

DOI: 10.58490/ctump.2025i84.3277

**ẢNH HƯỞNG CỦA BÉO PHÌ LÊN HEN PHẾ QUẢN:
TỪ SINH LÝ BỆNH ĐẾN ĐIỀU TRỊ****Phan Trần Xuân Quyên^{1*}, Võ Phạm Minh Thu², Nguyễn Thiên Vũ¹**

1. Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: ptxquyen.bv@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 03/11/2024

Ngày phản biện: 31/01/2025

Ngày duyệt đăng: 25/02/2025

TÓM TẮT

Tỷ lệ béo phì và hen phế quản đều đang ngày càng gia tăng. Béo phì góp phần vào tăng tỷ lệ mắc và tăng độ nặng của hen. Cơ chế ảnh hưởng của béo phì lên hen vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên hiện nay có 2 thuyết chính để giải thích cho cơ chế này là thông qua viêm và không do viêm. Tình trạng tăng phản ứng đường thở ở người béo phì như một hậu quả của việc giảm thể tích chức năng của phổi. Mô mỡ được xem là một cơ quan nội tiết, tiết ra một số cytokine tiền viêm, chemokine, yếu tố tăng trưởng và adipokine như leptin, adiponectin và resistin. Leptin và resistin gây viêm, trong khi adiponectin chủ yếu có đặc tính chống viêm. Leptin tăng ở bệnh nhân béo phì, là yếu tố giải thích mối liên quan giữa béo phì và hen phế quản. Chế độ ăn uống có nhiều chất béo no và ít chất xơ có liên quan đến cả việc tăng nguy cơ béo phì và kiểm soát triệu chứng hen phế quản kém ở những bệnh nhân béo phì và không béo phì. Giảm hoạt động thể chất cũng liên quan đến béo phì và kết cục bệnh hen phế quản trở nên xấu hơn với chức năng phổi giảm nhanh hơn. Giảm cân bằng chế độ ăn và tập luyện kiểm soát hen tốt hơn những bệnh nhân chỉ giảm cân đơn thuần bằng chế độ ăn hoặc phẫu thuật. Điều trị béo phì có nghĩa cân bằng năng lượng âm: năng lượng đưa vào thấp hơn năng lượng tiêu hao. Do đó để cải thiện chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân hen béo phì không thể đơn thuần chỉ là điều chỉnh cân nặng thông qua giảm năng lượng đưa vào mà cần kết hợp cả hoạt động thể chất.

Từ khóa: Hen, béo phì, thừa cân.**ABSTRACT****THE IMPACT OF OBESITY ON ASTHMA:
FROM PATHOPHYSIOLOGY TO TREATMENT****Phan Tran Xuan Quyen^{1*}, Vo Pham Minh Thu², Nguyen Thien Vu¹**

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Obesity and asthma rates are both increasing. Obesity contributes to the increased incidence and severity of asthma. The mechanism of the influence of obesity on asthma is still unclear. However, there are currently two main theories to explain this mechanism: through inflammation and without inflammation. Airway hyperresponsiveness in obese people as a consequence of reduced functional lung volume. Adipose tissue is considered an endocrine organ, secreting many proinflammatory cytokines, chemokines, growth factors, and adipokines such as leptin, adiponectin, and resistin. Leptin and resistin cause inflammation, while adiponectin mainly has anti-inflammatory properties. Leptin is increased in obese patients, a factor explaining the association between obesity and asthma. Diets high in saturated fat and low in fiber are associated with both increased risk of obesity and poor asthma symptom control in obese and non-obese patients. Reduced physical activity is also associated with obesity and worsened asthma outcomes

with a more rapid decline in lung function. Losing weight through diet and exercise controls asthma better than patients who lose weight simply through diet or surgery. Treating obesity means negative energy balance: energy intake is lower than energy expenditure. Therefore, to improve the quality of life in obese asthmatics, it is not possible to simply adjust weight by reducing energy intake; it also needs to incorporate physical activity.

Keywords: Asthma, obesity, overweight.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ béo phì và hen đều đang ngày càng gia tăng. Năm 2010, tỷ lệ béo phì ở người lớn mắc bệnh hen là 38,8% cao hơn đáng kể so với tỷ lệ ở người lớn không mắc bệnh hen 26,8%. Hen phế quản được đặc trưng bởi tình trạng viêm mãn tính làm tăng sản xuất chất nhầy và co thắt phế quản bất thường. Viêm bao gồm sự hiện diện của tế bào T-CD4 (Th2 - tế bào đặc biệt chuyên biệt trong việc thúc đẩy sản xuất kháng thể bởi các tế bào B (miễn dịch dịch thể) và do đó liên quan đặc biệt đến các đáp ứng trực tiếp nhắm vào dị nguyên gây bệnh ngoài tế bào), cytokine cũng như sự thâm nhiễm bạch cầu ái toan. Th2 làm tăng khả năng sống sót của bạch cầu ái toan và tế bào mast thông qua bài tiết interleukin (IL)-5 và IL-9 dẫn đến tăng IL-4 và IL-13 gây nên tình trạng co thắt đường thở [1]. Hen ở người béo phì thường ít đáp ứng tốt với điều trị thông thường. Các yếu tố góp phần vào cơ chế bệnh sinh bao gồm các yếu tố về cơ học (không do viêm) và tình trạng viêm liên quan đến các phản ứng miễn dịch. Điều trị béo phì góp phần làm cải thiện tình trạng hen, cải thiện chức năng phổi và chất lượng cuộc sống. Điều trị béo phì quan trọng nhất là thay đổi lối sống, thể hiện qua việc thay đổi chế độ ăn và chế độ rèn luyện thể chất. Những bệnh nhân thất bại với thay đổi lối sống có thể lựa chọn phương pháp phẫu thuật. Tuy có những nghiên cứu cho thấy rằng những bệnh nhân béo phì sau phẫu thuật có tình trạng kiểm soát hen tốt hơn nhưng phương pháp này cũng có di chứng bệnh nhân dễ thiếu các vi chất cũng như nếu không thay đổi được hành vi và thói quen ăn uống bệnh nhân sẽ bị biến chứng giãn dạ dày và đây là biến chứng nặng nề ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống mà không hồi phục. Ngoài ra thuốc đồng vận thụ thể tương tự glucagon peptide 1 (GLP-1) cũng cho những tín hiệu tích cực trên những bệnh nhân hen béo phì.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

2.1. Tình hình nghiên cứu hiện nay

Năm 2023, các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ này dao động từ 15-52% [2]. Phụ nữ béo phì có tỷ lệ mắc hen cao hơn 6–7% so với phụ nữ không béo phì. Béo phì có liên quan đến sự phát triển của hen, làm trầm trọng thêm các triệu chứng hen và giảm đáp ứng của các loại thuốc điều trị hen. Các nghiên cứu cho thấy có mối liên hệ giữa hen và béo phì. Theo Hội Lồng ngực Hoa Kỳ béo phì là yếu tố nguy cơ gây hen ở tất cả các chủng tộc. Béo phì góp phần vào tăng tỷ lệ mắc và tăng độ nặng của hen. Thừa cân làm tăng nguy cơ mắc bệnh hen phế quản lên 38% (OR=1,38; CI 1,17 - 1,62) [3] và béo phì làm tăng nguy cơ hen lên 92% so với với cân nặng bình thường (OR=0,92; CI 1,43 - 259) [3].

