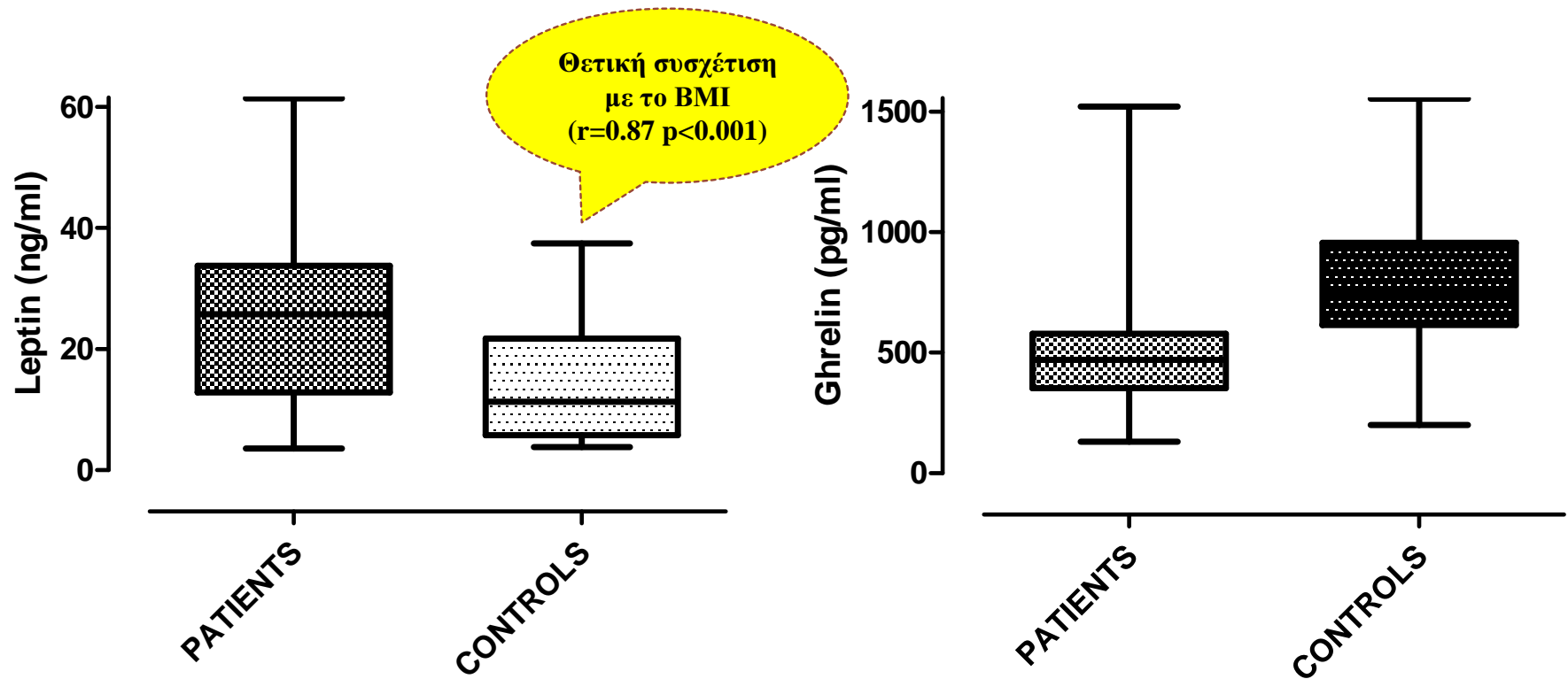
Πίνακας 1

	Asthma (n=32)	Controls (n=22)	p-value
Age (years)	57.5±8.9	57.6±10.8	0.987
BMI (kg/m ²)	34.2±6.0	31.2±6.0	0.076
Atopic status	16 (50%)	4 (18.2%)	0.023
FEV ₁ (%pred)	90.2±15.2	99.9±11.2	0.014
FVC (%pred)	100.3±13.6	103.4±12.2	0.393
FEV ₁ /FVC (%)	76.6±8.4	82.0 (80.0-86.0)	0.002
FEF ₂₅₋₇₅ (%pred)	60.3±23.9	83.7±14.6	0.0002
EBC-pH	6.9 (6.3-7.3)	7.3±0.1	0.007
FeNO (ppb)	11.0 (8.0-15.0)	6.5 (5.0-10.0)	0.001
IgE _(total) (U/ml)	40.0 (26.2-72.8)	31.0 (17.2-44.2)	0.063
Leptin (ng/ml)	24.8±14.8	11.2 (5.7-21.7)	0.004
Adiponectin (ng/ml)	12.1 (6.1-17.3)	8.4 (6.0-14.9)	0.215
L/A ratio	2.0 (0.7-4.9)	1.6 (0.6-2.9)	0.184
Ghrelin (pg/ml)	470.1 (353.0-578.6)	739.0 (614.6-955.5)	<0.0001

