

STABİL ASTIMLI HASTALARDA SERUM LEPTİN SEVİYELERİ VE LEPTİN İLE ASTIM ŞİDDETİ VE OBEZİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Gamze KIRKIL*, Figen DEVECİ*, M.Hamdi MUZ*, Fulya İLHAN**, Yasemin ÇAKIR**

*Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları AD, ELAZIĞ

** Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi İmmünoloji AD, ELAZIĞ

ÖZET

Obezlerde astım insidansı artmaktadır. Leptinin obezite ile ilişkili astımın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda astımlı olgularda serum leptin seviyeleri ile astım şiddeti ve obezite arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. 30 stabil astımlı ve 10 sağlıklı olguda vücut kitle indeksi (VKİ), serum leptin, TNF- α , IL-6, IL-12 konsantrasyonları, FEV1, FEV1/FVC ve PEF değerleri ölçüldü. Astımlı olgular ile kontrol grubu arasında VKİ açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). TNF- α , IL-6, IL-12 ve leptin seviyeleri astımlı olgularda kontrol grubuna göre yüksekti (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.009$, $p=0.001$). TNF- α , IL-12 ve leptin seviyeleri orta persistan (OP) (sırasıyla, $p=0.005$, $p=0.053$, $p=0.004$) ve ağır persistan (AP) olgularda kontrol grubuna göre yüksek idi (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). IL-6 seviyeleri HP, OP ve AP astımlı olgularda kontrol grubuna göre yüksekti (sırasıyla $p=0.023$, $p=0.001$, $p=0.008$). TNF- α , IL-12 ve leptin seviyeleri AP astımlı olgularda HP olgulara göre yüksekti (sırasıyla, $p=0.003$, $p=0.006$, $p=0.034$). VKİ OP ve AP astımlı olgularda HP olgulara göre (OP için $p=0.022$, AP için $p=0.001$) ve AP astımlı olgularda kontrol grubuna göre yüksekti ($p=0.006$). Astımlı olgularda leptin seviyeleri ile VKİ, TNF- α ve IL-12 seviyeleri arasında pozitif (sırasıyla $R=0.353$, $p=0.025$, $R=0.610$, $p=0.001$, $R=0.492$, $p=0.001$), VKİ ile FEV1, FEV1/FVC ve PEF arasında negatif korelasyon olduğu (sırasıyla $R= -0.654$, $p=0.000$, $R= -0.522$, $p<0.003$, $R= -0.668$, $p=0.000$), leptin seviyeleri ile solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri arasında korelasyon olmadığı izlendi. Çalışmamızın sonuçları; astım şiddeti ile obezite arasında bir ilişki olduğunu ve leptinin astım patogenezinde özellikle inflamasyonu artırarak önemli role sahip olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: astım, leptin, sitokin, obezite

SUMMARY

Serum Leptin Levels in Stable Asthmatic Patients and Relation Between Leptin and Severity of Asthma, and Obesity

The incidence of asthma is increasing among obese people. It is thought that leptin may play a role in pathogenesis of obesity related asthma. We aimed to investigate the relation between serum leptin levels and obesity, and severity of asthma. Body mass index (BMI), serum leptin, TNF- α , IL-6 levels, and FEV1, FEV1/FVC and PEF values of 30 stable asthmatic patients and 10 healthy controls were evaluated. There was no difference in BMI between asthmatic and control cases ($p>0.05$). Serum TNF- α , IL-6, IL-12, leptin levels of asthmatic cases were higher than control cases ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.009$, $p=0.001$ respectively). TNF- α , IL-12, leptin levels of moderate persistent (MoP) ($p=0.005$, $p=0.053$, $p=0.004$ respectively) and severe persistent (SP) ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ respectively) asthmatic cases were higher than controls. IL-6 levels of mild persistent (MP), MoP, SP asthmatic cases were higher than controls ($p=0.023$, $p=0.001$, $p=0.008$ respectively). TNF- α , IL-12 and leptin levels were high in SP asthmatics

compared with MP asthmatics ($p=0.003$, $p=0.006$, $p=0.034$ respectively). BMI of MoP and SP asthmatics were higher than MP asthmatics (for MoP $p=0.022$, for SP $p=0.001$), BMI of SP asthmatics were high when compared with controls ($p=0.006$). In asthmatics a positive correlation between leptin levels and BMI, TNF-, IL-12 ($R=0.353$, $p=0.025$, $R=0.610$, $p=0.001$, $R=0.492$, $p=0.001$ respectively), and a negative correlation between BMI and FEV1, FEV1/FVC, PEF values ($R=0.654$, $p=0.000$, $R=-0.522$, $p<0.003$, $R=-0.668$, $p=0.000$, respectively) was found. Any correlation was not found between leptin levels and FEV1, FEV1/FVC, PEF values. Results of our study suggests that a relation can be present between asthma and obesity, and leptin can take part in asthma pathogenesis especially by increasing inflammation.