2.2. Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế ảnh hưởng của béo phì lên hen vẫn chưa rõ ràng, có thể ảnh hưởng đến việc kiểm soát hen phế quản, chẳng hạn như chế độ ăn uống, giảm hoạt động thể chất, trào ngược dạ dày thực quản và ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ. Hiện nay có 2 thuyết chính để giải thích cho cơ chế này là thông qua viêm và không do viêm.

Không do viêm

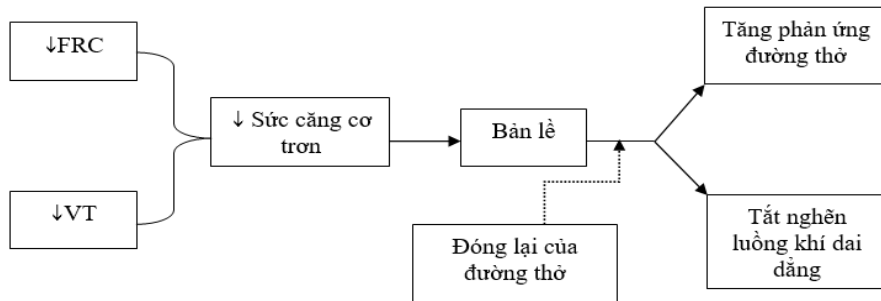
Một số nghiên cứu cho thấy không tìm thấy mối liên hệ giữa hen liên quan đến béo phì và tăng bạch cầu ái toan sau khi đo bạch cầu ái toan trong đàm [4] hoặc oxit nitric trong khí thở ra. Trong khi những người khác cho rằng tình trạng tăng phản ứng đường thở ở người béo phì như một hậu quả của việc giảm thể tích chức năng của phổi. Những người béo phì thở với thể tích phổi thấp. Điều này có thể dẫn đến giảm kích thước đường thở và tăng sức cản đường thở. Ngoài ra, độc lập với thể tích phổi, những người béo phì cũng có biểu hiện tăng tải đàn hồi (elastic load). So với người có cân nặng bình thường, thể tích phổi và đường kính đường thở giảm ở những người có BMI cao theo kiểu tuyến tính. Do vậy thuốc chống viêm corticosteroid ít hiệu quả trong điều trị hen phế quản ở người thừa cân và béo phì.

Cơ chế của phổi và thành ngực ở bệnh béo phì và độ giãn nở hô hấp

- Các đặc tính cơ học của phổi và thành ngực bị thay đổi đáng kể ở người béo phì, phần lớn là do mỡ tích tụ ở trung thất và khoang bụng. Những thay đổi này làm giảm độ giãn nở của phổi, thành ngực và toàn bộ hệ hô hấp [5]. Điều này có thể góp phần gây ra các triệu chứng hô hấp ở người béo phì như khó khè, khó thở. Việc giảm độ giãn nở của hệ hô hấp (tăng độ cứng) cũng làm thay đổi kiểu thở. Không khí vào phổi ở thì hít vào do áp suất âm của khoang màng phổi. Tuy nhiên, áp lực trong ổ bụng và màng phổi tăng nhẹ ở bệnh nhân béo phì, do sự chuyển động đi xuống của cơ hoành và chuyển động ra ngoài của thành ngực bị hạn chế khi mỡ tích tụ trong khoang ngực và khoang bụng [6] dẫn đến thay đổi kiểu thở nên giảm đáng kể cả thể tích dự trữ thở ra (ERV) và dung tích cận chức năng (FRC). Việc giảm FRC tỷ lệ thuận với mức độ nặng của béo phì. Ở những đối tượng thừa cân, béo phì nhẹ và béo phì nặng không mắc hen giảm FRC lần lượt lên tới 10%, 22% và 33% [7]. Thể tích khí lưu thông (VT) cũng thấp hơn một ít ở những đối tượng béo phì; tuy nhiên, nhịp thở trung bình tăng nhẹ để bù trừ cho kiểu thở nông do hạn chế, vì vậy thông khí phút tổng thể tăng lên đáng kể [5].

- Các cơ chế rõ ràng của giảm độ giãn nở ở hệ hô hấp trên bệnh nhân béo phì vẫn chưa được làm sáng tỏ - việc giảm độ giãn nở của hệ hô hấp chủ yếu là do giảm độ giãn nở của phổi hoặc thành ngực hay sự kết hợp của cả hai vẫn còn là điều bỏ ngỏ. Điều này mở ra các hướng nghiên cứu tiếp theo trong tương lai. Các nghiên cứu hiện tại đã báo cáo nhiều mức độ giảm độ giãn nở của cả phổi và thành ngực, giảm độ giãn nở của phổi khi độ giãn nở của thành ngực bình thường, độ giãn nở của phổi bình thường khi độ giãn nở của thành ngực giảm. Trong một số nghiên cứu khác lại ghi nhận độ giãn nở của thành ngực và phổi đều giảm ở bệnh béo phì. Rất có thể việc giảm thể tích phổi do tình trạng béo phì gây ra là nguyên nhân chính làm giảm độ giãn nở của phổi [4].

- Thuyết bản lề đề cập đến béo phì làm giảm dung tích cận chức năng (FRC) và thể tích khí lưu thông (VT), dẫn đến giảm độ linh hoạt trong sự căng cơ trơn và ở trạng thái “bản lề”. Kết quả là sự đóng lại của cơ trơn dẫn đến tăng phản ứng đường thở và tắc nghẽn đường thở. Những tác động này có thể tăng lên khi hít thở xảy ra xung quanh vùng thể tích đóng, đó là đặc điểm của bệnh béo phì [8].