Values are reported as mean ± SD or median (interquartile ranges) for normally distributed and skewed data, respectively

BMI: Body Mass Index, FEV₁: Forced Expiratory Volume in the 1st second, FVC: Forced Vital Capacity, FEF₂₅₋₇₅: Forced mid-Expiratory Flow, EBC: Exhaled Breath Condensate, FeNO: Fraction of exhaled Nitric Oxide, ppb: parts per billion, IgE: Immunoglobulin E, L/A ratio: Leptin to Adiponectin ratio

Εικόνα 1



Πίνακας 2

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients				
	B	SE	Beta	t Statistics	p value	95% CI	
Constant	-19.770	10.794		-1.832	0.073	-41.462	1.922
current asthma	57.148	10.692	1.997	5.345	0.000	35.661	78.634
BMI	0.014	0.003	1.568	4.200	0.000	0.007	0.021

Dependent variable: **Leptin** ($R^2=0,593$); Regression df, 2; $F=23,816$; $P=0,000$

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients				
	B	SE	Beta	t Statistics	p value	95% CI	
Constant	-2.861	7.570		-0.378	0.707	-18.074	12.352
current asthma	27.192	8.274	1.629	3.286	0.002	10.564	43.820
BMI	0.006	0.002	1.198	2.510	0.015	0.001	0.011

Dependent variable: **Adiponectin** ($R^2=0,448$); Regression df, 2; $F=13,267$; $P=0,000$

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients				
	B	SE	Beta	t Statistics	p value	95% CI	
Constant	9658.391	2493.131		3.874	0.000	4650.790	14665.992
current asthma	-9078.458	2496.529	-1.496	-3.636	0.001	-14092.884	-4064.031
BMI	-1.610	0.781	-0.848	-2.062	0.044	-3.179	-0.042

Dependent variable: **Ghrelin** ($R^2=0,496$); Regression df, 2; $F=24,615$; $P=0,000$

