

# Fedme, metabolsk syndrom og astma

## SAMMENDRAG

Det har vært en økende prevalens av både astma og fedme de siste 10-år. Dette har gitt mistanke om kausal sammenheng mellom disse tilstander. I Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag fulgte man en kohort uten astma fra HUNT2 (1995–97) til HUNT3 (2006–08) for å avdekke kumulativ astma-insidens. Insidensen i løpet av 11-årsperioden var 4,1% hos kvinner og 2,9% hos menn. Man studerte betydningen av fedme, målt som kroppsmasseindeks (KMI) og midjeomkrets (MO), i tillegg til metabolsk syndrom, for utvikling av astma. Alle disse faktorer viste seg å øke risiko for astmautvikling. Resultatene beskrives i artikkelen og drøftes i lys av andre studier.

1 Professor og leder av HUNT databank, HUNT forskningssenter, Institutt for samfunnsmedisin (ISM), Det medisinske fakultet (DMF), Norges naturvitenskaplige universitet (NTNU) og fastlege ved Høvdinggården Legekontor, Steinkjer.

2 Master of Public Health, phd-stipendiat, ISM, DMF, NTNU, Trondheim

ILLUSTRASJON: Alf Inge Hellevik, phd-stipendiat, ISM, DMF, NTNU, Trondheim og LIS-lege ortopedisk avdeling, Sykehuset Levanger.

### KONTAKTADRESSE:

Arnulf Langhammer  
Det medisinske fakultet  
Institutt for samfunnsmedisin  
NTNU  
NO-7489 Trondheim  
arnulf.langhammer@ntnu.no

ARNULF LANGHAMMER<sup>1</sup> OG BEN MICHAEL BRUMPTON<sup>2</sup>, NTNU, Trondheim

Det har vært en dramatisk endring i folkehelseutfordringer de siste 100 år. En betydelig satsning for å bekjempe smittsomme sykdommer gjennom bedret ernæring, hygiene og antibiotika, har økt befolkningens forventede levetid betydelig. Parallelt med dette har man sett økende helseproblemer pga. ikke-smittsomme sykdommer. Mange fagmiljøer rapporterer om økende insidens, som kombinert med generell økning i overlevelse, gir enda større økning i prevalens. Dette gjelder sykdommer som diabetes type II, osteoporose, fedme, kols og astma. Økt levealder i befolkningen kan selvsagt forklare en del av økningen av sykdommer med aldersrelatert insidens, men livsstilsfaktorer har også betydning. Endringene har skjedd ganske raskt og det er derfor usannsynlig at endringer i genomet skulle forårsake dette. For en del sykdommer har nok epigenetiske faktorer betydning, dvs. endringer i hvilke deler av genomet som avleses, men livsstilsfaktorer i seg selv, og i interaksjon med genetiske faktorer, er viktige.

Forskere har tidligere fokusert på enkeltsykdommer. De samme pasienter har imidlertid ofte flere kroniske sykdommer og spørsmålet er i hvilken grad dette kun skyldes eksponering for samme risikofaktorer, genetisk sårbarhet for flere sykdommer eller om enkeltsykdommer øker risiko for andre sykdommer via systemiske effekter. Denne artikkelen vil drøfte hvorvidt det er sammenheng mellom fedme og metabolsk syndrom og astma

delvis basert på studier fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT).

## Astma

Prevalensen av legediagnostisert astma hos voksne varierer betydelig mellom ulike land, fra 0,2% i Kina til 21% i Australia; den er globalt anslått til å være 4,3% (1). Forskjeller i helsetjenestetilbud og diagnosekriterier kan nok forklare en del av forskjellene, men det er nok utbredt underdiagnostikk av sykdommen samtidig som det er dokumentert økende prevalens, spesielt i USA (2). Nyere studier fra Sverige og Storbritannia har tydet på at prevalensen ikke lenger øker (3–5), mens andre har rapportert om fortsatt økning (6, 7). I HUNT2 (1995–97) rapporterte 4,9% at de hadde astma med symptomer siste år (8) mot 5,3% i HUNT3 (2006–08). Globalt er insidensen per 1000 personår anslått til 4,6 hos kvinner og 3,6 hos menn (9).

