

Systemische inflammatie bij obesitas en astma

Systemic inflammation in obesity and asthma

Auteurs: A. van Huisstede en G.J. Braunstahl

Trefwoorden: adipokines, astma, metabool syndroom, obesitas, systemische inflammatie

Key words: adipokines, asthma, metabolic syndrome, obesity, systemic inflammation

Samenvatting

De prevalenties van zowel astma als obesitas zijn de afgelopen jaren sterk toegenomen, wat suggereert dat tussen deze 2 aandoeningen een relatie zou kunnen bestaan. Obese astmapatiënten hebben een ernstiger vorm van astma, met slechtere astmacontrole en verminderde reactie op corticosteroïden. Astma is geassocieerd met luchtweginflammatie en reversibele luchtwegobstructie. Obese astmapatiënten hebben niet de klassieke tekenen van luchtweginflammatie, waarschijnlijk omdat geen sprake is van een Th2-cel-gemedieerde inflammatie. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat cytokines die worden uitgescheiden door vetweefsel een systemische inflammatie veroorzaken. Deze systemische inflammatie heeft waarschijnlijk ook effecten op de longen. Over de mechanismen die ten grondslag liggen aan de relatie tussen astma en obesitas, is nog geen consensus. Waarschijnlijk zal niet 1 factor de oorzaak zijn, maar is het een multifactorieel proces. Mogelijk betreft het bij obesitas een ander astmafenotype. Ondanks dat de interactiemechanismen tussen obesitas en astma nog niet geheel opgehelderd zijn, is het duidelijk dat obesitas een belangrijke rol speelt bij de huidige toename van astmaprevalentie.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2010;4:156-164)

Summary

The prevalences of obesity and asthma have increased during the last decades, suggesting a relation between obesity and asthma. Obese asthmatics have a more severe form of asthma, with worse asthma control and decreased response to inhaled corticosteroids. Asthma is associated with airway inflammation and reversible airway obstruction. Obese asthmatics do not have the classical signs of airway inflammation, so far there is no evidence for a Th-2 cell mediated inflammatory response. There are suggestions that cytokines produced by the adipose tissue cause a systemic inflammation that spills over to the lungs. Yet consensus on the underlying mechanisms of the relationship between asthma and obesity is absent. A multifactorial influence is the most plausible explanation. There might be a different phenotype of asthma in obese patients. Nevertheless the interaction mechanisms between obesity and asthma are not completely understood; it is obvious that obesity plays an important role in the present increase of asthma prevalence.

Auteur: mw. drs. A. van Huisstede, arts-onderzoeker longziekten, dhr. dr. G.J. Braunstahl, longarts, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. A. van Huisstede, Secretariaat Maatschap Interne Geneeskunde, Sint Franciscus Gasthuis, Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam, e-mailadres: a.vanhuisstede@sfg.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: A. van Huisstede en G.J. Braunstahl hebben inzake het onderzoeksprotocol 'Obesity and asthma: effect of bariatric surgery on lung function, inflammation and quality of life' financiële ondersteuning ontvangen van Novartis, AstraZeneca, GSK en stichting Bevordering Onderzoek St Franciscus Gasthuis.

Inleiding

Obesitas is een groot gezondheidsprobleem, niet alleen in Nederland maar wereldwijd. Obesitas is gedefinieerd als een abnormale of excessieve vetaccumulatie die de gezondheid kan schaden. Obesitas wordt geclassificeerd door middel van de body-mass index (BMI) (zie *Tabel 1* op pagina 158). De World Health Organisation (WHO) heeft berekend dat in 2005 wereldwijd ongeveer 1,6 biljoen volwassenen overgewicht hadden en tenminste 400 miljoen volwassenen obees waren. Bovendien wordt voorspeld dat in 2015 ongeveer 2,3 biljoen volwassenen overgewicht zullen hebben en meer dan 700 miljoen mensen obees zullen zijn (www.who.int).

Tegelijkertijd neemt ook de prevalentie van astma wereldwijd toe, hetgeen suggereert dat een relatie zou kunnen bestaan tussen deze 2 aandoeningen.¹ Vele epidemiologische studies bevestigen de relatie tussen obesitas en astma bij zowel kinderen als volwassenen.²

De observatie dat gewichtsverlies na bariatrische chirurgie of een dieet astma verbetert, ondersteunt de relatie tussen obesitas en astma.³ Bovendien hebben obese patiënten met persisterend astma een significant slechtere astmagerelateerde kwaliteit van leven, minder astmacontrole en meer astmagerelateerde ziekenhuisopnames dan astmapatiënten met een normale BMI.⁴

De relatie tussen obesitas en astma kan door meerdere hypothesen worden verklaard. Dit artikel zal kort de verschillende hypothesen bespreken. Daarna zal dieper worden ingegaan op de aard van de bronchiale inflammatie bij obesitaspatiënten met astma. Tot slot richten wij ons op de aanwijzingen voor systemische inflammatie als interactiemechanisme tussen obesitas en astma. Hierbij worden verschillende mediators apart besproken.

