

Overvægtige patienter med astma har dårligere astmakontrol

Pradeesh Sivapalan¹, Peter Lange^{2,3} & Charlotte Suppli Ulrik²

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling, Roskilde Sygehus
2) Lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital
3) Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V06140327

Overvægt og fedme er et stadigt stigende og alvorligt helbredsproblem i store dele af verden, blandt andet på grund af den øgede risiko for udvikling af en række kroniske sygdomme som diabetes og hjertekar-sygdomme [1]. Der antages at være ca. 1,4 mia. overvægtige voksne på verdensplan [2]. Forekomsten af overvægtige i Danmark er estimeret til 47%, herunder udgør svært overvægtige 14% (**Figur 1**) [3].

Astma er ligeledes et stort sundhedsproblem, og globalt har 235 mio. mennesker sygdommen ifølge World Health Organization (WHO). Det skønnes, at op mod 8% af den voksne danske befolkning har astma [3].

I de seneste årtier har forekomsten af såvel fedme som astma været stigende, og det er derfor nærliggende at antage en sammenhæng mellem de to lidelser [4] (**Figur 1**). Sammenhængen blev første gang beskrevet af *Camargo et al* i 1999 [5], hvor de påviste, at en stigning i *body mass index* (BMI) kunne forbindes med højere risiko for debut af astma hos voksne. I flere prospektive undersøgelser har man efterfølgende påvist, at overvægt og fedme er væsentlige risikofaktorer for udvikling af astma, og samtidig synes der at være en dosis-respons-sammenhæng [5-7]. I en metaanalyse af 12 studier har man påvist, at

høj fødselsvægt og høj BMI hos børn i skolealderen var prædiktorer for udvikling af astma senere i livet med en relativ risiko (RR) på 1,2-1,5 [7].

I nyere studier har man påpeget muligheden af en ny fænotype af astma hos overvægtige patienter, særligt hvad angår astmasymptomer, medicinforbrug, lungefunktion, behandlingsrespons og livskvalitet [8]. Den kliniske konsekvens af dette kunne blive en anden behandlingsalgoritme for denne gruppe af patienter [1, 9].

Formålet med denne statusartikel er kort at gennemgå den foreliggende evidens om sammenhængen mellem overvægt, fedme og vægtreduktion og de kliniske manifestationer af astma, herunder især astmakontrol og behandlingsrespons.

Overvægt og fedme er defineret i henhold til WHO (**Tabel 1**), og astma i henhold til GINA-guidelines med mindre andet er angivet [10].

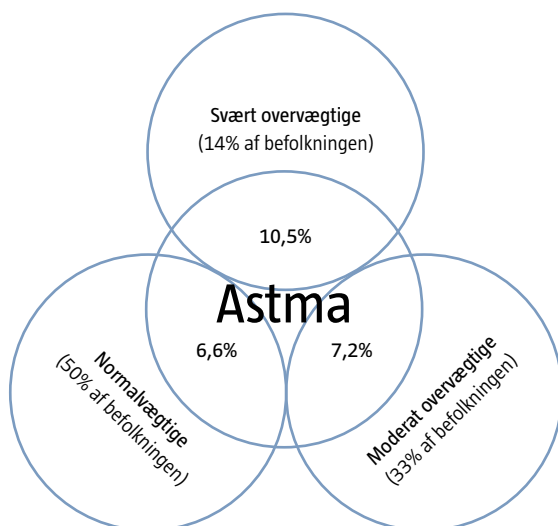
OVERVÆGT OG ASTMAKONTROL

Det primære kliniske mål med behandling af astma er at opnå tilfredsstillende eller god astmakontrol. Med god astmakontrol menes ingen eller få astmasymptomer (hvæsen, hoste, åndenød og trykken for brystet), ingen natlig opvågning, der skyldes astma, ingen begrænsning i fysisk aktivitetsniveau, opretholdelse af normal lungefunktion, ingen akutte eksacerbationer og intet eller minimalt behov for anfallsmedicin. Foruden symptomkontrol er behandlingsmålet at reducere risikoen for svære astmaanfald og at reducere risikoen for tab af lungefunktion [10].