Årsaker til utvikling av astma er sammensatte og i stor grad ikke avklart. På den ene siden kan ulike faktorer være årsak til at sykdommen utvikles, opprettholdes eller residiverer, mens samme faktorer eller andre kan bidra til å forverre sykdomskontroll. Astma i nær familie er en av de sterkeste risikofaktorer for sykdomsutvikling (10). Dette beror dels på arv; over 120 ulike gener er vist å ha betydning for start eller utvikling av sykdommen (11), men i tillegg er det ofte felles livsstil og helserelatert adferd i familier som også påvirker dette. Selv om allergisk astma er



Fedme kan ha en mekanisk effekt på lungene ved å begrense bevegeligheten av toraks og diafragma. Dette kan bidra til trangere luftveier og utvikling av bronkial hyperreaktivitet.

ILLUSTRASJON: ALF INGE HELLEVIK

vanligst hos barn, kan dette utvikles uavhengig av alder, og en svensk undersøkelse har vist at familiær atopi var en sterk risikofaktor for astma-insidens også hos voksne (12). Yrkesrelatert eksponering kan forårsake astma, dels gjennom sensitivisering overfor ulike faktorer som inhaleres (90%) og dels via direkte irritasjon av luftveiene (13). Det har vært enighet om at tobakksrøyking forverrer astmasymptomer, men studier tyder også på at dette er en risikofaktor for sykdomsutvikling, spesielt hos de uten atopi (14). Kvinner har høyere risiko for å utvikle astma enn menn, med høyest insidens i fertil alder og senere ved eventuell hormonbehandling i overgangsalder (15). Det virker som østrogen og progesteron øker risiko, mens androgener kan ha beskyttende effekt.

## Fedme og astma

Overvekt og fedme har etter hvert blitt en av de viktigste utfordringer for

folkehelsen. Forekomsten av fedme, definert som kroppsmasseindeks (KMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, har økt i hele Europa. Tilsvarende økte andelen med fedme fra 7,7% hos menn og 13,3% hos kvinner til henholdsvis 22,1 og 23,1% i en 20 årsperiode i HUNT (16). På bakgrunn av samtidig økende prevalens av både astma og fedme, har flere studier sett på mulig kausal sammenheng mellom disse tilstandene, og resultatene viser nokså entydig at fedme er en viktig risikofaktor for utvikling av astma (17, 18). Det er ikke avklart hvilke mekanismer som ligger bak denne sammenhengen, men det ser ut til at flere faktorer spiller inn.

For å avdekke underliggende mekanismer i assosiasjonen mellom fedme og astma, har man forsøkt å studere betydningen av ulike mønstre for distribusjon av kroppsfett og metabolsk syndrom for risiko for astma (19, 20). En viktig feilkilde ved KMI som mål på kroppsfett, er at det inkluderer både fett og muskulatur, og heller ikke predikerer fettfordeling

særlig godt. Vi studerte derfor også midjeomkrets (MO) som mål på fedme; fedme ble da definert som MO  $\geq 88$  cm hos kvinner og MO  $\geq 102$  cm hos menn.

For å undersøke mekanismene bak forholdet mellom fedme og astma, studerte vi også assosiasjonen mellom metabolsk syndrom og astma. Metabolsk syndrom er en gruppe av metabolske komponenter med økt risiko for kardiovaskulær sykdom (21). Utover fedme inngår komponenter som økt nivå av triglyserider, redusert HDL-kolesterol, høyt blodtrykk og økt glukosenivå eller diabetes mellitus. I analyser av metabolsk syndrom og astma-insidens benyttet vi definisjon av metabolsk syndrom iht. Joint Interim Statement (21). Metabolsk syndrom ble definert når tre eller flere av følgende kriterier var oppfylt; i) fedme definert ut fra MO, ii) triglyserider  $\geq 1,7$  mmol/L, iii) HDL-kolesterol  $\leq 1,3$  mmol/L hos kvinner og  $\leq 1,0$  mmol/L hos menn, iv) systolisk blodtrykk  $\geq 130$  mmHg eller diastolisk blodtrykk  $\geq 85$  mmHg

eller bruk av antihypertensiv medikasjon, og v) glukose  $\geq$  5.6 mmol/L eller selvrappert diabetes mellitus. Blodprøvene var ikke fastende, så blodglukoseverdier ble kun brukt om blodprøve ble tatt  $\geq$  4 timer etter siste måltid.

### Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT)

HUNT inviterte i 1984–86 (HUNT1), 1995–97 (HUNT2) og 2006–08 (HUNT3) alle innbyggere eldre enn 19 år til helseundersøkelse (22). Nord-Trøndelag fylke ligger midt i Norge og inkluderer kyst- og innlandskommuner, små byer og landdistrikt. Det har omtrent 127 000 innbyggere hvorav 95 000 er eldre enn 19 år. Data stammer fra spørreskjema, intervjuer, antropometriske målinger og tilleggsundersøkelser i ulike prosjekt. Oppmøtet har avtatt i den voksne gruppen, fra 88 % i HUNT1 til 70 % i HUNT2 og 54 % i HUNT3 (22).

I studier av astmainsidens i løpet av oppfølgingsperioden inkluderte vi 23.000 personer som hadde deltatt i både HUNT2 og HUNT3, var yngre enn 65 år i HUNT3 og som ikke rapporterte å ha eller ha hatt astma i HUNT2. Aldersbegrensningen ble valgt for å redusere risikoen for å feilklassifisere kols som astma og for å unngå at økt sykkelighet og dødelighet relatert til overvekt skulle påvirke assosiasjonen mellom fedme og astma.

### Resultater

Den kumulative insidens av astma i løpet av 11 år var 4,1% hos kvinner og 2,9% hos menn. Analyser med KMI som vekt mål viste at henholdsvis kvinner og menn med fedme hadde 96 % og 84 % økt risiko for å utvikle astma sammenlignet med personer med normal vekt, og man fant også at det var en dose-respons-effekt mellom KMI og astmainsidens (23). Ved bruk av MO som mål på fedme, var fedme assosiert med 88 % og 55 % økt risiko for å utvikle astma hos henholdsvis kvinner og menn. Sammenhengen mellom fedme og astmainsidens var betydelig sterkere blant både kvinner og menn med utdannelse utover videregående skole

(12 år) sammenlignet med personer med kortere utdanning (hos kvinner odds ratio (OR) 3.4 versus 1.8, hos menn OR 3.7 versus 1.6).

Studien viste også at metabolsk syndrom hos kvinner var assosiert med 69 % og hos menn med 41 % økt risiko for å utvikle astma (24). Sammenhengen var ikke påvirket av allergisk rhinitt eller brystbrann/sure oppstøt. Videre studie avdekket at det kun var komponentene MO-definert fedme og høyt blodsukker/diabetes mellitus som bidro til økt risiko for astmautvikling.

### Utfordringer med epidemiologiske studier som HUNT

Man må være bevisst potensielle feilkilder i store epidemiologiske studier som HUNT. Høyt antall inkluderte personer i studien bidrar til høy presisjon som gir relativt smale konfidensintervall til estimerte odds ratio. Seleksjonsbias kan også påvirke resultatene, men ut fra ikke-møtt-studie, både etter HUNT2 og HUNT3, er det ikke grunn til å mistenke at slike feil skulle påvirke resultatene (25). Feilklassifisering av risikofaktorer eller utfall (= insident astma) kan også bidra til feil. Validiteten av selvrappert astma i epidemiologiske studier har vært debattert, men studier har vist akseptabel validitet og reliabilitet av selvrappert astma (26). Prevalensen av astma blant deltagere i HUNT var svært lik tilsvarende tall fra prevalensstudie blant 27.000 tilfeldig utvalgte pasienter i allmennpraksis i samme aldersgruppe (25). Likevel kunne det tenkes at personer med fedme, som fikk astmalignende symptomer under aktivitet, lettere kunne ende opp med astmadiagnose enn slanke personer. Flere studier som har benyttet objektive mål, som bronkodilator reversibilitet, hyperreaktivitet, medikamentbehov eller peak flow-variabilitet i diagnostikk av astma, har ikke kunnet påvise forskjell i feilaktig astmadiagnose blant personer med eller uten fedme (27–29). På den annen side kunne det jo også være mulig at personer med fedme ikke får astmadiagnose pga. at eventuell anstrengelsesrelatert tung pust blir tilskrevet vektproblemet. Et annet