Key words: asthma, cytokine, leptin, obesity

GİRİŞ

Sıklığı giderek artan astım ve obezite ile ilgili epidemiyolojik veriler obez erişkin ve çocuklarda astım insidansının arttığını göstermektedir⁽¹⁾. Obezite özellikle şiddetli astımı olan olgularda önemlidir, çünkü astım tanısı ile acil servise başvuran olguların %75'inin obez olduğu bildirilmiştir⁽²⁾. Ayrıca morbid obezitesi olan astımlı olguların kilo vermekle semptomlarının ve astım şiddetinin azaldığı bilinmektedir⁽³⁾. Obezite astımda olduğu kadar havayolu hiperreaktivitesinin oluşmasında da rol oynar⁽⁴⁾. Obezite ile ilişkili astımın patogeneğinde, adipoz dokudan salınan leptinin rolü olabileceği düşünülmektedir⁽⁵⁾. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan leptin⁽⁶⁾, hipotalamustaki spesifik reseptörler üzerinden etki ederek iştahı ve enerji harcanmasını azaltır^(7,8). Serum leptin seviyeleri ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında pozitif korelasyon olduğu ve leptinin vücut yağ kitlesini yansıttığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Leptinin aynı zamanda alerjik hava yolu inflamasyonunun oluşmasında bazı etkileri olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁰⁾. Örneğin leptin tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin yağ dokusundan salınımını artırır^(11,12). Hava yolu inflamasyonu ile karakterize olan astım ile obezite arasında pozitif ilişki olduğu bilinmesine rağmen leptinin astımdaki rolü hakkında az sayıda bilgi mevcuttur⁽¹³⁾.

Bu çalışmada stabil astımlı olgularda serum leptin seviyelerinin belirlenmesi, leptin seviyeleri ile astım şiddeti ve obezite arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran 10'u HP, 10'u OP ve

10'u AP olarak sınıflandırılan 30 stabil astımlı olgu çalışmaya alındı. Olguların astım tanısı ve sınıflandırılması "Global Initiative for Asthma" tanısı ve tedavi rehberine göre yapıldı⁽¹⁴⁾. Son 6 ay içinde sistemik kortikosteroid kullananlar çalışmaya alınmadı. Herhangi bir rekürren veya kronik inflamatuvar hastalık ve wheezing öyküsü olmayan, son 2 hafta içinde herhangi bir enfeksiyon geçirmeyen, atopi öyküsü olmayan, aynı yaş grubundaki 10 sağlıklı olgu ise kontrol grubu olarak alındı.

Tüm olguların VKİ hesaplandı. VKİ, kilogram cinsinden ağırlığın, boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile elde edildi.

Olguların serum örnekleri bir gece açlıktan sonra 06-09.00 saatleri arasında alındı. Santrifüj ile serumları ayrılarak ölçüme kadar -70°C'de saklandı.

Serum leptin konsantrasyonları ve TNF- α , IL-6, IL-12 konsantrasyonları ELISA (Bio source. USA) yöntemi ile ölçüldü.

Tüm olgulara kliniğimiz spirometri laboratuvarında Superspiro (Micromedical Limited, Rochester, England) cihazı ile solunum fonksiyon testleri yapılarak FEV1 (%P), FEV1/ FVC (%P) ve PEF (%P) değerleri ölçüldü. Ölçüm, oda ısısında, burun kısıpça kapatılarak, istirahatte en az üç kez yapıldı ve en iyi sonuçlar değerlendirmeye alındı.

İstatistiksel analiz

Verileri değerlendirmede SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon şeklinde sunuldu. $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplardan elde edilen veriler arasında fark olup olmadığını değerlendirmek için Mann-Whitney U testi uygulandı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı.