Sơ đồ 1. Thuyết Bản lề [7]

Thông qua viêm

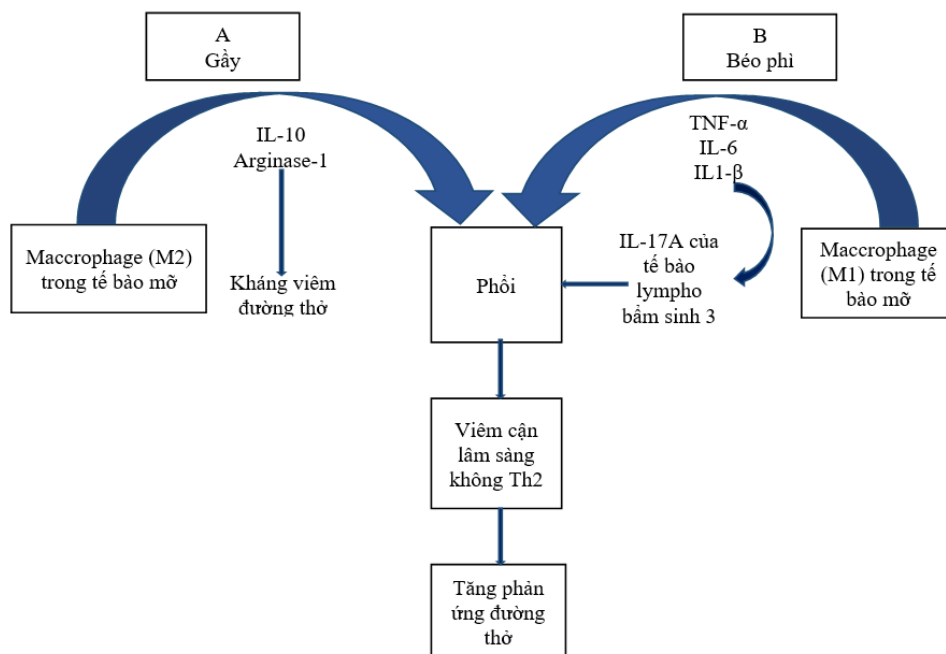
Mô mỡ được xem là một cơ quan nội tiết, tiết ra một số cytokine tiền viêm, chemokine, yếu tố tăng trưởng và adipokine như leptin, adiponectin và resistin. Leptin và resistin gây viêm, trong khi adiponectin chủ yếu có đặc tính chống viêm. Leptin có liên quan đến dị ứng và phản ứng quá mức đường thở làm tăng biểu hiện của cytokine tiền viêm như yếu tố hoại tử u (TNF)- α và IL-6 từ mô mỡ. Leptin cũng liên quan đến sự tăng sinh và kéo dài thời gian sống của các tế bào Th2 cũng như tăng biểu hiện của các cytokine loại 2, IL-4, IL-5 và IL-13. Leptin ức chế hoạt động và sự phát triển của các tế bào T điều hòa. Ngược lại, adiponectin ức chế TNF- α và IL-6, thúc đẩy biểu hiện của các cytokine chống viêm như IL-10 và làm giảm phản ứng quá mức đường thở và viêm đường thở do dị ứng. Thụ thể của leptin và adiponectin được biểu hiện trên các tế bào biểu mô hô hấp, do đó các adipokine này có thể tác động lên phổi một cách trực tiếp [9].

Leptin tăng ở bệnh nhân béo phì, là yếu tố giải thích mối liên quan giữa béo phì và hen phế quản. Một số nghiên cứu cho thấy leptin ảnh hưởng đến bệnh hen phế quản một cách độc lập với chỉ số khối cơ thể (BMI) [10], không có sự khác biệt về chỉ số BMI giữa người bị hen và không bị hen có nồng độ leptin cao. Tế bào mô mỡ trắng là nguồn tiết leptin chính nhưng nó cũng tiết ra các cytokine như TNF- α , IL-6 và IL-10. TNF- α kích thích sản xuất Cytokine loại Th2. Con đường viêm ở cả hai bệnh béo phì và hen phế quản đều do TNF điều phối. Ngoài ra, sự biểu hiện của leptin có thể được tăng lên nhờ TNF- α [11]. Vai trò của resistin trong béo phì và hen vẫn còn chưa rõ. Có rất ít công bố về resistin ở bệnh nhân hen với kết quả trái ngược nhau. Một số nghiên cứu cho rằng nồng độ resistin cao hơn ở bệnh nhân hen và tăng theo mức độ nặng của bệnh, trong khi một số khác ghi nhận resistin có thể có tác dụng bảo vệ chống lại hen phế quản và resistin có thể đóng vai trò một yếu tố dự đoán trong hen phế quản có đáp ứng với steroid hay không [12].

Adiponectin là một hormone polypeptide được tiết ra bởi các tế bào mỡ có tác dụng điều chỉnh một số quá trình trao đổi chất như quá trình oxy hóa axit béo và cân bằng năng lượng. Adiponectin tồn tại ở ít nhất ở 3 dạng đó là phức hợp có trọng lượng phân tử cao (HMW), dạng trọng lượng phân tử thấp (LMW), và dạng trimeric đóng các vai trò khác nhau trong cân bằng nội môi trao đổi chất. HMW là dạng chính liên quan đến độ nhạy của insulin. Adiponectin hoạt động thông qua việc kích hoạt thụ thể AdipoR1 và AdipoR2, từ đó điều hòa điều hòa chuyển hóa glucose và độ nhạy của insulin. Adiponectin thông qua đại thực bào làm giảm TNF- α , IL-6, IL-12 trong khi đó làm tăng nồng độ IL-10 và tăng các chất chống oxy hóa nên có tác dụng làm giảm viêm và giảm phá hủy nội mô, giảm đáp ứng qua trung gian Th1, giảm ảnh hưởng của Th2 gây ra bởi các tác nhân dị ứng. Ở phụ nữ adiponectin huyết thanh thấp quan trọng hơn BMI trong dự đoán nguy cơ mắc bệnh hen phế quản [13].

Viêm đường thở ở bệnh nhân hen - béo phì: mô mỡ giải phóng adipokine tiền viêm dẫn đến kích hoạt viêm ở các vị trí xa mô mỡ. Những adipokine này cũng có thể làm trầm trọng thêm bệnh hen phế quản bao gồm TNF- α , IL-6, chất ức chế hoạt hóa plasminogen, eotaxin, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) và protein hóa ứng động bạch cầu đơn nhân (MCP)-1 có liên quan đến bệnh hen phế quản và có thể đóng một vai trò trong mối liên hệ giữa béo phì và hen phế quản. Viêm hiện diện ở cả bệnh hen phế quản và bệnh béo phì. Trong trạng thái bình thường, adiponectin đóng vai trò chống viêm, trong khi leptin ức chế các tế bào thần kinh tiền hạch liên quan đến đường thở. Trong tình trạng béo phì/kháng insulin, nồng độ adiponectin giảm, trong khi đó nồng độ leptin và insulin tăng do đó tăng viêm ở đường thở cùng với sự gia tăng tác dụng phó giao cảm lên đường thở [13]. Đại thực bào có thể tồn tại ở hai trạng thái khác nhau: trạng thái tiền viêm còn được gọi là M1 tiết ra các cytokine tiền viêm và trạng thái M2 có tính chống viêm và biểu hiện chủ yếu là IL-10, IL-1RA và arginase-1.