Hypothesen die de relatie tussen obesitas en astma kunnen verklaren

Hoewel meerdere hypothesen de relatie tussen astma en obesitas kunnen verklaren, is een causaal verband nog allerminst bewezen. In eerdere reviews over de relatie tussen obesitas en astma wordt gesproken over 5 verschillende hypothesen.

Ten eerste eten obese mensen vaak voedsel met minder voedingswaarde, minder vitamines en rijk aan vet. Een hoge vetinname is geassocieerd met de di-

agnose astma.⁵ Ook zink- en magnesiumdeficiënties zijn geassocieerd met astmasymptomen en bronchiale hyperreactiviteit (BHR).⁶

Ten tweede kan het zijn dat de genetische risicofactoren voor het ontwikkelen van obesitas en astma deels overlappend zijn, wat ook ondersteund wordt door een studie onder 1.384 tweelingen, waarbij een sterke associatie tussen astma en BMI werd gevonden.⁷

Ten derde zijn verschillende comorbiditeiten zowel een risicofactor voor astma als voor obesitas. Zo is bijvoorbeeld obesitas een risicofactor voor gastrooesofageale refluxziekte, dat op zijn beurt weer een risicofactor is voor astma.⁸ Hetzelfde geldt voor obstructief slaapapnoesyndroom (OSAS); de prevalentie van OSAS is hoger bij ernstige astmapatiënten.⁹

Ten vierde leidt obesitas niet tot een obstructieve, maar vaak tot een restrictieve longfunctiestoornis. Obese mensen hebben een kleiner teugvolume, een verhoogde ademfrequentie en een afgenomen expiratoir reservevolume.¹⁰ Het afgenomen longvolume is geassocieerd met een verminderde diameter van de perifere luchtwegen. Dit leidt tot een minder effectieve werking van de gladde spiercellen in de luchtwegen: de actine-myosine bruggen die normaal gesproken snel bewegen veranderen in langzame bruggen (zie *Tabel 2* op pagina 158).¹¹ Daarnaast heeft Bergeron laten zien dat ook vervetting van de luchtwegen plaatsvindt bij obesitas, waardoor bijvoorbeeld bij bronchoscopie de kraakbeenringen minder goed te zien zijn.¹² Torchio et al. hebben aangetoond dat mensen met een hogere BMI eerder zullen reageren met een daling van hun 'forced expiratory volume' in 1 seconde (FEV1) bij een methacholine provocatietest.¹³ Dit alles bij elkaar genomen kan een verklaring zijn waarom obese mensen meer klachten van dyspneu ervaren.

De vijfde hypothese houdt in dat systemische inflammatie door middel van verschillende adipokines leidt tot astma. Bij coronairlijden is sprake van *lokale* inflammatie in de atherosclerotische plaque wat kenmerkend is voor de pathogenese en progressie van de ziekte. *Systemische* inflammatie wordt echter ook verondersteld significant bij te dragen aan dit proces. Dezelfde hypothese zou kunnen opgaan voor astma bij obesitas, waarbij systemische inflammatie de luchtweginflammatie veroorzaakt of versterkt.¹⁰ Hierbij wordt verondersteld dat inflammatoire mediators vanuit het vetweefsel in de bloedbaan terechtkomen. Over de mechanismen die ten grondslag liggen aan de relatie tussen astma en obesitas, is nog geen con-

Tabel 1. Classificatie van verschillende BMI-klassen.

BMI (kg/m ²)	Classificatie
<18,5	ondergewicht
18,5-25	normaal gewicht
25-30	overgewicht
30-40	obesitas
>40	morbide obesitas

BMI='body-mass index'

sensus. Waarschijnlijk zal niet 1 factor de oorzaak zijn, maar is het een multifactorieel proces.

Omdat er aanwijzingen zijn dat bij obese patiënten sprake is van een niet-allergisch astma speelt in de recente literatuur de vraag of sprake is van een ander astmafenotype bij obesitas.