Αποτελέσματα

σοβαρό άσθμα vs ήπιο έως μέτριο



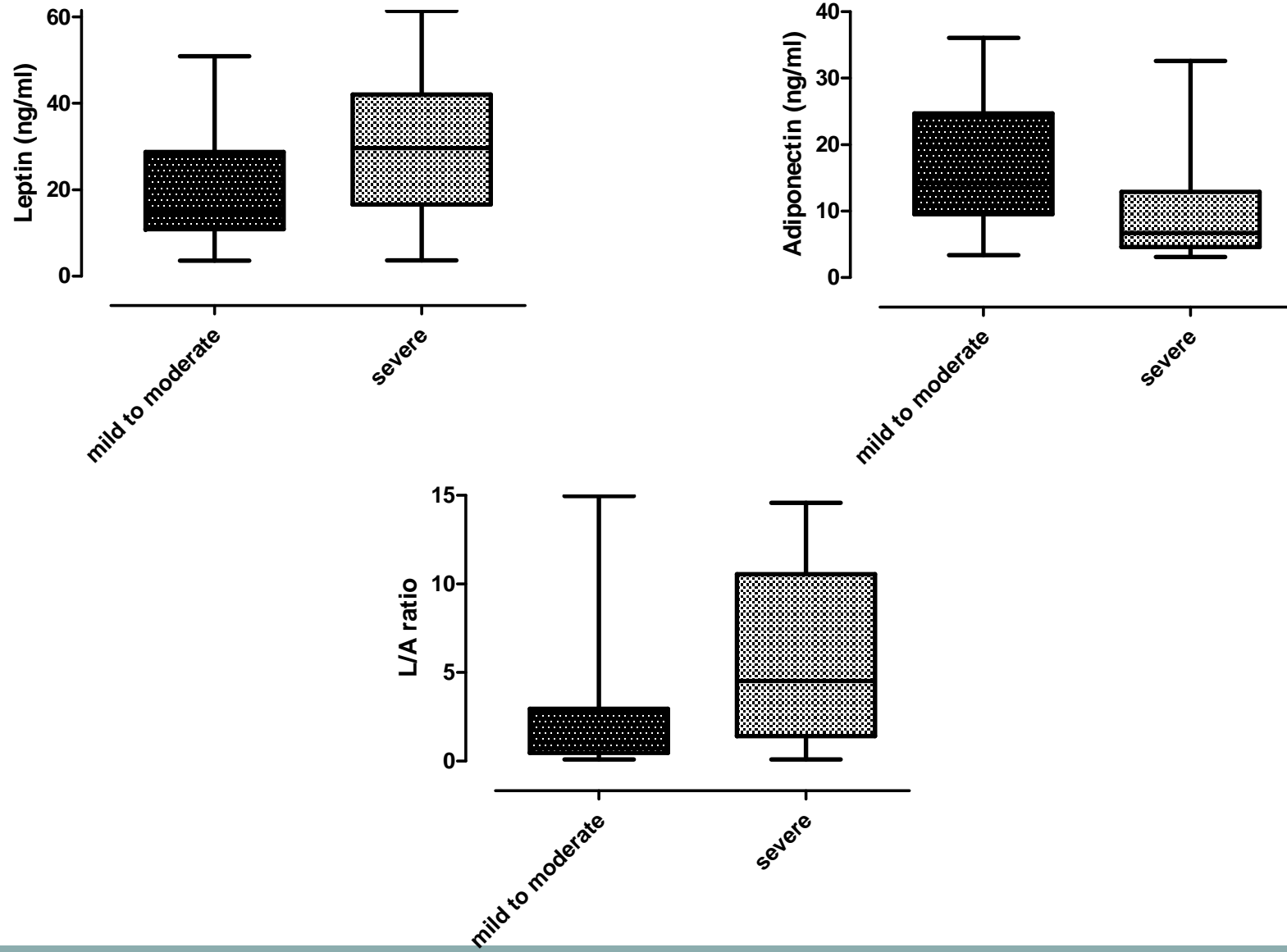
Πίνακας 3

	Mild to Moderate asthma (n=17)	Severe Refractory asthma (n=15)	p-value
Age (years)	59,5±7,8	55,3±9,9	0,186
BMI (kg/m ²)	32,2±14,8	36,4±5,3	0,046
FM (kg)	33,1±14,8	44,6±14,1	0,059
FMI (kg/m ²)	13,6±6,1	17,4±5,3	0,106
FFM (kg)	43,0 (40,0-48,4)	47,9±4,8	0,150
FFMI (kg/m ²)	17,2 (16,5-19,8)	18,2 (17,4-20,4)	0,317
Atopic status	7 (41,2%)	8 (53,3%)	
EBC-pH	7,3 (6,4-7,4)	6,7 (6,1-7,1)	0,031
FeNO (ppb)	15,0 (7,5-16,5)	9,0 (8,0-11,0)	0,150
IgE _(total) (U/ml)	43,1 (29,0-75,3)	32,1 (25,7-77,0)	0,450
Leptin (ng/ml)	19,2±12,1	31,1±15,5	0,021
Adiponectin (ng/ml)	16,6±9,3	6,7 (4,6-12,9)	0,017
L/A ratio	1,1 (0,5-3,0)	4,5 (1,4-10,6)	0,017
Ghrelin (pg/ml)	534,7±172,9	408,0 (307,0-585,5)	0,162

Values are reported as mean ± SD or median (interquartile ranges) for normally distributed and skewed data, respectively

BMI: Body Mass Index, FM: Fat Mass, FMI: Fat Mass Index, FFM: Fat Free Mass, FFMI: Fat Free Mass Index, FEV₁: Forced Expiratory Volume in the 1st second, FVC: Forced Vital Capacity, FEF₂₅₋₇₅: Forced mid-Expiratory Flow, EBC: Exhaled Breath Condensate, FeNO: Fraction of exhaled Nitric Oxide, ppb: parts per billion, IgE: Immunoglobulin E, L/A ratio: Leptin to Adiponectin ratio