BULGULAR

Tüm astımlı olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). TNF- α , IL-6, IL-12 ve serum leptin seviyelerinin astımlı olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.009$, $p=0.001$). Astımlı olgular hastalığın şiddetine göre sınıflandırıldığında; TNF- α , IL-12 ve leptin seviyelerinin HP olgularda kontrol grubu ile benzer olduğu ($p>0.05$), OP ve AP olgularda ise bu değerlerin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (sırasıyla TNF- α için $p=0.005$, $p=0.001$, IL-12 için $p=0.053$, $p=0.001$, leptin için $p=0.004$, $p=0.001$). IL-6 seviyeleri ise HP, OP ve AP astımlı olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.023$, $p=0.001$, $p=0.008$). Ayrıca TNF- α , IL-12 ve leptin seviyelerinin AP astımlı olgularda HP olgulara göre istatistiksel olarak yüksek olduğu gözlemlendi (TNF- α için $p=0.003$, IL-12 için $p=0.006$, leptin için $p=0.034$). VKİ açısından değerlendirildiğinde HP olguların OP ve AP olgulara göre daha düşük VKİ değerine sahip olduğu (sırasıyla $p=0.022$, $p=0.001$), sadece AP astımlı olguların VKİ'nin kontrol grubuna göre yüksek olduğu görüldü ($p=0.006$). Astımlı olguların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, VKİ, serum leptin, sitokin seviyeleri ve SFT parametreleri tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Astımlı olguların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, VKİ, serum leptin, sitokin seviyeleri ve SFT parametreleri

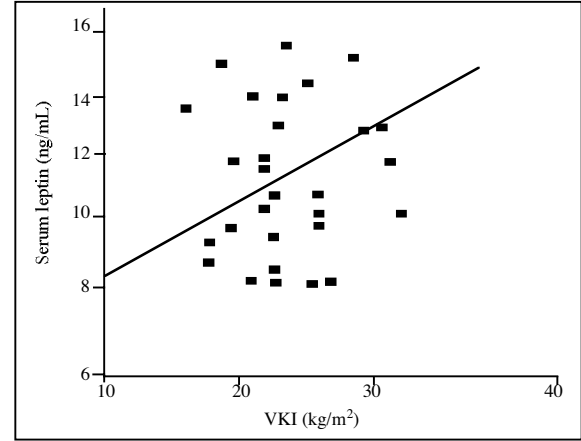
	Hafif persistan n=10	Orta persistan n=10	Ağır persistan n=10	Kontrol n=10
Yaş	43.96±11.58	44.30±13.04	43.40±9.89	39.30±7.93
Cinsiyet (K/E)	8/2	7/3	7/3	6/4
VKİ (kg/m ²)	22.40±3.13	26.00±3.19	29.70±3.65	24.40±3.40
TNF- α (pg/mL)	7.76±1.11	8.44±0.88	9.46±0.98	7.05±0.88
IL-6 (pg/mL)	7.63±1.07	8.47±0.76	8.52±1.60	6.31±1.09
IL-12 (pg/mL)	6.32±1.46	7.21±1.55	8.30±1.13	5.95±0.98
Leptin (ng/mL)	10.60±3.05	10.83±1.91	13.29±2.43	8.65±1.08
FEV ₁ (%P)	85.90±4.62	72.40±4.69	55.70±4.32	83.70±5.98
FEV ₁ /FVC (%P)	95.60±4.37	83.90±9.45	73.60±8.31	92.20±9.43
PEF (%P)	86.70±5.18	70.70±5.65	54.90±4.40	84.40±4.35

Astımlı olguların serum leptin seviyeleri ile VKİ, TNF- α ve IL-12 seviyeleri arasında pozitif (sırasıyla $R=0.353$, $p=0.025$, $R=0.610$, $p=0.001$, $R=0.492$, $p=0.001$), VKİ ile FEV₁, FEV₁/FVC ve PEF arasında negatif korelasyon (sırasıyla $R= -0.654$, $p=0.000$, $R= -0.522$, $p=0.003$, $R= -0.668$, $p=0.000$) olduğu, leptin seviyeleri ile FEV₁, FEV₁/FVC ve PEF değerleri arasında ise korelasyon olmadığı izlendi.