Tekenen van bronchiale inflammatie bij obese astmapatiënten

Astma wordt klassiek gekarakteriseerd door een Th2-celgemedieerde allergische luchtweginflammatie. De karakteristieken van luchtweginflammatie van astma ('exhaled nitric oxide' (eNO) en ontstekingscellen in geïnduceerd sputum) zijn ook bij obesitas onderzocht. eNO kan worden gezien als een marker van een eosinofiele ontsteking in de luchtwegen. De Winter et al. toonden aan dat een hogere BMI gepaard gaat met een hogere eNO in gezonde patiënten.¹⁴ McLachlan et al. echter vonden tegenstrijdige resultaten in een geboortecohort onderzoek van 1.000 personen.¹⁵ Kazaks et al. vonden geen significante relatie tussen uitgedemde NO en BMI bij volwassen patiënten met astma.¹⁶ Voor het gebruik van corticosteroiden was echter niet gecorrigeerd.

Bij astma is het aantal eosinofielen in het sputum verhoogd. Verschillende studies vonden geen of zelfs een omgekeerde relatie tussen het aantal sputumeosinofielen en BMI. Todd et al. vonden geen relatie tussen cellulair inflammatie van de luchtwegen en BMI tussen gezonde en astmapatiënten, zelfs na correctie voor corticosteroidengebruik.¹⁷ Sutherland et al. vonden geen verschil in aantallen sputumcellen van obese en niet-obese astmapatiënten.¹⁸ Van Veen et al. hebben gekeken naar tekenen van luchtweginflammatie bij obese en niet-obese patiënten met moeilijk behandelbaar astma.¹⁹ Zij vond een omgekeerde relatie tussen obesitas enerzijds en sputum eosinofielen en eNO anderzijds.

Tabel 2. Longfunctieveranderingen bij obesitas.

Longfunctieparameters	Verandering bij obesitas
ademmechanica	afname totale respiratoire compliantie toename luchtwegweerstand
respiratoire spierkracht	afname MIP/MEP
ademarbeid	toegenomen ademarbeid toegenomen O ₂ -consumptie
adempatroon	toename ademhalingsfrequentie afname teugvolume
longvolumes	afname FRC afname ERV normaal of verlaagde VC normaal of verlaagde TLC
luchtwegdiameter	verminderd
luchtweg gladde spiercel	verhoogde bronchiale hyperreactiviteit

MIP=maximale inspiratoire druk, MEP=maximale expiratoire druk, FRC= functionele residuale capaciteit, ERV=expiratoir reservevolume, VC=vitale capaciteit, TLC=totale longcapaciteit

Indien de relatie tussen astma en obesitas te verklaren is door een allergische luchtweginflammatie, dan zou ook een relatie moeten zijn tussen obesitas en andere allergische aandoeningen zoals allergische rinitis of allergische conjunctivitis. Daar is echter weinig onderzoek naar gedaan. Loerbrocks et al. vonden dat hooikoorts geen verklaring was voor de relatie tussen obesitas en astma.²⁰

Uit bovenstaande kan geconcludeerd worden dat de mogelijke luchtweginflammatie bij obesitas en astma zich niet uit in verhoging van de klassieke markers van luchtweginflammatie. Er kan echter sprake zijn van een neutrofiële, in plaats van een eosinofiele, ontstekingsreactie bij obesitas en astma. Allergie is waarschijnlijk geen belangrijke factor in de relatie tussen obesitas en astma. Het is dus aannemelijk dat andere factoren die gerelateerd zijn aan obesitas hun invloed hebben op de luchtwegen, en dat sprake is van een ander fenotype van astma bij obesitas.

Systemische inflammatie en luchtweginflammatie bij obesitas

Obesitas wordt nu gezien als een staat van chronische laaggradige systemische inflammatie. De oorzaak hiervan ligt in een disbalans van pro- en anti-

inflammatoire eiwitten voornamelijk geproduceerd door de cellen in het vetweefsel.

Vetweefsel werd traditioneel gezien als een orgaan voor energieopslag. Maar de laatste jaren wordt het ook steeds meer gezien als een endocrien orgaan. Het vetweefsel is een bron van bioactieve peptiden, welke adipokines worden genoemd.²¹ In 1993 hebben Hotamisligil et al. ontdekt dat vetcellen (adipocyten) in knaagdieren TNF-alfa uitscheiden. TNF-alfa is een pro-inflammatoire cytokine.²² Sindsdien zijn meer inflammatoire peptiden gevonden die een relatie hebben met adipositas. Voorbeelden van adipokines zijn leptine, adiponectine en resistine. Daarnaast spelen ook interleukine (IL)-6 en TNF-alfa een rol. Deze laatste worden geproduceerd door macrofagen gelegen in het vetweefsel.