problem i studie av astmainsidens kan være at personen ved start av oppfølging glemmer å rapportere astma fra barneårene, slik at det ikke var utvikling av ny, men residiv av tidligere sykdom. Prospektive studier som har fulgt barn som i utgangspunktet ikke hadde astma gjennom ungdomsårene til voksen alder, har imidlertid funnet assosiasjoner i tråd med de som ble funnet i denne studien (30, 31). Det kan være vanskelig å skille astma fra kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) hos personer over 40–50 år. Derfor foretok vi sensitivitetsanalyser med bruk av mer strikte diagnosekriterier for astma. Personer som rapporterte kols i HUNT3 ble også ekskludert. Resultatene fra sensitivitetsanalysene støttet de opprinnelige funnene. Ettersom det ikke er rapport sammenheng mellom vekt mål og kolsutvikling, ville en eventuell feilklassifisering heller bidra til å svekke de påviste assosiasjoner.

Er de påviste funnene generaliserbare til andre befolkningsgrupper? Nord-Trøndelag fylke er rimelig representativt for den norske befolkning mht. alder, sosioøkonomiske forhold, morbiditet og mortalitet (22), men fylket skiller seg litt ut pga. fravær av større byer. Selv om prevalensen av fedme og astma kan variere mellom befolkninger, er det liten grunn til å tro at dette skulle påvirke de biologiske mekanismene som skulle kunne forklare sammenhengen.

### Vurdering av funnene

Den påviste sammenhengen mellom KMI og astmainsidens er i tråd med resultatene fra andre studier (17, 18, 32). I en større metaanalyse rapporterte også Beuther og Sutherland at fedme økte risiko for astmautvikling med ca. 90 % (18), og heller ikke i denne studien fant man kjønnsrelatert forskjell i assosiasjonen. Fedme kan ha en mekanisk effekt på lungene ved å begrense bevegelighet av toraks og diafragma (33) slik at funksjonell residualkapasitet reduseres. Dette kan bidra til trangere luftveier og utvikling av bronkial hyperreaktivitet (17, 33). Fedme kan også påvirke lungene via forandringer i cytokiner,

kjemokiner og energiregulerende hormoner som kan fremme lokal og systemisk inflammasjon (33–35), men virkningen synes å være uavhengig av eosinofil inflammasjon (19). Felles genetisk disposisjon for astma og fedme er mulig (34, 36). Det har blitt spekulert om personer med fedme som utvikler astma, har en annen fenotype av astma enn personer med astma som utvikler fedme (19). Førstnevnte gruppe har mindre inflammasjon i luftveiene, men mer symptomer, økt risiko for innleggelse i sykehus, økt bruk av helsetjeneste, dårligere respons på inhalasjonssteroider og økt mortalitet (33). I tillegg debuterer astma relatert til fedme senere enn annen astma, en studie fant gjennomsnittlig start for sykdommen på 35 år sammenlignet med 15 år hos andre (37). Andre faktorer kan også påvirke sammenhengen mellom fedme og astma, som f.eks. gastroøsofageal refluks og søvnforstyrrelser (34, 36).

Vår studie viste at høy MO var positivt assosiert med insident astma hos kvinner. Et fåtall studier har inkludert mål på abdominalt fett i analysene, men blant disse har tre funnet at abdominal fedme har tilleggseffekt til generell fedme som risikofaktor for astma (32, 38, 39), mens én ikke fant slik sammenheng (17). Abdominal fedme begrenser funksjonell residualkapasitet i lungene i større grad enn generell fedme. I tillegg ser subkutan og visceralt fett ut til å ha en større metabolsk rolle enn perifert fett, og spesielt visceralt fett har en viktig rolle for kardiovaskulære komplikasjoner (40). Vår studie viste at KMI var sterkere assosiert med astmautvikling hos menn eldre enn 40 år sammenlignet med yngre menn. Dette kan skyldes avtagende bidrag av muskulatur i KMI med alder slik at betydningen av KMI som mål på fett blir høyere hos de eldste. Sterkere assosiasjon mellom fedme og astma hos høyt utdannede kan forklares av at lav utdanning ofte er et surrogatmål for andre risikofaktorer som er mer framtrædende hos personer med lav sosioøkonomisk status. Fravær av slike faktorer hos høyt utdannede bidrar da til at fedme får en viktigere rolle.