Generelt peger den eksisterende litteratur på, at der er forskel på astmakontrol hos overvægtige og hos ikkeovervægtige patienter med astma (**Tabel 2**). I en undersøgelse, der omfattede 1.113 voksne patienter med astma, havde svært overvægtige patienter ringere astmakontrol end normalvægtige patienter (oddsratio (OR): 2,7), nedsat astmarelateret livskvalitet (OR: 2,8) og højere forekomst af astmarelaterede hospitalsindlæggelser i det foregående år (OR: 4,6). I studiet anvendte man spørgeskemaerne Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) og Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) til vurdering af graden af henholdsvis astmakontrol og helbredsrelateret livskvalitet. ATAQ er et valideret astmakontrolværktøj (score 0-4), som af-

FIGUR 1

Forekomst af astma ved normalvægt, moderat overvægt og svært overvægt i Danmark. Det ses, at forekomsten af personer med astma er stigende, des højere *body mass index*-tallet er. Tallene er fra Den Nationale Sundhedsprofil 2013 [3].



spejler antallet af problemer, der er relateret til astma i den seneste måned [11]. AQLQ er en valideret undersøgelse, der anvendes til at måle, i hvilket omfang astma påvirker en patients daglige aktiviteter, følelsesmæssige funktion, symptomer og miljømæssige stimuli; højere score indikerer bedre livskvalitet i de forløbne to uger [16].

I en undersøgelse af Taylor *et al* [12] med 3.095 personer med selvrapporteret astma rapporterede svært overvægtige patienter i højere grad at have haft konstante astmasymptomer i den seneste måned (OR: 1,7), flere skadestuebesøg (middelværdi (M): 2,5) og akutte lægebesøg (M: 1,3) og flere tabte arbejdsdage (OR: 1,4) i det forløbne år end ikkeovervægtige (Tabel 2). Endelig var svært overvægtige i mindre grad i astmaremission (ingen astmasymptomer eller intet forbrug af astmamedicin i det forløbne år) (OR: 0,6), angav større forbrug af anfaldsmedicin (OR: 1,4) som inhalationssteroid (OR: 1,3) og blev hyppigere klassificeret i gruppen med svær astma

TABEL 1

Klassifikation af *body mass index* iht. WHO [2].

< 18,5 kg/m ²	Undervægt
18,5-24,9 kg/m ²	Normalvægt
25-29,9 kg/m ²	Moderat overvægt
≥ 30 kg/m ²	Svær overvægt/fedme

(OR: 1,4) i de forløbne tre måneder end ikkeovervægtige. Lavoire *et al* [13] testede 382 patienter med astma ved hjælp af Asthma Control Questionnaire (ACQ), som er et syvpunkt skalasystem (ukontrolleret astma ved ACQ-score ≥ 1) og AQLQ. Efter statistisk korrektion for alder, køn og sværhedsgrad af astma fandt de en signifikant korrelation mellem stigende BMI og højere ACQ-score samt en invers relation mellem stigende BMI og lavere AQLQ-score. Patienter med astma og BMI ≥ 30 kg/m² rapporterede hyppi-

TABEL 2

Astmaprævalens, astmakontrol, livskvalitet og forbrug af sundhedsydelse ved forskellig BMI.