Leptine

Leptine (Grieks leptos, dun) wordt uitgescheiden door vetweefsel en zorgt voor het gevoel van verzadiging en verhoogt het metabolisme. Bovendien beïnvloedt leptine de T-cel immuunrespons en stimuleert het de proliferatie van T-helpercellen, wat leidt tot verhoogde productie van pro-inflammatoire cytokines.²³ In obese patiënten is de serum-leptineconcentratie duidelijk verhoogd, waarschijnlijk ten gevolge van hypertrofische en hyperplastische adipocyten.^{24,25} Er wordt dus meer leptine gemaakt, maar ook is sprake van een relatieve leptineresistentie. Hier kan een vergelijking worden getrokken met insuline, en insulineresistentie. Ook hier is de eerste reactie van het lichaam om meer insuline te maken, zodat hetzelfde fysische resultaat behaald blijft.

In een dierenmodel van Shore et al. (ovalbuminegeïnduceerde allergische luchtweginflammatie), waarbij muizen exogeen leptine kregen toegediend, zorgde ovalbumineblootstelling voor een verdere verhoging van de serum-leptineconcentratie.²⁶ Toediening van leptine leidde in deze situatie tot een extra toename in bronchiale hyperreactiviteit en serum IgE na blootstelling aan ovalbumine.

Guler et al. vonden dat de mediane serum-leptineconcentratie van kinderen (met name jongens) significant hoger was in kinderen met astma dan in gezonde controles, ondanks dat er geen verschil in BMI was.²⁷ Bij een studie met kinderen met een laag geboortegewicht, die daarna obese waren geworden, toonden Mai et al. aan dat de astmapatiënten een

mediane leptineconcentratie hadden die tweemaal hoger was dan de kinderen zonder astma, terwijl dit niet het geval was in de niet-obese kinderen.²⁸

De leptineconcentratie is dus niet alleen verhoogd bij obesitas, maar ook bij astma. Het onderzoek bij kinderen toonde zelfs een synergistisch effect aan van obesitas en astma op de leptineconcentratie.

Adiponectine

Adiponectine is een hormoon dat de insulinehuishouding regelt. Daarnaast heeft het ook anti-inflammatoire effecten; het vermindert de productie van pro-inflammatoire cytokines en verhoogt de productie van IL-10 en IL-1. Obesitas is geassocieerd met veel necrose van de adipocyten, waardoor het interstitium wordt blootgesteld aan vrijkomende vetdruppels. Macrofagen verzamelen zich rondom deze necrotiserende adipocyten en worden functioneel actief. Deze macrofagen produceren TNF-alfa en IL-6, die de lokale productie van adiponectine doen afnemen.²⁹ Dit zou de verminderde concentratie van adiponectine bij obese patiënten kunnen verklaren. Plasma-adiponectinelevels zijn omgekeerd gerelateerd aan BMI.³⁰

Toediening van exogeen adiponectine zorgde in een muismodel met ovalbumine-geïnduceerde BHR voor een afname van het cellulaire infiltraat en Th2-cytokinelevels. Bovendien werd na de ovalbumineprovocatie een 30% vermindering van de serum-adiponectinelevels gemeten.³¹ In muizen is de associatie tussen adiponectine en astma bidirectioneel: de serum-adiponectineconcentratie is verminderd bij allergische reacties en adiponectine vermindert allergische luchtweginflammatie.³¹ Dit wordt ondersteund door het dierenmodel van Medoff et al.³² Deze onderzoekers vonden een toegenomen luchtwegontsteking (gekenmerkt door eosinofielen en monocyten) na sensitisatie en blootstelling aan ovalbumine in adiponectine-deficiënte muizen. Meerdere studies hebben de link tussen adiponectine en astma niet aangetoond.³³⁻³⁵ Sood et al. vonden in een cross-sectionele studie dat astmapatiënten een lagere serumconcentratie adiponectine hebben dan gezonde patiënten.³⁶ In een andere studie van Sood et al. werden de effecten van allergeeninhalatie op de serum-adiponectineconcentratie in mensen met astma onderzocht.³⁷ Specifieke allergeeninhalatie in astmatische patiënten verlaagde niet acuut de serum-adiponectineconcentratie. Dit suggereert dat lagere adiponectineconcentraties bij obese astmapatiënten

Tabel 3. Definitie metabool syndroom volgens NCEP-ATPIII-criteria op basis van klinische kenmerken.

Risicofactor	Doelstelling
Abdominale obesitas (middellomtrek)	
- mannen	>102 cm
- vrouw	>88 cm
Triglyceriden	>1,7 mmol/l of behandeling voor hypertriglyceridemie
HDL-cholesterol	
- mannen	<1,03 mmol/l of behandeling voor laag HDL-C
- vrouwen	<1,3 mmol/l of behandeling voor laag HDL-C
Bloeddruk	≥130/≥85 mmHg of behandeling voor hypertensie
Bloedsuiker (plasma)	≥6,1 mmol/l of behandeling voor hyperglykemie

HDL=high density lipoproteïne

niet alleen het effect zijn van obesitas. Het is daarom mogelijk dat lage adiponectineconcentraties de ontwikkeling (en wellicht het fenotype) van astma bij obese patiënten gedeeltelijk kunnen verklaren.