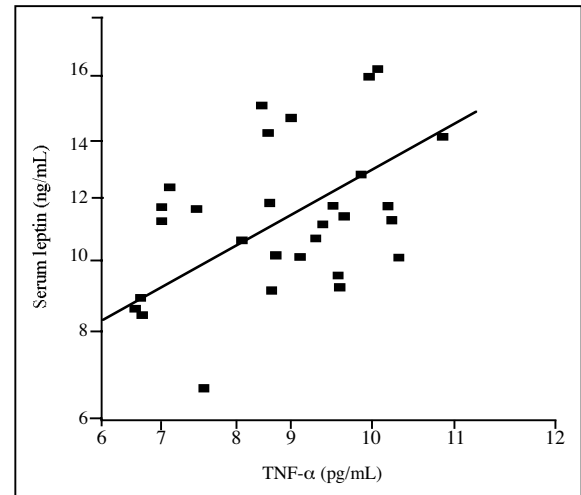
Serum leptin seviyeleri ile VKİ (A), TNF- α (B) ve IL-12 (C) seviyeleri arasındaki ilişki şekil-1'de, VKİ ile FEV₁ (A), FEV₁/FVC (B) ve PEF (C) arasındaki ilişki şekil-2'de sunulmuştur.

Şekil 1: Serum leptin seviyeleri ile VKİ (A), TNF- α (B) ve IL-12 (C) seviyeleri arasındaki ilişki (sırasıyla $R=0.353$, $p=0.025$, $R=0.610$, $p=0.001$, $R=0.492$, $p=0.001$)

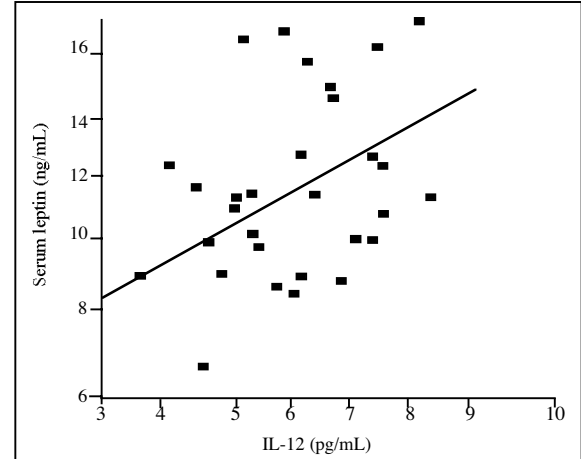
A)



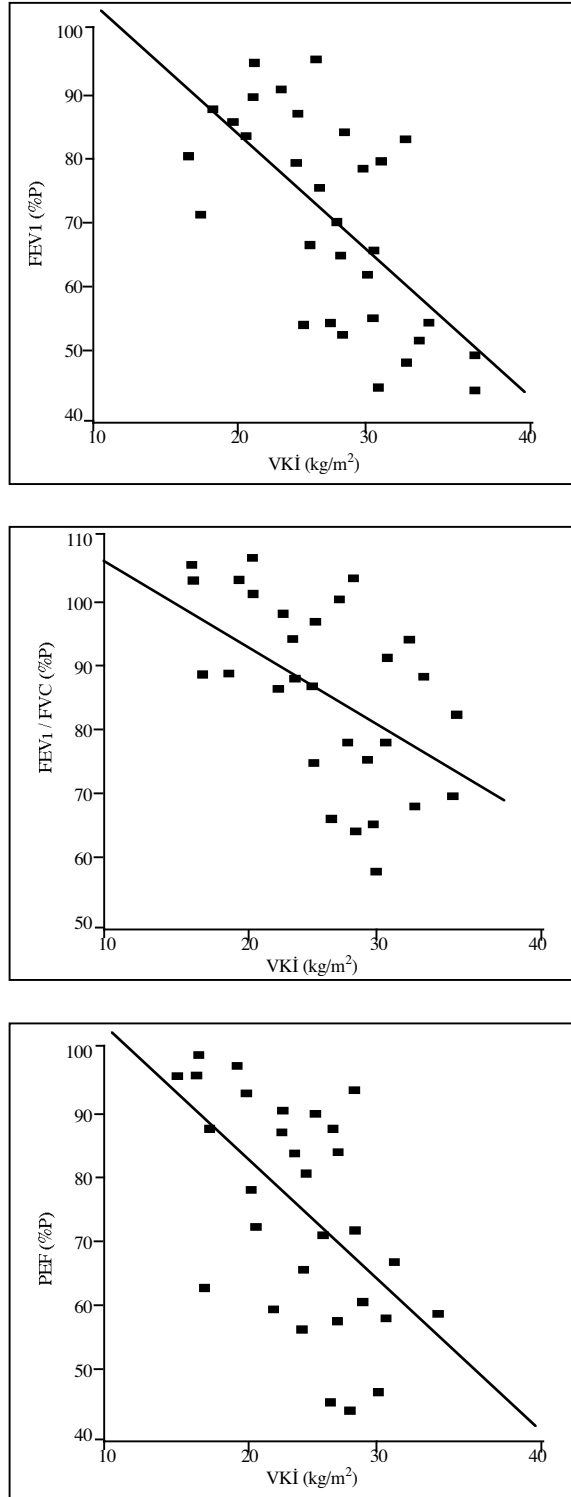
B)