Viêm mô mỡ do béo phì là một quá trình sinh lý được đặc trưng bởi phản ứng viêm, chủ yếu được thúc đẩy bởi thâm nhiễm loại đại thực bào M1 có tính viêm cao. Tế bào đơn nhân có khả năng giải phóng chất gây viêm adipokine/chemokine (ví dụ TNF- α , IL-1 β , IL-6 và monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)) vào tuần hoàn. Môi trường gây viêm này không phải là đặc điểm của viêm cấp tính và do đó trạng thái này được gọi là “viêm cấp độ thấp” hay “viêm cận lâm sàng”. Viêm cận lâm sàng các mô ngoại vi quan trọng như mô mỡ, gan và cơ xương, là cơ sở sinh lý học của tình trạng kháng insulin ở bệnh béo phì và đái tháo đường típ 2. Các chemokine do đại thực bào giải phóng, chẳng hạn như TNF- α và IL-1 β , kích hoạt tín hiệu gây viêm thông qua sự kích hoạt các thụ thể TNF và IL. Hen phế quản liên quan đến béo phì có liên quan đến sự hiện diện lượng TNF- α và interleukin tăng lên như IL-6 và IL-1 β trong phổi, ngay cả khi không có kháng nguyên.



Sơ đồ 2. Sơ đồ viêm dưới lâm sàng ở phổi của chuột béo phì và gầy

Ở trạng thái gầy, đại thực bào M2 được giải phóng các cytokine chống viêm duy trì chức năng phổi bình thường, trong khi ở trạng thái béo phì, đại thực bào M1 phân cực sẽ giải phóng các

cytokine gây viêm, gây ra tình trạng viêm không phải Th2 ở mức độ thấp và tăng phản ứng đường thở. IL-1- β gây cảm ứng giải phóng IL-17 từ các tế bào lympho bẩm sinh (ILC) 3. ILC-3 tạo điều kiện thuận lợi cho tăng phản ứng đường thở ở người béo phì [14].

Hen ở người béo phì được chia làm 2 phenotype [15]:

- Hen dị ứng khởi phát sớm: liên quan đến các đặc điểm của hen thông thường thông qua tế bào Th2 và bạch cầu ái toan, loại này đáp ứng với corticoid và điều trị béo phì có thể làm giảm triệu chứng hen.

- Hen không dị ứng khởi phát muộn: xuất hiện chủ yếu do thừa cân, liên quan đến viêm do bạch cầu trung tính và Th1, Th17 bẩm sinh, loại này thường giảm hoặc cải thiện hoàn toàn khi giảm cân và kém đáp ứng với corticoid.

2.3. Điều trị

Để điều trị hen trên bệnh nhân béo phì, cần kết hợp cả điều trị hen và béo phì. Trong phạm vi bài viết này chúng tôi đề cập chủ yếu đến ảnh hưởng của điều trị béo phì đến hen phế quản

2.4. Tác động của điều trị béo phì lên hen

Các hướng dẫn thuốc về điều trị hen không có sự khác biệt về cân nặng bình thường và bệnh nhân béo phì nhưng có một tỷ lệ khá cao bệnh nhân béo phì không đáp ứng tốt với phác đồ điều trị tiêu chuẩn. Corticoid có tác dụng chống viêm, giảm số lượng bạch cầu ái toan, tế bào lympho T, tế bào nha, tế bào mast, giảm nitric oxide trong khí thở ra nhưng với kiểu hình hen không dị ứng khởi phát muộn ở người béo phì nên có thể đáp ứng kém với corticoid dạng hít [15]. Mặc dù cơ chế sinh lý bệnh vẫn chưa rõ ràng nhưng điều trị béo phì có thể cải thiện tình trạng hen và tăng chất lượng cuộc sống. Giảm cân có thể cải thiện tình trạng kiểm soát hen kém, cải thiện chức năng phổi và chất lượng cuộc sống. Giảm cân có nghĩa là cân bằng năng lượng âm khi năng lượng đưa vào ít hơn năng lượng tiêu hao. Giảm năng lượng đưa vào chủ yếu là giảm các loại thức ăn giàu năng lượng, hạn chế chất béo và tăng cường chất xơ.

Giảm cân

Béo phì có thể trực tiếp gây ra hoặc làm trầm trọng thêm bệnh hen phế quản thông qua 3 tác động:

- Cơ học đường thở như giảm thể tích phổi, giảm đường kính đường thở ngoại vi và dẫn đến thay đổi chức năng cơ trơn đường thở và tăng phản ứng đường thở.

- Phản ứng điều hòa miễn dịch thông qua adipocytokine như leptin và yếu tố hoại tử khối u α (TNF- α).

- Hormone giới tính nữ như estrogen.

Giảm cân có thể làm giảm IL6, TNF- α và tăng IL10. Hầu hết các nghiên cứu ban đầu về bệnh hen phế quản tập trung vào việc hạn chế lượng calo nghiêm ngặt, bữa ăn thay thế hoặc phẫu thuật giảm cân. Freitas và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu mù đôi có đối chứng để đánh giá tác động của một chương trình giảm cân kết hợp với can thiệp tập thể dục ở bệnh nhân hen từ trung bình đến nặng với chỉ số BMI từ 35kg/m² đến 40,78kg/m². Các đối tượng ghi lại nhật ký ăn uống dưới sự giám sát của chuyên gia dinh dưỡng. Nhóm can thiệp tham gia thêm 2 buổi aerobic và bài tập đối kháng mỗi tuần trong 3 tháng. Cả hai nhóm đều giảm cân trong thời gian nghiên cứu, nhưng chỉ có nhóm can thiệp tập thể dục đã chứng minh sự cải thiện trong việc kiểm soát bệnh hen phế quản được xác định bằng bảng câu hỏi kiểm soát hen (ACQ). Nhóm can thiệp tập thể dục có cải thiện nhiều hơn về điểm chất lượng cuộc sống qua chức năng phổi, nồng độ oxit nitric thở ra và các dấu ấn sinh học