Resistine

Resistine is ontdekt in 2001 en werd toen beschouwd als de mogelijke link tussen obesitas en diabetes. In vetweefsel zijn het vooral monocyt en macrofagen die resistine produceren (reviewed door Filkova et al.).³⁸ Ondanks vele recente studies over de pathofysiologie van resistine is nog maar weinig bekend hoe resistine werkt op het proces van inflammatie. Resistine is verhoogd in een muismodel van genetische en dieet-geïnduceerde obesitas.³⁸

Over de relatie tussen resistine en astma zijn tegenstrijdige studies gepubliceerd. In een astmacohort is aangetoond dat resistineconcentraties hoger zijn in astmatische patiënten vergeleken met controlepatiënten. Bovendien is de concentratie resistine hoger bij ernstigere astmapatiënten.³⁹ Daar staat tegenover dat atopische astmatische kinderen een lagere resistineconcentratie hebben dan non-atopische astmapatiënten en de controlegroep.³³

Cytokines geproduceerd door macrofagen

Xu et al. hebben in een muismodel histologisch bewijs laten zien voor een significante infiltratie van macrofagen in het vetweefsel van obese muizen.⁴⁰ Bovendien toonden deze onderzoekers ook aan dat vele inflammatie- en specifieke macrofaaggenen dramatisch meer tot expressie komen in het vetweefsel. Dit suggereert dat macrofagen in vetweefsel een actieve rol spelen bij obesitas en macrofaaggerelateerde inflammatie.

Weisberg et al. hebben daarnaast gekeken naar gen-

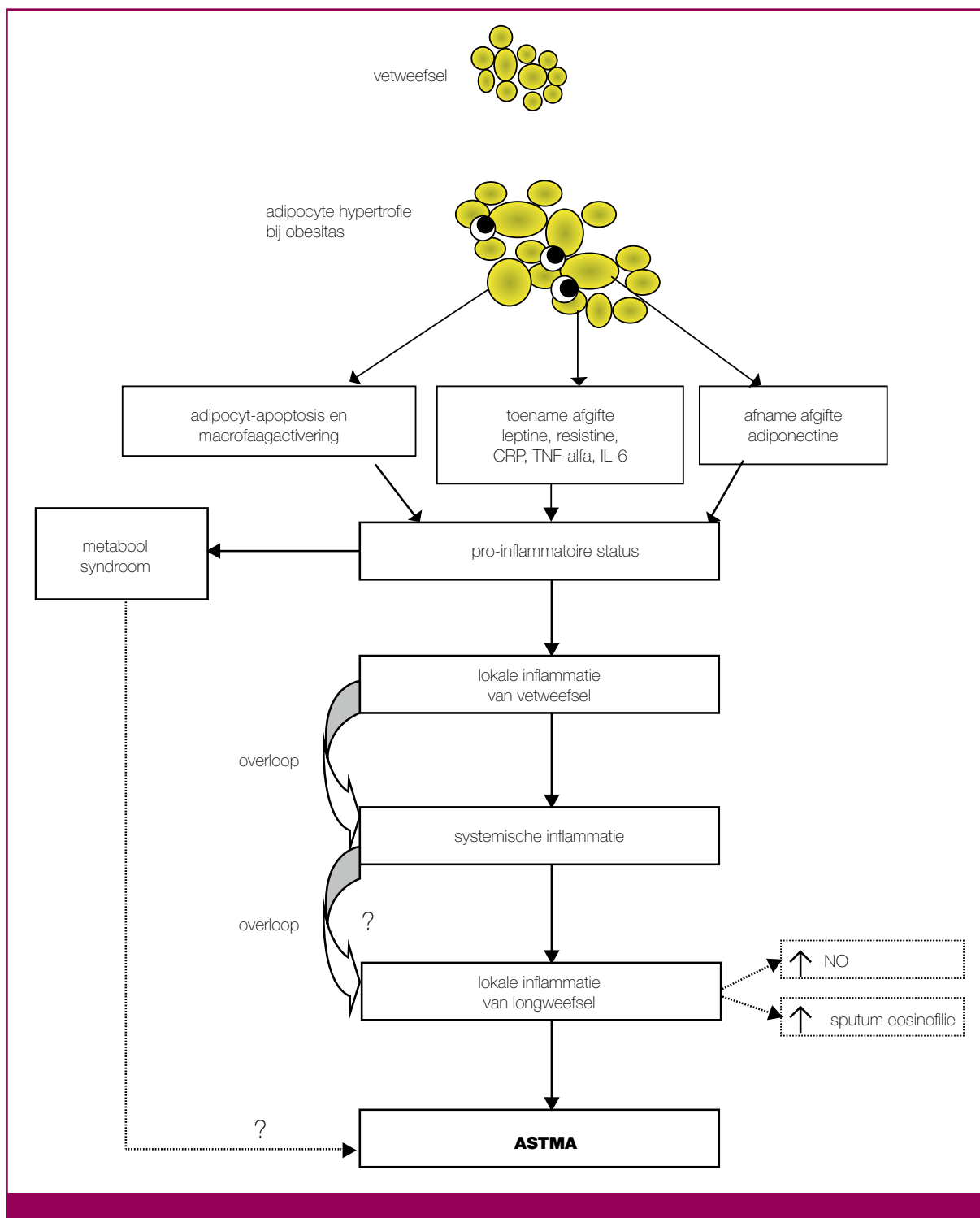
expressie in vetweefsel van muizen met een verschillende ernst van obesitas.⁴¹ Dit onderzoek laat zien dat de macrofagen verantwoordelijk zijn voor bijna alle expressie van TNF-alfa en IL-6 in het vetweefsel.