C)



Şekil 2: VKİ ile FEV1 (A), FEV1/FVC (B) ve PEF (C) arasındaki ilişki (sırasıyla $R = -0,654, p = 0,000, R = -0,522, p = 0,003, R = -0,668, p = 0,000$)



TARTIŞMA

Serum leptin seviyeleri ile astım şiddeti ve obezite arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada leptin seviyeleri arttıkça VKİ'nin arttığını tespit ettik. Bu sonuç leptin seviyelerinin VKİ ile ilişkili

olduğunu bildiren diğer çalışmalar ile uyumludur^(15,16). Blum ve arkadaşlarının çalışmasında⁽¹⁷⁾ da astımlı ve sağlıklı çocuklarda serum leptin seviyeleri ölçülmüş ve VKİ ile leptin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Yine 138 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada serum leptin seviyesinin obezlerde normal kilolulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu, obez olup astımı mevcut olanlarda serum leptin seviyelerinin obez olup astımı olmayanlara göre 2 kat fazla olduğu belirtilmiştir⁽¹⁸⁾. Vücut ağırlığı arttıkça leptin üretimi artmaktadır⁽¹⁹⁾. Obez ve normal kilolu erişkinlerde yapılan çalışmada leptin seviyeleri ile obezite arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır. VKİ >27 kg/m² olan olgularda serum leptin seviyeleri 31.3 +/- 24.1 ng/mL iken normal kilolularda bu değer 7.5 +/- 9.3 ng/mL olarak belirtilmiştir ve obez olguların endojen leptin üretimine karşı duyarsız olduğu düşünülmüştür⁽⁹⁾.

Astımda TNF- α seviyelerinin arttığı ve allerjjen maruziyet devam ettikçe sentezin artmaya devam ettiği ve (10) TNF- α 'nın adhezyon moleküllerinin salınımını artırarak hava yolu duvarına inflamatuvar hücrelerin göçünü artırabileceği düşünülmektedir⁽²⁰⁾. IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir ve yağ dokusundan salgılanan IL-6 miktarının dolaşımdaki IL-6 seviyesinin %25'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir⁽²¹⁾. Astımda üretimi artan IL-6'nın hava yolu remodelinginde anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir⁽²²⁾. Ayrıca karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımını artırarak obezlerde inflamasyonun başlamasına da neden olur⁽²³⁾. IL-12'nin esas görevi TH2 diferansiyasyonunu antagonize etmek ve antiviral konak savunmasını başlatmaktır. Genetik olarak IL-12 cevap kapasitesinin azalmasının astımlı çocuklarda hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁽²⁴⁾. Leptinin primer etkisi yağ kitlesini düzenlemektir, aynı zamanda proinflamatuvar etkileri olduğu⁽²⁵⁾, yağ dokusundan TNF- α , IL-6, IL-12 salınımını artırdığı bilinmektedir⁽¹¹⁾.

Hayvan çalışmalarında proinflamatuvar sitokinler ile leptin arasındaki ilişki ispatlanmıştır. Aç bırakılan hamsterlara uygulanan sitokin tedavisinin (TNF- α ve IL-1) dolaşımdaki leptin konsantrasyonunu ve yağ dokusundaki leptin mRNA düzeyini artırdığı ve artan leptin seviyesinin de yiyecek alımını azalttığı gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Çalışmamızda serum leptin seviyelerinin sitokin seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Olgu sayısının az olması nedeni

ile astım, obezite ve leptin arasındaki ilişki net olarak tanımlanamamakla birlikte, sonuçlarımız astmatik inflamasyonda leptinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Obezlerde serum IL-6 ve TNF- α seviyelerinin arttığı bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Ancak çalışmamızda VKİ ile IL-6 ve TNF- α seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Benzer olarak, Mai ve arkadaşlarının astımlı obez çocuklarda yaptıkları çalışmada da IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile vücut ağırlığı arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir⁽¹⁸⁾.