Reference	Population, n	Effektparameter	Normalvægt, BMI < 25 kg/m ²	Overvægt, BMI ≥ 25 kg/m ²	Fedme, BMI ≥ 30 kg/m ²	p-værdi
Mosen <i>et al</i> , 2008 [11]	1.113 patienter med astma	Hospitalisering i det forløbne år, OR (95% KI)	Reference	2,3 (0,7-7,5)	4,6 (1,4-14,4)	–
		Astmakontrol: ATAQ-score, OR (95% KI)	Reference	1,4 (0,9-2,3)	2,7(1,7-4,3)	–
		Livskvalitet: AQLQ-score, OR (95% KI)	Reference	1,5 (0,9-2,7)	2,8 (1,6-4,9)	–
Taylor <i>et al</i> , 2008 [12]	3.095 voksne med selvrapporteret astma	Prævalens af astma, %	35	32	33	–
		Skadestuebesøg over 1 år, n, middel (95% KI)	2,1 (1,6-2,5)	1,8 (1,5-2,2)	2,5 (2,1-3,0)	0,04
		Akutte lægebesøg over 1 år, n, middel (95% KI)	0,9 (0,7-1,0)	0,9 (0,7-1,1)	1,3 (1,0-1,6)	< 0,01
		Forbrug af SABA over 3 mdr., OR (95% KI)	Reference	1,2 (0,9-1,5)	1,4 (1,1-1,8)	–
		Forbrug af ICS over 3 mdr., OR (95% KI)	Reference	1,1 (0,8-1,4)	1,3 (1,0-1,8)	–
		Konstante astmasymptomer over 1 md., OR (95% KI)	Reference	1,2 (0,8-1,8)	1,7 (1,1-2,5)	–
		> 2 tabte arbejdsdage over 1 år, OR (95% KI)	Reference	1,0 (0,8-1,4)	1,4 (1,0-1,8)	–
		Astmaremission, OR (95% KI)	Reference	0,5 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,8)	–
Lavoie <i>et al</i> , 2006 [13]	382 voksne med astma	Svær grad af astma, OR (95% KI)	Reference	1,0 (0,7-1,3)	1,4 (1,1-1,9)	–
		Prævalens af astma, %	36	39	25	–
		Total ACQ-score ^a , middel ± SD	1,6 ± 0,09	1,6 ± 0,08	1,9 ± 0,10	0,01
		Tidlig morgen-symptomer, middel ± SD	1,4 ± 0,13	1,4 ± 0,12	1,6 ± 0,15	0,05
		Begrænsning i aktivitetsniveau, middel ± SD	1,1 ± 0,12	1,2 ± 0,11	1,8 ± 0,14	< 0,001
		Åndenød, middel ± SD	1,8 ± 0,13	1,8 ± 0,12	2,3 ± 0,15	0,001
		Hvæsen, middel ± SD	1,6 ± 0,12	1,6 ± 0,12	2,1 ± 0,15	0,01
		Behov for anfaldsmedicin, middel ± SD	1,2 ± 0,11	1,0 ± 0,11	1,5 ± 0,13	0,05
Peters-Golden <i>et al</i> , 2006 [14]	3.073 voksne med moderat astma	livskvalitet: AQLQ-score, middel ± SD	5,2 ± 0,11	5,2 ± 0,11	4,8 ± 0,13	0,01
		ACD, ICS, middel, %	53	44	40	–
		ACD, leukotrienantagonist, middel, %	43	41	39	–
Boulet & Franssen, 2007 [15]	1.242 patienter med astma	ACD, placebo, middel, %	34	25	26	–
		Andel med velkontrolleret astma, ICS, %	40	29	14	–
		Andel med velkontrolleret astma, ICS + LABA, %	38	33	14	–

ACD = antal dage med astmakontrol; ACQ = Asthma Control Questionnaire; AQLQ = mini-Asthma Quality of Life Questionnaire; ATAQ = Asthma Therapy Assessment Questionnaire; BMI = *body mass index*; ICS = inhalationssteroid; KI = konfidensinterval; LABA = langtidsvirkende beta₂-agonist; OR = oddsratio; SABA = korttidsvirkende beta₂-agonist; SD = standardafvigelse.

a) 0 = velkontrolleret astma, 6 = svær ukontrolleret astma.

TABEL 3

Effekt af vægtreduktion som følge af diætetisk intervention, medicinsk behandling eller bariatrisk kirurgi på astmakontrol og livskvalitet (AQLQ-værdi). Astmakontrol vurderes på ACQ-score, astmasymptomer, medicinforbrug og lungefunktion.