TNF-alfa

TNF-alfa is een potent pro-inflammatoir cytokine en wordt vooral geproduceerd door macrofagen. TNF-alfa is betrokken bij vele processen in het lichaam waaronder ontsteking, celproliferatie, celdifferentiatie, apoptose en vetmetabolisme. Hotamisligil et al. hebben laten zien dat obese patiënten een 2,5-maal grotere expressie van TNF-alfa mRNA in het vet hebben dan de slanke controlegroep.⁴² Castro-Giner et al. vonden bewijs voor een complex patroon van interactie tussen obesitas en astma, nadat zij hadden gekeken naar het gezamenlijke effect van obesitas en TNF-alfa op astma.⁴³

Interleukine-6

IL-6 wordt geproduceerd in vetweefsel en de serumconcentratie van IL-6 is hoger bij ernstiger overgewicht. Daarnaast is gewichtsverlies geassocieerd met veranderingen in de concentratie van IL-6.⁴⁴ IL-6 reguleert de productie van het sterke pro-inflammatoire eiwit C-reactief proteïne (CRP). De associatie tussen astma en CRP is niet geheel duidelijk. Bij een Finse studie van 1.513 mannen (97 met astma) van 45-74 jaar oud, werd gekeken naar de associatie tussen astma en CRP, serum amyloid-A en plasma fibrinogeen.⁴⁵ Alle inflammatoire markers waren significant gerelateerd met astmaprevalentie. Echter, de oudere leeftijd van deze patiënten was een zwakte van deze studie. De kans dat toch sprake was van COPD in plaats van astma was groot, met name



Figuur 1. Overzicht van de effecten van obesitas op astma. Vetweefsel wordt hypertrofisch bij obesitas. De adipocyten worden hypoxisch als ze groter worden, omdat de vascularisatie te kort schiet. De adipocyten ondergaan apoptose en macrofagen worden geactiveerd. De activering van macrofagen zorgt voor een verhoogde afgifte van TNF- α en interleukine (IL)-6. Daarnaast worden meer pro-inflammatoire adipokines (leptine, resistine) en minder adiponectine (anti-inflammatoir) afgegeven door het vetweefsel. Hierdoor vindt een overloop plaats naar het bloed, waardoor een chronische laaggradige systemische inflammatie ontstaat. De systemische inflammatie kan de lokale inflammatie van het longweefsel versterken, wat uiteindelijk leidt tot astma. Daarnaast draagt de pro-inflammatoire status ook bij aan insulineresistentie en het metabool syndroom.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Tussen obesitas en astma lijkt een relatie te zijn. Hoe deze relatie tot stand komt is nog niet geheel duidelijk.
2. Bij obesitas is sprake van een chronische laaggradige systemische inflammatie door een verhoogde productie van pro-inflammatoire eiwitten, waardoor een disbalans ontstaat tussen pro- en anti-inflammatoire factoren.
3. Er zijn nieuwe aanwijzingen dat insulineresistentie ook een rol speelt bij de relatie tussen astma en obesitas, wellicht is dus sprake van een 'pulmonaal-metabool syndroom'.
4. Bij elke obese astmapatiënt dient behalve de behandeling voor astma ook gedacht te worden aan een programma voor gewichtsreductie.

omdat veel mannen (ex-)rokers waren.