Serum leptin seviyeleri ile FEV1 değerleri arasında ilişki olduğunu gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda farklı metodolojik sınırlamalar nedeniyle (örnek sayısının az olması, obezite ve diğer faktörlerin etkileri) yorum yapılması zor olmuştur^(28,29). Sin ve arkadaşlarının obez olmayan sağlıklı 2808 olguyu taradıkları çalışmalarında⁽³⁰⁾ serum leptin seviyeleri ile FEV1 değerleri arasında anlamlı derecede ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Yüksek leptin seviyeleri olan olguların FEV1 değerlerinin leptin seviyeleri normal olan olgulardan düşük olduğu belirtilmiştir. Akciğer fonksiyonları bozuldukça serum leptin seviyesinin arttığı ve leptinin akciğer fonksiyonu ile ilişkili olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalite patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu da leptinin güçlü bir proinflamatuvar olması sebebi ile inflamasyonu artırarak akciğer fonksiyonlarını bozduğu şeklinde yorumlanmıştır. Güler ve arkadaşlarının çalışmasında⁽¹⁰⁾ ise serum leptin seviyeleri ile spirometrik parametreler arasında korelasyon gözlenmediği bildirilmiştir. Ancak aynı araştırmacının daha önceki çalışmasında bronkodilatör tedavi sonrası FEV1 reverzibilitesi ile leptin seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda serum leptin seviyeleri ile spirometrik parametreler arasında anlamlı ilişki olmadığını gördük. Bu sonuçlar VKİ'den etkilenen bir akciğer volüm indeksi olan ve astım şiddetini değerlendirmede kullanılan FEV1'in, sürekli olarak inflamasyon veya semptomlarla ilişkili olmadığı ve birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle farklı sonuçlara neden olduğu şekline yorumlanabilir.

Sonuç olarak, astımın şiddeti arttıkça olguların VKİ'lerinin artması, leptin seviyelerinin ve proinflamatuvar sitokin seviyelerinin yükselmesi astım şiddeti ile obezite arasında pozitif bir ilişki olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ek olarak serum leptin seviyeleri ile proinflamatuvar sitokinler arasında pozitif ilişki olması

leptinin astım patogenezinde önemli role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak SFT parametreleri üzerine etkili olmaması, hastalık şiddeti üzerine olan etkisinin inflamasyonu artırarak oluşturduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1999;29:323-329.
2. Thomson CC, Clark S, Camargo CA Jr. Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department. *Chest* 2003;124:795-802.
3. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, ve ark. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004;125:2046-2052.
4. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, ve ark. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002;57:581-585.
5. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56 (Suppl. 2):ii64-73.
6. Haalas JL, Gajiwala KS, Maffei M, ve ark. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269:543-546.
7. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, ve ark. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996;45:1435-1438.
8. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, ve ark. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-543.
9. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, ve ark. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
10. Güler N, Kirerleri E, Ones Ü, ve ark. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114: 254-259.
11. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, ve ark. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-4200.
12. Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, ve ark. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumour necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:2367-2372.
13. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, ve ark. Prospective study of

- body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582-2588.
14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication No:02-3659, revised 2002.
 15. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, ve ark. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995;1:1155-1161.
 16. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, ve ark. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
 17. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, ve ark. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904-2910.
 18. Mai XM, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:523-530.
 19. Shimizu H, Shimomura Y, Hayashi R, ve ark. Serum leptin concentration is associated with total body fat mass, but not abdominal fat distribution. *Int J Obes* 1997;21:536-541.
 20. Lassalle P, Gosset P, Delneste Y, ve ark. Modulation of adhesion molecule expression on endothelial cells during the late asthmatic reaction: role of macrophage-derived tumour necrosis factor-alpha. *Clin Exp Immunol* 1993;94:105-110.
 21. Fried S, Bunkin D, Greenberg A. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-850.
 22. Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Horner RJ. Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest* 1999;104:1001-1006.
 23. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, ve ark. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999;99:2221-2222.
 24. Morahan G, Huang D, Wu M, ve ark. Association of IL12B promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children. *Lancet* 2002;360:455-459.
 25. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, ve ark. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12:57-65.
 26. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, ve ark. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996;9:2152-2157.
 27. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, ve ark. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105:804-809.
 28. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, ve ark. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1215-1219.
 29. Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, ve ark. 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;163:1314-1319.
 30. Sin DD, Man SFP. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax* 2003;58:695-698.