Εικόνα 2



Πίνακας 3

	Mild to Moderate asthma (n=17)	Severe Refractory asthma (n=15)	p-value
Age (years)	59,5±7,8	55,3±9,9	0,186
BMI (kg/m ²)	32,2±14,8	36,4±5,3	0,046
FM (kg)	33,1±14,8	44,6±14,1	0,059
FMI (kg/m ²)	13,6±6,1	17,4±5,3	0,106
FFM (kg)	43,0 (40,0-48,4)	47,9±4,8	0,150
FFMI (kg/m ²)	17,2 (16,5-19,8)	18,2 (17,4-20,4)	0,317
Atopic status	7 (41,2%)	8 (53,3%)	
FEV ₁ (%pred)	90,6±10,2	89,7±19,8	0,864
FVC (%pred)	98,9±11,9	101,9±15,6	0,540
FEV ₁ /FVC (%)	78,3±6,3	74,6±10,1	0,222
FEF ₂₅₋₇₅ (%pred)	60,6±19,7	59,8±28,6	0,919
EBC-pH	7,3 (6,4-7,4)	6,7 (6,1-7,1)	0,031
FeNO (ppb)	15,0 (7,5-16,5)	9,0 (8,0-11,0)	0,150
IgE _(total) (U/ml)	43,1 (29,0-75,3)	32,1 (25,7-77,0)	0,450
Leptin (ng/ml)	19,2±12,1	31,1±15,5	0,021
Adiponectin (ng/ml)	16,6±9,3	6,7 (4,6-12,9)	0,017
L/A ratio	1,1 (0,5-3,0)	4,5 (1,4-10,6)	0,017
Ghrelin (pg/ml)	534,7±172,9	408,0 (307,0-585,5)	0,162

Values are reported as mean ± SD or median (interquartile ranges) for normally distributed and skewed data, respectively

BMI: Body Mass Index, FM: Fat Mass, FMI: Fat Mass Index, FFM: Fat Free Mass, FFMI: Fat Free Mass Index, FEV₁: Forced Expiratory Volume in the 1st second, FVC: Forced Vital Capacity, FEF₂₅₋₇₅: Forced mid-Expiratory Flow, EBC: Exhaled Breath Condensate, FeNO: Fraction of exhaled Nitric Oxide, ppb: parts per billion, IgE: Immunoglobulin E, L/A ratio: Leptin to Adiponectin ratio

Πίνακας 4

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients				
	B	SE	Beta	t Statistics	p value	95% CI	
Constant	5.378	8.873		0.606	0.550	-12.896	23.652
asthma severity	13.031	5.809	0.409	2.243	0.034	1.068	24.995

Dependent variable: **Leptin** ($R^2=0,168$); Regression df, 1; $F=5,033$; $P=0,034$

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients				
	B	SE	Beta	t Statistics	p value	95% CI	
Constant	-1.536	2.682		-0.573	0.572	-7.061	3.988
asthma severity	3.782	1.756	0.396	2.154	0.041	0.166	7.399

Dependent variable: **L/A ratio** ($R^2=0,157$); Regression df, 1; $F=4,639$; $P=0,041$

Πίνακας 5

	p value	OR	95% CI
Leptin	0.047	1.060	1.001-1.123
L/A ratio	0.066	1.213	0.987-1.490

ΥΨΗΛΟΤΕΡΕΣ συγκεντρώσεις λεπτίνης αντανακλούν **ΣΟΒΑΡΟΤΕΡΟ** άσθμα ανεξάρτητα από BMI, FM, FFM, ICS

Αποτελέσματα



Πίνακας 6

ήπιο έως μέτριο άσθμα

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t Statistics	p value	95% CI	
	B	SE				Beta	
Constant	0.834	0.027		30.540	0.000	0.775	0.893
Leptin	-0.003	0.001	-0.529	-2.246	0.043	-0.005	0.000

Dependent variable: **FEV₁/FVC** (R²=0,280); Regression df, 1; F=5,045; P=0,043

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t Statistics	p value	95% CI	
	B	SE				Beta	
Constant	0.752	0.084		8.970	0.000	0.571	0.933
Leptin	-0.009	0.004	-0.531	-2.259	0.042	-0.017	0.000