Samenvattend kan worden gezegd dat verder onderzoek nodig is om te zien of een veranderde balans tussen pro- en anti-inflammatoire cytokines in het serum ook leidt tot een veranderde concentratie van dezelfde cytokines in het longweefsel. Daarbij moet dan ook sprake zijn van een locale reactie van het longweefsel op deze verschillende cytokines. Pas dan is de causaliteit van deze cytokines op astma aangetoond.

Metabool syndroom

Obesitas, en voornamelijk centrale obesitas, is een belangrijk component van het metabool syndroom. Het metabool syndroom is een term voor het cluster van type-2-diabetes mellitus, hypertensie, dyslipidemie en centrale obesitas (zie *Tabel 3*).

Zoals al eerder gezegd, zorgt obesitas voor veranderingen in adipokines. Deze immuunmodulerende factoren zijn ook van belang bij de ontwikkeling van insulineresistentie en, zoals hierboven uitgebreid besproken, mogelijk ook bij de ontwikkeling van astma.⁴⁶ Insulineresistentie is een onderdeel van het metabool syndroom. De pro-inflammatoire status is een overeenkomst tussen het metabool syndroom en astma. Het is dan ook te verwachten dat insulineresistentie een sterkere risicofactor voor astma is dan obesitas. Lee et al. hebben gekeken naar de relatie tussen astma en het metabool syndroom. Deze onderzoekers vonden dat het metabool syndroom geassocieerd is met astmasymptomen.⁴⁷ Thuesen et al. vonden in een recente 'population-based', prospectieve studie in 1.443 volwassenen dat insulineresistentie een nog sterkere risicofactor is voor astma-

symptomen dan obesitas.⁴⁸ Er zijn dus aanwijzingen dat insulineresistentie ook een rol speelt bij de relatie tussen astma en obesitas. Wellicht dat sprake kan zijn van een 'pulmonaal-metabool syndroom'.

Kritische kanttekeningen

Bij veel van de bovenstaande, vaak epidemiologische studies bij mensen is astma gedefinieerd als 'doktergediagnosticeerd' astma. Dit wil dus niet zeggen dat ook daadwerkelijk uitgebreide longfunctietesten zijn verricht om de diagnose 'astma' te stellen. Vaak is de diagnose alleen gesteld op basis van symptomen en medicatiegebruik. De vraag is dus of al deze patiënten ook daadwerkelijk astma hebben. In een retrospectieve studie onder kinderen is echter aangetoond dat tussen huisarts- en specialist-gediagnosticeerd astma een sterke correlatie is, en dat dit niet beïnvloed werd door BMI.⁴⁹ Bij volwassenen is een uitgebreid onderzoek geweest onder patiënten waar al eerder de diagnose 'astma' was gesteld waarbij nogmaals uitgebreid naar de diagnose werd gekeken. Bij 31,8% van de obese en 28,7% van de niet-obese groep ($p=0,46$) werd de diagnose 'astma' alsnog verworpen.⁵⁰ Het percentage onjuiste astmadiagnoses is gelijk in zowel de obese als in de niet-obese groep. De relatie tussen obesitas en astma mag dus niet worden verklaard door het feit dat vaker een onjuiste diagnose 'astma' wordt gesteld in de obese populatie dan in de normale populatie.

Een ander nadeel van bijna alle studies is dat ze gebaseerd zijn op zelf-gerapporteerd gewicht. Een BMI gebaseerd op zelf-gerapporteerde lengte en gewicht is niet accuraat voor kinderen en volwassenen.⁵¹ Het gewicht wordt ondergerapporteerd en de lengte

overgerapporteerd. Hiervoor is echter wel een algoritme beschikbaar om te corrigeren.

Tot slot wordt meestal niet gekeken naar de lokalisatie van het vetweefsel. Een middelomtrek, of nog geschikter een MRI-gebaseerd viscerale vetkwantificatie, geeft mogelijk nauwkeurigere informatie dan een BMI.

Conclusie

Uit het bovenstaande kan worden geconcludeerd dat tussen obesitas en astmasymptomen zeker een relatie is. Of daadwerkelijk ook sprake is van astma bij alle obese patiënten met astmasymptomen blijft twijfelachtig. Hoe de relatie tussen obesitas en astma precies tot stand komt is nog niet duidelijk. Waarschijnlijk is het een combinatie van meerdere factoren. De invloed van het overgewicht op de longfunctie is daar één van. Een andere factor is de productie van pro-inflammatoire adipokines door het vetweefsel. Deze pro-inflammatoire status leidt ook tot insulineresistentie en het metabool syndroom (zie *Figuur 1* op pagina 162). De pathogenese van astma bij obesitas kan dus een metabole oorzaak hebben en wellicht maakt astma deel uit van het 'pulmonaal-metabool syndroom'.