Sammenhengen mellom meta-



Resultater fra Helseundersøkelser i Nord-Trøndelag har påvist sammenheng mellom fedme målt som kroppsmasseindeks, midjeomkrets og metabolsk syndrom og økt risiko for å utvikle astma. Sammenhengen mellom økt midjeomkrets og astma var sterkest hos kvinner. FOTO: COLOURBOX.COM

bolsk syndrom og astmasymptomer er også påvist i en tverrsnittsstudie (41). I vår studie viste effekten seg å være mediert via de to komponentene midjeomkrets og høyt blodsukker/diabetes. Sammenhengen mellom MO og astma er påvist tidligere, men få studier har sett på betydningen av

glukosenivå og diabetes. Divergerende resultat er funnet i tverrsnittsstudier, men en prospektiv dansk studie fant at insulinresistens var assosiert med 61 % økning i astmalignende symptomer i løpet av fem års oppfølging (42). Dersom en slik sammenheng er reell, kunne en

mulig teori være økt astmainsidens gjennom lavgradig inflammasjon relatert til insulinresistens [19]. Utvikling av insulinresistens skjer først og fremst i muskulatur og fettvev. Dette fører til at også andre vev utsettes for en kompensatorisk hyperinsulinemi; i luftveier påvirkes proliferasjon og differensiering av ulike celler slik at en får økning i glatt muskulatur og mucusproduksjon [19]. Nylig ble det rapportert sammenheng mellom både høyt nivå av triglyserider og lavt nivå av HDL-kolesterol og risiko for pipende og tung pust. Sammenhengen var sterkest blant personer uten samtidig rhinitt, noe som kan indikere at bare spesifikke fenotyper av astma er assosiert med lavgradig inflammasjon [43].

## Konklusjon

Sykdommen astma er et resultat av et samspill mellom mange ulike faktorer, og sykdommen inkluderer mange ulike fenotyper hvor ulike patofysiologiske mekanismer bidrar. I våre studier fant vi at risiko for utvikling av astma økes av ulike mål på fedme, som KMI og MO, og metabolsk syndrom. Funnene bør oppmuntre til videre forskning som spesielt fokuserer på de enkelte komponentene i metabolsk syndrom og mekanismene som ligger bak deres assosiasjon med astma.