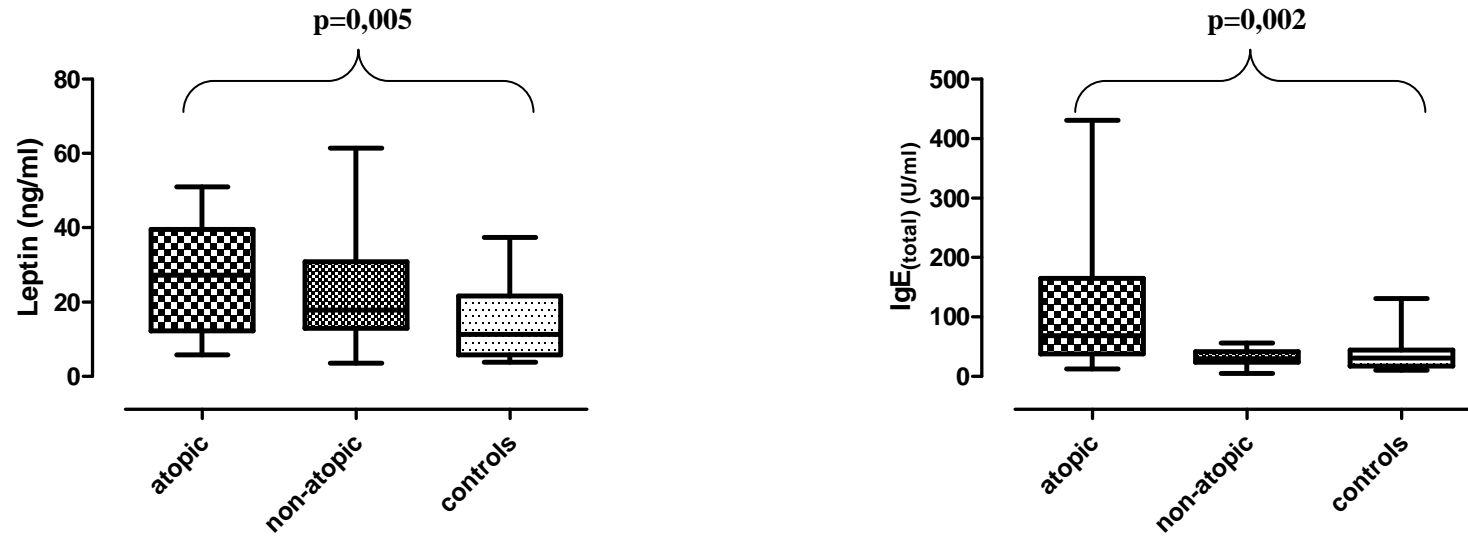
Dependent variable: **FEF₂₅₋₇₅** (R²=0,282); Regression df, 1; F=5,102; P=0,042

GHRELIN – EBCpH: θετική συσχέτιση στο σοβαρό άσθμα

Αποτελέσματα

άσθμα και ατοπία

Εικόνα 3



Πίνακας 7

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients				
	B	SE	Beta	t Statistics	p value	95% CI	
Constant	3.618	45.757		0.079	0.938	-91.829	99.065
Leptin	4.811	1.421	0.603	3.385	0.003	1.846	7.776

Dependent variable: **IgE_(total)** ($R^2=0,364$); Regression df, 1; F=11,435; P=0,003