gây viêm (giảm IL-4, IL-6, TNF- α và leptin, tăng 25(OH)D, IL-10 và adiponectin; $p < 0,05$). Điều này gợi ý rằng những thay đổi có liên quan đến việc giảm tình trạng viêm bạch cầu ái toan nhưng cần phải nghiên cứu thêm để nhận biết các cơ chế [16]. Nghiên cứu thứ hai trên bệnh hen có chỉ số BMI từ 28kg/m² đến 40,49kg/m². Những người tham gia được can thiệp ngẫu nhiên vào chế độ ăn uống, tập thể dục hoặc kết hợp chế độ ăn kiêng và tập thể dục. Sự can thiệp bằng chế độ ăn uống bao gồm một chế độ ăn ít calo với hai bữa ăn thay thế mỗi ngày. Ngoài ra, các đối tượng còn tham gia bảy buổi tư vấn kéo dài 1 giờ với một bác sĩ dinh dưỡng, cũng như bốn buổi tư vấn điện thoại kéo dài 10 phút hàng tuần. Những người tham gia đã được hướng dẫn để ghi nhật ký ăn uống hàng ngày. Sự can thiệp tập thể dục 1 giờ mỗi ngày và ít nhất ba lần mỗi tuần, ghi lại nhật ký hoạt động thể chất và đeo máy đếm bước đi. Cả ba nhóm đều thể hiện sự cải thiện về các thông số chức năng phổi, điểm chất lượng cuộc sống dành riêng cho bệnh hen phế quản và điểm ACQ. Chỉ một nhóm tập thể dục và ăn kiêng kết hợp có giảm đáng kể tình trạng tăng phản ứng đường thở [17].

Phẫu thuật giảm cân cũng mang lại lợi ích trong việc kiểm soát hen, 90% bệnh nhân có giảm các triệu chứng của hen. Một vài nghiên cứu cho thấy phẫu thuật dạ dày điều trị béo phì có liên quan đến việc giảm cả các dấu hiệu viêm toàn thân và đường thở, cải thiện chức năng phổi, kiểm soát bệnh hen phế quản và điểm chất lượng cuộc sống và giảm gánh nặng điều trị. Một số bệnh nhân có thể cải thiện hoàn toàn và không cần dùng thuốc điều trị hen [18]. Việc thay đổi chủ yếu là tình trạng hạn chế do béo phì. Ninh và cộng sự đã phẫu thuật cắt dạ dày cho 104 bệnh nhân béo phì quan sát thấy trong vòng 1 năm thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây (FEV1) cải thiện 12%, dung tích sống gắng sức (FVC) cải thiện 9%, lưu lượng thở ra tối đa cải thiện 15% và FVC 25–75% được cải thiện 30%, FEV1/FVC <0,8 giảm từ 9,6% trước phẫu thuật xuống còn 1,9% sau phẫu thuật ($p = 0,03$). Hiệu quả bắt đầu cho thấy sớm nhất sau 3 tháng sau điều trị phẫu thuật [19]. Ngoài ra phẫu thuật dạ dày cũng làm giảm đáng kể số lần nhập viện và cơn hơn cấp của bệnh nhân hen béo phì. Sau phẫu thuật có ghi nhận giảm nồng độ leptin và tăng nồng độ adiponectin, và giảm bạch cầu ái toan trong đàm [18]. Một nghiên cứu trên dữ liệu PubMed từ năm 2013-2023 được tiến hành bởi Maciej và cộng sự số đơn thuốc và lượng thuốc kiểm soát hen giảm theo hàng năm (từ 27% xuống còn 44% trong 3 năm), 54% bệnh nhân có thể ngừng thuốc sau phẫu thuật [20]. Trong 5 năm theo dõi sau phẫu thuật, FEV1 tăng 4,1% ở nữ và 6,7% ở nam, FVC tăng 5,8% ở nữ và 7,6% ở nam.

Tuy nhiên, không phải tất cả nghiên cứu đều có kết quả tương tự, có những nghiên cứu cho thấy không có sự cải thiện nào sau phẫu thuật cắt dạ dày ở bệnh hen đến béo phì có bệnh chuyển hóa đi kèm. Từ đó cho thấy, điều trị hen ở người béo phì cần phải kiểm soát nhiều yếu tố, bệnh kèm theo như trào ngược dạ dày thực quản, tập luyện chứ không đơn thuần chỉ là phẫu thuật giảm cân [21].

Ăn kiêng

Chế độ ăn uống gây ra béo phì thường có nhiều thịt đỏ và thịt chế biến, nhiều chất béo và thực phẩm chiên, ít chất xơ và nhiều đường. Chế độ ăn uống như vậy có liên quan đến giảm chức năng phổi và tăng các triệu chứng hô hấp, ngay cả khi kiểm soát được BMI. Hiện nay có nhiều phương pháp ăn kiêng nhưng có thể chia làm 3 nhóm [22]:

- Chế độ ăn dựa trên việc điều chỉnh hàm lượng chất dinh dưỡng đa lượng là chế độ ăn ít chất béo, nhiều protein và ít carbohydrat.
- Chế độ ăn dựa trên việc hạn chế các loại thực phẩm hoặc nhóm thực phẩm cụ thể như chế độ ăn không chứa gluten, Paleo, ăn chay/thuần chay và chế độ ăn Địa Trung Hải,

chế độ ăn Keto.

- Chế độ ăn dựa trên việc điều chỉnh thời gian: phương pháp nhịn ăn gián đoạn 16-8, nhịn ăn 5-2, ăn-ngừng-ăn,...

Tiêu thụ nhiều chất béo làm tăng mức axit béo tự do lưu thông. Axit béo tự do có thể kích thích phản ứng miễn dịch bẩm sinh. Chế độ ăn uống có nhiều chất béo no và ít chất xơ có liên quan đến cả việc tăng nguy cơ béo phì và kiểm soát triệu chứng hen phế quản kém ở những bệnh nhân béo phì và không béo phì [23]. Hơn nữa, có bằng chứng cho thấy chế độ ăn nhiều chất béo và ít chất xơ bản thân nó đóng một vai trò trong bệnh hen phế quản. Ăn nhiều chất béo là liên quan đến tình trạng viêm đường hô hấp gia tăng. Ngay cả một bữa ăn nhiều chất béo, đặc biệt là nhiều chất béo trans, cũng có liên quan đến tình trạng tăng đàm, bạch cầu trung tính và giảm đáp ứng với thuốc giãn phế quản và liệu pháp glucocorticoid. Tăng acid béo gây ra stress oxy hóa tình trạng viêm trong hệ tuần hoàn ở toàn thân, cùng với sự gia tăng số lượng bạch cầu trung tính trong máu, TNF α , IL-6 và CRP. Giảm lượng chất béo bão hòa liên quan đến việc giảm bạch cầu trung tính ở đường thở viêm trên bệnh nhân hen phế quản.