## REFERANSER

- To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012; 12: 204.
- Zhang X, Morrison-Carpenter T, Holt JB, Callahan DB. Trends in adult current asthma prevalence and contributing risk factors in the United States by state: 2000–2009. *BMC Public Health* 2013; 13: 1156.
- Lotvall J, Ekerljung L, Ronmark E, Wennergren G, Linden A, Ronmark E, et al. West Sweden Asthma Study: prevalence trends over the last 18 years argues no recent increase in asthma. *Respir Res* 2009; 10: 94.
- Bjerg A, Ekerljung L, Middelvelde R, Dahlen SE, Forsberg B, Franklin K, et al. Increased prevalence of symptoms of rhinitis but not of asthma between 1990 and 2008 in Swedish adults: comparisons of the ECRHS and GA(2) LEN surveys. *PLoS One* 2011; 6(2): e16082.
- Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax* 2007; 62(1): 85–90.
- Fukutomi Y, Taniguchi M, Watanabe J, Nakamura H, Komase Y, Ohta K, et al. Time trend in the prevalence of adult asthma in Japan: findings from population-based surveys in Fujieda City in 1985, 1999, and 2006. *Allergol Int* 2011; 60(4): 443–8.
- Ekerljung L, Andersson A, Sundblad BM, Ronmark E, Larsson K, Ahlstedt S, et al. Has the increase in the prevalence of asthma and respiratory symptoms reached a plateau in Stockholm, Sweden? *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(6): 764–71.
- Langhammer A, Johnsen R, Holmen J, Gulsvik A, Bjermer L. Cigarette smoking gives more respiratory symptoms among women than among men. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *J Epidemiol Community Health* 2000; 54(12): 917–22.
- Eagan TM, Brogger JC, Eide GE, Bakke PS. The incidence of adult asthma: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(6): 603–12.
- Genes for asthma? An analysis of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(6): 1773–80.
- Bosse Y, Hudson TJ. Toward a comprehensive set of asthma susceptibility genes. *Annu Rev Med*; 58: 171–84.
- Toren K, Hermansson BA. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(3): 192–7.
- Labrecque M. Irritant-induced asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(2): 140–4.
- Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Bjornsson E, Ellbjär S, Jarvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 Pt 1): 920–4.
- Melgert BN, Ray A, Hylkema MN, Timens W, Postma DS. Are there reasons why adult asthma is more common in females? *Curr Allergy Asthma Rep* 2007 May; 7(2): 143–50.
- Midtjell K, Lee CM, Langhammer A, Krokstad S, Holmen TL, Hveem K, et al. Trends in overweight and obesity over 22 years in a large adult population: the HUNT Study, Norway. *Clin Obes* 2013; 3(1–2): 12–20.
- Camargo CA, Jr., Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159(21): 2582–8.
- Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(7): 661–6.
- Agrawal A, Mabalirajan U, Ahmad T, Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44(3): 270–5.
- Shore SA. Obesity and asthma: location, location. *Eur Respir J* 2013; 41(2): 253–4.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640–5.
- Krokstad S, Langhammer A, Hveem K, Holmen TL, Midtjell K, Stene TR, et al. Cohort Profile: the HUNT Study, Norway. *Int J Epidemiol* 2013; 42(4): 968–77.
- Brumpton B, Langhammer A, Romundstad P, Chen Y, Mai XM. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J* 2013; 41(2): 323–9.
- Brumpton BM, Camargo CA, Jr., Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Mai XM. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J* 2013; 42(6): 1495–502.
- Langhammer A, Krokstad S, Romundstad P, Heggland J, Holmen J. The HUNT study: participation is associated with survival and depends on socioeconomic status, diseases and symptoms. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 143.
- Toren K, Brisman J, Jarvholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. *Chest* 1993; 104(2): 600–8.
- Ronmark E, Andersson C, Nystrom L, Forsberg B, Jarvholm B, Lundback B. Obesity increases the risk of incident asthma among adults. *Eur Respir J* 2005; 25(2): 282–8.
- Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet LP, Mclvor RA, Fitzgerald JM, et al. A comparison of obese and nonobese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. *Chest* 2010; 137(6): 1316–23.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, Mclvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008; 179(11): 1121–31.
- Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36(6): 514–21.
- Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003; 158(5): 406–15.
- Hjellvik V, Tverdal A, Furu K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females. *Eur Respir J* 2010; 35(6): 1235–42.
- Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(2): 112–9.
- Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006; 110(1): 83–102.
- Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008 May; 121(5): 1087–93.
- Shore SA. Obesity and asthma: location, location. *Eur Respir J* 2013; 41(2): 253–4.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Aug 1; 178(3): 218–24.
- Leone N, Courbon D, Berr C, Barberger-Gateau P, Tzourio C, Alperovitch A, et al. Abdominal obesity and late-onset asthma: cross-sectional and longitudinal results: the 3C study. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20(3): 628–35.
- Von BJ, Lipsett M, Horn-Ross PL, Delfino RJ, Gilliland F, McConnell R, et al. Obesity, waist size and prevalence of current asthma in the California Teachers Study cohort. *Thorax* 2009; 64(10): 889–93.
- Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(3): 379–84.
- Lee EJ, In KH, Ha ES, Lee KJ, Hur GY, Kang EH, et al. Asthma-like symptoms are increased in the metabolic syndrome. *J Asthma* 2009; 46(4): 339–42.
- Thuesen BH, Husemoen LL, Hersoug LG, Pisinger C, Linneberg A. Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(5): 700–7.
- Fenger RV, Gonzalez-Quintela A, Linneberg A, Husemoen LL, Thuesen BH, Aadahl M, et al. The relationship of serum triglycerides, serum HDL, and obesity to the risk of wheezing in 85,555 adults. *Respir Med* 2013; 107(6): 816–24.