Αποτελέσματα

παρόξυνση άσθματος



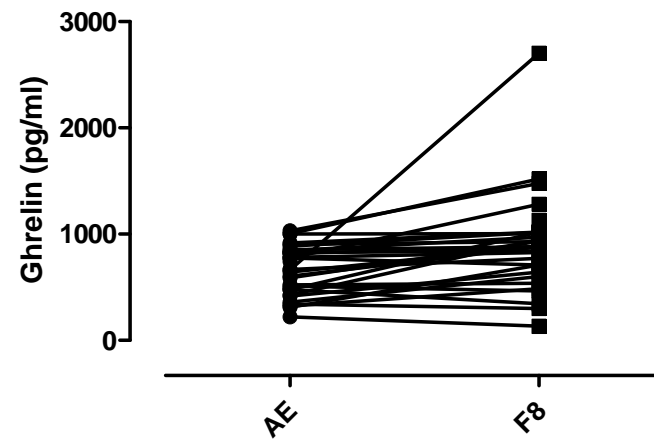
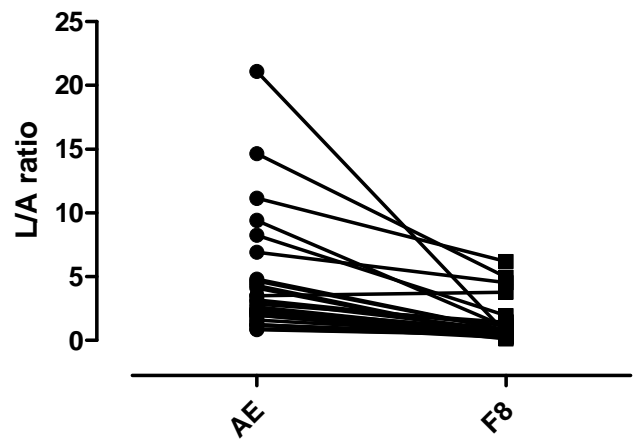
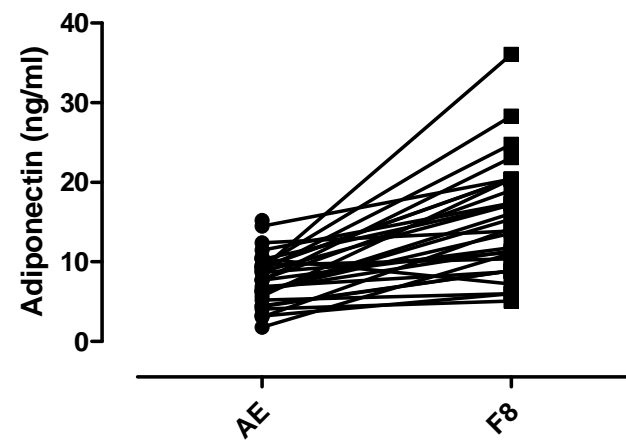
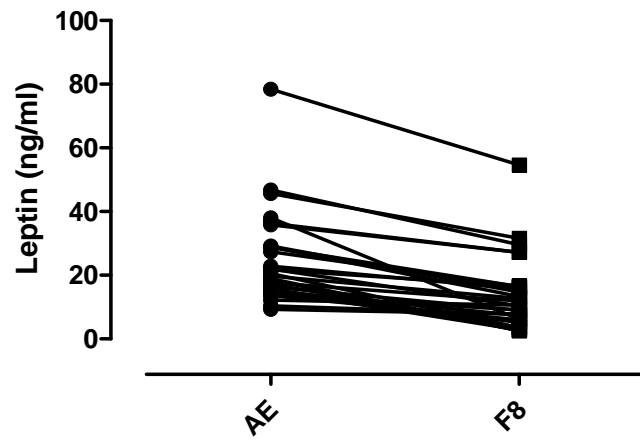
Πίνακας 8

N=37	Acute Exacerbation	Follow up (8 weeks later)	p-value
Age (years)	51.24±14.50		-
BMI (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
Leptin (ng/ml)	19.8 (15.2-29.1)	9.8 (6.1-16.2)	<0.0001
Adiponectin (ng/ml)	7.9±3.2	15.0±7.0	<0.0001
L/A ratio	2.6 (1.9-4.6)	0.6 (0.4-1.1)	<0.0001
Ghrelin (pg/ml)	662.6±227.5	884.0 (660.4-1018)	0.0003

Values are reported as mean ± SD or median (interquartile ranges) for normally distributed and skewed data, respectively

BMI: Body Mass Index, 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, L/A ratio: Leptin to Adiponectin ratio, PaO₂: arterial oxygen tension, PaCO₂: arterial carbon dioxide tension

Εικόνα 4



AE: acute exacerbation, F8: follow up 8 weeks after AE

Συμπεράσματα

Σταθερή νόσος

- Υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης και χαμηλές συγκεντρώσεις γρελίνης σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με άσθμα, ανεξάρτητα από το BMI
- Υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης και χαμηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης στις ασθενείς με σοβαρό άσθμα, ανεξάρτητα από το BMI
- Αρνητική συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και καμπύλης ροής όγκου στο ήπιο έως μέτριο άσθμα
- Θετική συσχέτιση μεταξύ γρελίνης και EBC-pH στο σοβαρό άσθμα
- Υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης στις ατοπικές ασθματικές ασθενείς
- Θετική συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και ολικής IgE στο ατοπικό άσθμα

Παρόξυνση άσθματος

- Αύξηση της συγκέντρωσης λεπτίνης
- Μείωση της συγκέντρωσης αδιπονεκτίνης
- Αύξηση του λόγου L/A
- Μείωση της συγκέντρωσης γρελίνης



Ευχαριστώ