Ngoài ra, chế độ ăn nhiều trái cây và rau quả có thể làm giảm tình trạng viêm đường hô hấp. Ví dụ, bổ sung nước ép cà chua hoặc chiết xuất cà chua trong vòng 7 ngày có liên quan với việc giảm lượng bạch cầu trung tính đi vào đường thở và hoạt động elastase của bạch cầu trung tính trong đàm bị giảm [24]. Việc ăn trái cây và rau quả đều có liên quan đến việc cải thiện kết quả bệnh hen phế quản. Cơ chế giảm lượng chất béo ăn vào và tăng lượng chất xơ đang được nghiên cứu. Những bệnh nhân hen bị hạn chế lượng trái cây và rau ăn trong 10 ngày bạch cầu trung tính trong đờm tăng lên, tăng IL-1 kết quả lâm sàng xấu đi, bao gồm chức năng phổi và kiểm soát hen phế quản. Lượng rau ăn vào cũng tỷ lệ nghịch với triệu chứng khó khè. Bữa ăn Địa Trung Hải cũng có thể có lợi cho việc điều trị hen dù chưa có nhiều nghiên cứu.

Chất xơ trong chế độ ăn uống là một carbohydrate phức hợp có trong thực phẩm có nguồn gốc thực vật và tồn tại ở dạng hòa tan và không hòa tan. Chất xơ hòa tan được lên men một phần hoặc hoàn toàn bởi vi khuẩn cộng sinh trong ruột như *Bifidobacterium* và *Lactobacillus* để tạo ra các sản phẩm phụ có hoạt tính sinh lý, bao gồm axit béo chuỗi ngắn (SCFA) (có thể ảnh hưởng đến nhiều quá trình tế bào, bao gồm cả quá trình sinh bệnh của bệnh hen ở người béo phì), acetate, propionate và butyrate. Số lượng SCFA được sản xuất trong ruột bị ảnh hưởng đáng kể bởi thành phần khẩu phần thông qua tác động của các khẩu phần cụ thể lên hệ vi sinh vật đường ruột. Một số chất xơ hòa tan cũng hoạt động như prebiotic và tăng cường sản xuất SCFA bằng cách ưu tiên kích thích sự phát triển của vi khuẩn sản xuất SCFA. Ví dụ, chế độ ăn có nhiều chất xơ hòa tan tạo ra hàm lượng SCFA axetat, propionat và butyrate cao. Ăn kiêng có thể làm thay đổi hệ vi sinh vật đường ruột ở động vật dị ứng béo phì mắc bệnh hen phế quản. Trompette và cộng sự cho thấy chế độ ăn nhiều chất xơ làm tăng mức propionate lưu hành (thông qua tác động lên thành phần của hệ vi sinh vật đường ruột) ức chế tình trạng viêm dị ứng ở chuột [25]. Những nghiên cứu nhỏ trên người ăn nhiều chất xơ quan sát sau bữa ăn 4 giờ đã giảm tình trạng viêm, tế bào trong đàm, giảm oxit nitric thở ra và cải thiện chức năng phổi. Những thay đổi này có liên quan đến việc tăng biểu hiện của các thụ thể đối với axit béo chuỗi ngắn trong đàm. Wood và cộng sự đã chỉ ra rằng việc ăn một bữa ăn nhiều chất béo làm giảm đáp ứng thuốc giãn phế quản ở bệnh nhân bị bệnh hen phế quản tuy nhiên cơ chế vẫn chưa rõ ràng [26]. Một chế độ ăn ít chất xơ có thể làm tăng viêm toàn thân thông qua tăng CRP và IL-6. Tình trạng viêm gia tăng này xảy ra vì chế độ ăn ít chất xơ đã thay đổi hệ vi sinh đường ruột, làm giảm

sản xuất axit béo chuỗi ngắn propionate lưu thông; propionate ức chế khả năng thúc đẩy tình trạng viêm dị ứng của các tế bào sợi, do đó, propionate thấp hơn trong chế độ ăn ít chất xơ làm tăng tình trạng viêm đường hô hấp do dị ứng. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng SCFA có thể kích thích các tế bào T điều hòa cũng như có tác dụng chống viêm đường hô hấp.

Hoạt động thể chất

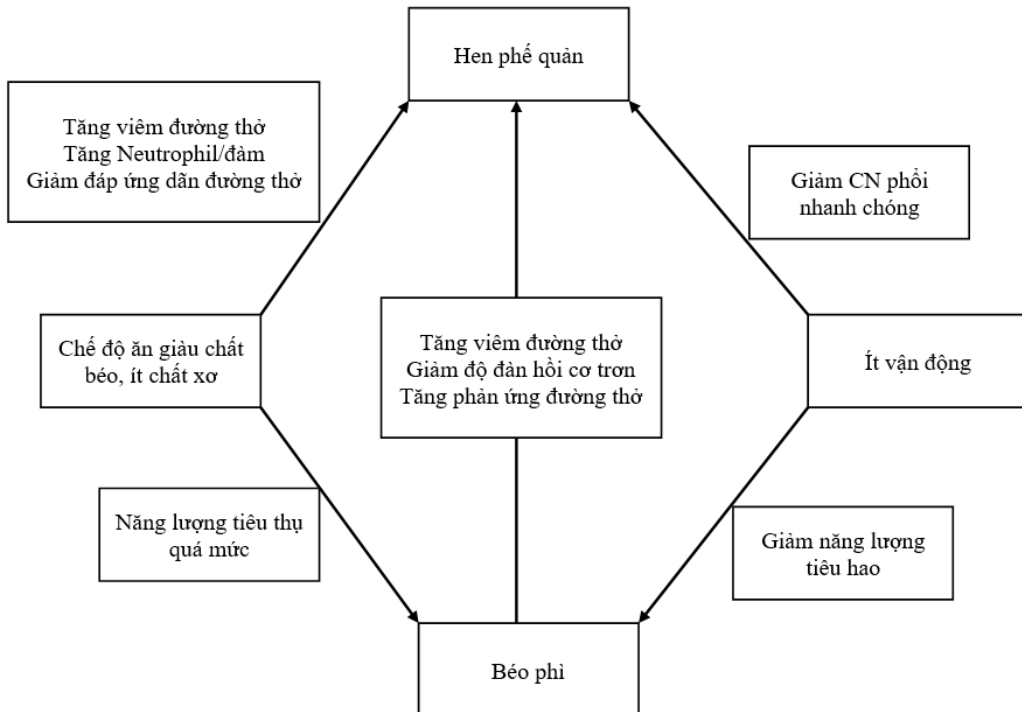
Để tăng năng lượng tiêu hao cần phải có những hoạt động thể chất như aerobic, bơi lội, đạp xe,... Tăng cường hoạt động thể chất và sức khỏe tim mạch có tác động tích cực đến lưu lượng đỉnh và kiểm soát tốt bệnh hen độc lập với cân nặng. Tăng phản ứng đường thở là đặc điểm chính của hen, tập thể dục đã được chứng minh có thể giảm tình trạng tăng phản ứng đường thở. Giảm hoạt động thể chất cũng liên quan đến béo phì và kết cục bệnh hen phế quản trở nên xấu hơn với chức năng phổi giảm nhanh hơn. Ngay cả ở những người không béo phì, không hoạt động thể chất cũng có liên quan đến tỷ lệ mắc hen tăng và bệnh nặng hơn. Những người được chẩn đoán hen hoặc tiền sử hen ít dành thời gian hơn cho các hoạt động thể chất. Trong 20 năm qua, nghiên cứu về hoạt động thể chất ở bệnh hen phế quản đã phát triển rất nhiều và thấy được có cải thiện kiểm soát bệnh hen phế quản và chất lượng cuộc sống, giảm tần suất cơn hen cấp.