Om de causale relatie tussen obesitas en astma te bewijzen, is verder onderzoek nodig waarbij astma wordt gedefinieerd volgens de geldende GINA-richtlijnen. Hierbij dient nauwkeurig gekeken te worden naar bronchiale inflammatie in obese astmapatiënten en de effecten van gewichtsverlies op deze mogelijke inflammatie. Het is in ieder geval duidelijk dat obesitas zorgt voor een ander fenotype van astma, waarbij gewichtsverlies een belangrijk onderdeel moet zijn van de behandeling van astma.

Dankbetuiging

De auteurs danken professor P.S. Hiemstra voor het kritisch becommentariëren van het manuscript.

Referenties

1. James AL, Knuijan MW, Divitini ML, et al. Changes in the prevalence of asthma in adults since 1966: the Busselton health study. *Eur Respir J*. 2010;35:273-8.
2. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6.
3. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008;63:671-6.
4. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol* 2010;108:729-34.
5. Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol* 2005;6:537-9.
6. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56(Suppl 2):ii64-73.
7. Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1235-41.
8. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091-7.
9. Julien JY, Martin JG, Ernst P, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:371-6.
10. Beuther DA. Obesity and asthma. *Clin Chest Med* 2009;30:479-88, viii.
11. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:925-7.
12. Bergeron C, Boulet LP, Hamid Q. Obesity, allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1102-4.
13. Torchio R, Gobbi A, Gulotta C, et al. Mechanical effects of obesity on airway responsiveness in otherwise healthy humans. *J Appl Physiol* 2009;107:408-16.
14. De Winter-de Groot KM, Van der Ent CK, Prins I, et al. Exhaled nitric oxide: the missing link between asthma and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:419-20.
15. McLachlan CR, Poulton R, Car G, et al. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:634-9.
16. Kazaks A, Uriu-Adams JY, Stern JS, et al. No significant relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in people with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:929-30.
17. Todd DC, Armstrong S, D'Silva L, et al. Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1049-54.
18. Sutherland TJ, Cowan JO, Young S, et al. The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:469-75.
19. Van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008;63:570-4.
20. Loerbroks A, Apfelbacher CJ, Amelang M, et al. Obesity and adult asthma: potential effect modification by gender, but not by hay fever. *Ann Epidemiol* 2008;18:283-9.

21. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 2006;64:355-65.
22. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
23. Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-901.
24. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
25. Couillard C, Mauriege P, Imbeault P, et al. Hyperleptinemia is more closely associated with adipose cell hypertrophy than with adipose tissue hyperplasia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:782-8.
26. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:103-9.
27. Guler N, Kirerleri E, Ones U, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
28. Mai XM, Bottcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:523-30.
29. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E527-33.
30. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelnik K, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003;52:942-7.
31. Shore SA, Terry RD, Flynt L, et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:389-95.
32. Medoff BD, Okamoto Y, Leyton P, et al. Adiponectin deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;41:397-406.
33. Kim KW, Shin YH, Lee KE, et al. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:535-40.
34. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, et al. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy* 2009;64:770-7.
35. Sutherland TJ, Sears MR, McLachlan CR, et al. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:101-7.
36. Sood A, Cui X, Qualls C, et al. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax* 2008;63:877-82.
37. Sood A, Qualls C, Seagrave J, et al. Effect of specific allergen inhalation on serum adiponectin in human asthma. *Chest* 2009;135:287-94.
38. Filkova M, Haluzik M, Gay S, et al. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009;133:157-70.
39. Laroche J, Freiler J, Dice J, et al. Plasma resistin levels in asthmatics as a marker of disease state. *J Asthma* 2007;44:509-13.
40. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.
41. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
42. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
43. Castro-Giner F, Kogevinas M, Imboden M, et al. Joint effect of obesity and TNFA variability on asthma: two international cohort studies. *Eur Respir J* 2009;33:1003-9.
44. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, et al. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003;148:535-42.
45. Jousilahti P, Salomaa V, Hakala K, et al. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:381-5.
46. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1087-93.
47. Lee EJ, In KH, Ha ES, et al. Asthma-like symptoms are increased in the metabolic syndrome. *J Asthma* 2009;46:339-42.
48. Thuesen BH, Husemoen LL, Hersoug LG, et al. Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults. *Clin Exp Allergy* 2009;39:700-7.
49. Lang JE, Feng H, Lima JJ. Body mass index-percentile and diagnostic accuracy of childhood asthma. *J Asthma* 2009;46:291-9.
50. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-31.
51. Gorber SC, Tremblay M, Moher D, et al. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obes Rev* 2007;8:307-26.

Ontvangen 26 februari 2010, geaccepteerd 29 juni 2010