Viêm đường thở là một tác nhân quan trọng đến cơ chế của bệnh hen phế quản và có liên quan chặt chẽ với mức độ nghiêm trọng của bệnh, giảm chất nhầy và phù nề do cải thiện hiệu quả hoạt động của niêm mạc thông qua kích thích biểu mô tăng lên, giảm sự bám dính của cơ trơn và tăng sức mạnh của thành ngực do tăng nhịp hít vào và thở ra sâu. Ngược lại, tình trạng không hoạt động thể chất có thể gây hẹp đường thở bằng cách giảm khả năng co giãn của các cơ trơn. Tuy nhiên khả năng tập thể dục bị suy giảm ở những bệnh nhân bị hen. Khó thở là một yếu tố hạn chế khả năng tập thể dục nhất là đối với trẻ béo phì. Hoạt động thể chất giảm đáng kể ở 30% trẻ em bị hen phế quản. Yếu tố chính có thể là tình trạng tăng thông khí tương đối của chúng trong khi tập thể dục, gây ra khó thở và co thắt phế quản do tập thể dục do đó trẻ em phản ứng bằng cách tránh hoạt động thể chất. Đây cũng là vấn đề lâm sàng phổ biến nhất ở những bệnh nhân bị hen phế quản. Tình trạng này được đặc trưng bởi tình trạng khó thở, khô khè, ho và tức ngực xảy ra trong hoặc sau khi luyện tập được gọi là co thắt phế quản do tập thể dục. Những người bị hen phế quản phản ứng bằng cách tránh tập thể dục và hoạt động thể chất do sợ gặp phải các triệu chứng co thắt phế quản do tập thể dục có thể là lời giải thích tốt nhất cho tình trạng thiếu thể lực hiệu khí [27]. Chính vì những điểm này có thể làm cho béo phì trở nên nặng hơn và tăng các phản ứng viêm, tăng hạn chế thông khí làm tình trạng hen xấu lên và rơi vào vòng xoắn bệnh lý. Vì vậy, chế độ tập luyện như thế nào để vừa đủ và hiệu quả là rất quan trọng.

Can thiệp hoạt động thể chất ở người lớn bệnh hen cho thấy có sự giảm viêm đường hô hấp, giảm đàm và bạch cầu ái toan sau khi tập thể dục [28]. Nghiên cứu ở chuột ghi nhận giảm bạch cầu ái toan trong đường thở do tăng IL-10 - một cytokine chống viêm, và giảm các cytokine Th2, IL-5 và IL-4 [29]. Tương tự ở người lớn mắc bệnh hen phế quản, phản ứng của tế bào T điều hòa được tăng cường nhờ hoạt động thể chất với sự gia tăng sản xuất IL-10 và số lượng tế bào T điều hòa [30]. Hoạt động thể chất cũng có thể điều chỉnh tình trạng viêm dị ứng ở phổi bằng cách tăng huy động M2 vào huyết tương kích hoạt tế bào đuôi gai, dẫn đến tăng các cytokine chống viêm và giảm các tế bào gây viêm cùng các chất trung gian [31], giảm sự di chuyển đáp ứng chemokine đến phổi, giảm độ dày cơ trơn đường thở, giảm phản ứng và tái tạo đường thở.

Giống như thay đổi chế độ ăn uống, hoạt động thể chất có thể tác động đến quá trình trao đổi chất cũng như dẫn đến giảm viêm. Franca-Pinto và cộng sự tiến hành can thiệp hoạt động thể chất trong 12 tuần ở những bệnh nhân hen dai dẳng từ trung bình đến nặng nhận thấy sự cải thiện về tăng phản ứng đường thở sau 12 tuần luyện tập aerobic [28].

Nghiên cứu của Patrica và cộng sự trên 55 bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: giảm cân kèm tập thể dục và nhóm giảm cân mà không có hoạt động thể chất. Sau 3 tháng nghiên cứu số ngày không có triệu chứng hen ở nhóm có hoạt động thể lực là $14,5 \pm 9,6$ ngày/tháng so với nhóm không có hoạt động thể lực là $8,6 \pm 11,4$ ngày/tháng, nguy cơ mắc chứng ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn thấp hơn (56,5% so với 16,3% cao hơn ở nhóm không tập thể dục, $p < 0,05$) [32].



Sơ đồ 3. Vai trò của chế độ ăn uống và hoạt động thể chất đối với bệnh béo phì và hen phế quản [33]

Đồng vận thụ thể GLP-1

GLP-1 là một peptid được tiết ra bởi tế bào L ở ruột. Thụ thể GLP-1 cũng được tìm thấy trong hệ thống mạch máu phổi, các tế bào cơ trơn và trong các tế bào phế nang loại 2. Thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 là một loại thuốc dùng để điều trị đái tháo đường, tuy nhiên thuốc có thể làm giảm cân mà không gây hạ đường huyết do đó được dùng để điều trị béo phì. Thuốc có thể làm giảm viêm bằng cách giảm sản xuất các cytokine tiền viêm, bảo tồn các tế bào đảo tụy và cải thiện độ nhạy insulin. Ngoài ra còn có những phát hiện mới khá thú vị là ở chuột thụ thể GLP-1 được biểu hiện trong các tế bào biểu mô đường thở và một chất chủ vận thụ thể GLP-1 ức chế tình trạng viêm đường thở do bạch cầu trung tính với sự bất hoạt của tế bào lympho bẩm sinh 2 ở chuột béo phì; thuốc còn có tác dụng chống viêm và xơ hóa phổi ở chuột [34]. Những bệnh nhân hen kèm đái tháo đường được điều trị bằng thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 có tỷ lệ lên cơn hen cấp thấp hơn so với những bệnh nhân được điều trị bằng các loại thuốc khác [34], [35].

III. KẾT LUẬN

Béo phì có liên quan đến sự phát triển của hen, làm trầm trọng thêm các triệu chứng hen và kiểm soát bệnh hen phức tạp hơn. Điều trị béo phì có nghĩa cân bằng năng lượng âm: năng lượng đưa vào thấp hơn năng lượng tiêu hao. Việc sử dụng thuốc, chế độ ăn kiêng, tập luyện hay phẫu thuật cắt dạ dày chỉ có tác động lên năng lượng đưa vào. Do đó để cải thiện chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân hen béo phì không thể đơn thuần chỉ là điều chỉnh cân nặng thông qua giảm năng lượng đưa vào mà cần kết hợp cả hoạt động thể chất. Điều trị béo phì có thể cải thiện tình trạng hen, cải thiện chức năng hô hấp và tăng chất lượng cuộc sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Locksley, R.M., Asthma and allergic inflammation. *Cell*, 2010. 140(6), 777-783. Doi: 10.3390/jcm12051843
2. Alqarni, A.A., et al., Prevalence of overweight and obesity and their impact on spirometry parameters in patients with asthma: a multicentre, retrospective study. *Journal of clinical medicine*. 2023. 12(5), 1843, doi: 10.3390/jcm12051843.
3. McLachlan, C.R., et al., Adiposity, asthma, and airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007. 119(3), 634-639. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.10.029
4. Todd, D., et al., Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007. 37(7), 1049-1054. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02748.x.
5. Dixon, A.E. and U. Peters, The effect of obesity on lung function. *Expert review of respiratory medicine*. 2018. 12(9), 755-767. doi: 10.1080/17476348.2018.1506331
6. Behazin, N., et al., Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. *Journal of applied physiology*. 2010. 108(1), 212-218. doi: 10.1152/jappphysiol.91356.2008.
7. Jones, R.L. and M.-M.U. Nzekwu, The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*, 2006. 130(3), 827-833. doi: 10.1378/chest.130.3.827.
8. Tantisira, K. and S. Weiss, Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax*, 2001. 56(suppl 2), ii64-ii74.
9. Farzan, S., et al., Clinical characteristics and management strategies for adult obese asthma patients. *Journal of asthma and allergy*. 2022. 15, 673-689. DOI: 10.2147/JAA.S285738
10. Shore, S.A. and J.J. Fredberg, Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. 115(5), 925-927. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.064
11. Gruchala-Niedoszytko, M., et al., The influence of obesity on inflammation and clinical symptoms in asthma. *Advances in medical sciences*. 2013. 58(1), 15-21. DOI: 10.2478/v10039-012-0082-y.
12. Silswal, N., et al., Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005. 334(4), 1092-1101. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.06.202.
13. Sood, A., et al., Low serum adiponectin predicts future risk for asthma in women. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012. 186(1), 41-47. doi: 10.1164/rccm.201110-1767OC.
14. Luiz, O., A. Milton, and J. Mario, Obesity And Asthma: Beyond T (h) 2 Inflammation. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.002
15. Thompson, C.A., et al., Asthma medication use in obese and healthy weight asthma: systematic review/meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2021. 57(3). doi: 10.1183/13993003.00612-2020.
16. Freitas, P.D., et al., The role of exercise in a weight-loss program on clinical control in obese adults with asthma. A randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017. 195(1), 32-42. doi: 10.1164/rccm.201603-0446OC.

17. Scott, H., et al., Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013. 43(1), 36-49. DOI: 10.1111/cea.12004
18. Chaaban, T.A., Bariatric surgery: a potential cure for asthma? *European Respiratory Review*, 2019. 28(152). DOI: 10.1183/16000617.0003-2019
19. Nguyen, N.T., et al., Improvement of restrictive and obstructive pulmonary mechanics following laparoscopic bariatric surgery. *Surgical endoscopy*. 2009. 23, 808-812. DOI: 10.1007/s00464-008-0084-9
20. Mawlichanów, M., et al., Bariatric Surgery in Asthma: A Narrative Review. *Medicina*. 2024. 60(5), 806. doi.org/10.3390/medicina60050806
21. Sharma, V. and D.C. Cowan, Obesity, inflammation, and severe asthma: an update. *Current allergy and asthma reports*. 2021. 21(12), 46. DOI: 10.1007/s11882-021-01024-9
22. Freire, R., Scientific evidence of diets for weight loss: Different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. *Nutrition*. 2020. 69, 110549. DOI: 10.1016/j.nut.2019.07.001
23. Jessri, M., et al., Identification of dietary patterns associated with obesity in a nationally representative survey of Canadian adults: application of a priori, hybrid, and simplified dietary pattern techniques. *The American journal of clinical nutrition*. 2017. 105(3), 669-684. DOI: 10.3945/ajcn.116.134684
24. Hosseini, B., et al., Effects of fruit and vegetable consumption on risk of asthma, wheezing and immune responses: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2017. 9(4), 341. DOI: 10.3390/nu9040341
25. Trompette, A., et al., Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nature medicine*. 2014. 20(2), 159-166. DOI: 10.1038/nm.3444
26. Wood, L.G., M.L. Garg, and P.G. Gibson, A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011. 127(5), 1133-1140. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.036
27. Oudjedi, A. and K.S. Aissa, Associations between obesity, asthma and physical activity in children and adolescents. *Apunts Sports Medicine*. 2020. 55(205), 39-48. doi.org/10.1016/j.apunsm.2020.02.003
28. França-Pinto, A., et al., Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*, 2015. 70(8), 732-739. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206070
29. Hewitt, M., et al., Acute exercise decreases airway inflammation, but not responsiveness, in an allergic asthma model. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2009. 40(1), 83-89. doi: 10.1165/rcmb.2008-0172OC
30. Handzlik, M.K., et al., The influence of exercise training status on antigen-stimulated IL-10 production in whole blood culture and numbers of circulating regulatory T cells. *European journal of applied physiology*. 2013. 113, 1839-1848. DOI: 10.1007/s00421-013-2614-y
31. Fernandes, P., et al., Physical exercise induces immunoregulation of TREG, M2, and pDCs in a lung allergic inflammation model. *Frontiers in immunology*. 2019. 10, 854. doi: 10.3389/fimmu.2019.00854
32. Freitas, P.D., et al., Exercise improves physical activity and comorbidities in obese adults with asthma, 2018, Eur Respiratory Soc. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001574
33. Kuder, M.M. and S.M. Nyenhuis, Optimizing lifestyle interventions in adult patients with comorbid asthma and obesity. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2020. 14, 1753466620906323. doi: 10.1177/1753466620906323
34. Kanwar, M.K., et al., Beneficial Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Asthma: A Literature Review. *Cureus*. 2022. 14(10). DOI: 10.1177/1753466620906323
35. Tashiro, H., et al., Impact of obesity in asthma: Possible future therapies. *Allergology International*. 2024. 73(1), 8-57. doi.org/10.1016/j.alit.2023.08.007