Reference	Population, n	Effektparameter	Baseline	1 år efter intervention	p-værdi	Vægtreduktion, middel
Stenius-Aarniala et al, 2000 [24]	38 patienter med astma gennemgik 8 ugers superviseret vægttapsprogram (kaloriefattig diæt)	FEV1, middel, % af forventet (95% KI)	–	7,6 (1,5-13,8) ^a	0,02	15%
		FVC, middel, % af forventet (95% KI)	–	7,6 (3,5-11,8) ^a	0,001	
		Eksacerbationer, n	–	–	0,001	
		Interventionsgruppen, m	–	1		
		Kontrolgruppen, m	–	4		
		Reduktion i dyspnø ^b , mm	–	–	0,02	
		Interventionsgruppen	–	13		
Kontrolgruppen	–	1				
Dias-Júnior et al, 2013 [25]	33 patienter med astma randomiseret til behandling (kaloriefattig diæt + medikamentel behandling) eller placebo	Astmakontrol, ACQ-score ^c , middel ± SD	–	–	–	BMI-fald: 40 (± 1,9)-
		Interventionsgruppen	3,0 ± 0,25	1,6 ± 0,19	< 0,001	35 (± 1,7) kg/m ²
		Kontrolgruppen	2,9 ± 0,25	2,9 ± 0,16	NS	
Maniscalco et al, 2008 [26]	12 overvægtige patienter med astma som gennemgik bariatrisk kirurgi	Åndenød, ACT-score ^d , middel	3,2	4,2	< 0,01	BMI-fald: 45 (± 4,7)- 35 (± 4,2) kg/m ²
		Anfaldsmedicin, ACT-score ^d , middel	3,9	4,6	< 0,01	
		FEV1, % af forventet	83,0 ± 14,4	87,2 ± 14,9	0,009	
		FVC, % af forventet	87,8 ± 13,5	95,2 ± 10,	0,001	
Hewitt et al, 2014 [27]	113 patienter med astma som gennemgik bariatrisk kirurgi	Andel på astmamedicin, %	22,1	11,5 ^e	< 0,001	K: 31% M: 24%
		Astmamedikamenter, n, middel	2,2	1,4 ^e	0,001	
		FEV1, m/k, l	3,57/2,91	3,81/3,01 ^e	< 0,001	
		FVC, m/k, l	4,59/3,63	4,94/3,84 ^e	< 0,001	
Dixon et al, 2011 [28]	23 patienter med astma som gennemgik bariatrisk kirurgi	Astmakontrol, ACQ-score ^e , middel ± SD	1,6 ± 1,06	0,6 ± 0,97	< 0,0001	BMI-fald: 51 (± 9,7)- 38 (± 7,8) kg/m ²
		Livskvalitet, AQLQ-score, middel ± SD	4,9 ± 1,11	5,9 ± 1,70	< 0,01	
		Forbrug af SABA, n	22	9	0,001	
		FEV1, % af forventet	82,4 ± 14,1	90,4 ± 14,2	< 0,01	
		FVC, % af forventet	84,1 ± 12,9	93,9 ± 15,5	< 0,001	

ACQ = Asthma Control Questionnaire; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire; ACT = Asthma Control Test; BMI = *body mass index*; FEV1 = forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund; FVC = forceret vitalkapacitet; k = kvinder; KI = konfidensinterval; m = mænd; NS = nonsignifikant; SABA = kortidsvirkende beta₂-agonist; SD = standardafvigelse.

a) Forskellen mellem ændringer fra *baseline* i behandlingsgruppe sammenlignet med kontrolgruppe efter 1 års opfølgning.

b) Visuel analogskala 0-100 mm, 0 mm = ingen åndenød, 100 mm = svær åndenød.

c) ACQ-score: 0 = velkontrolleret astma, 6 = svær ukontrolleret astma.

d) Jo højere ACT-score, des bedre astmakontrol.

e) 5 år efter kirurgi.

gere om tidlig morgen-symptomer, større begrænsninger i daglige aktiviteter, mere åndenød, hyppigere hvæsende vejrtrækning, større forbrug af anfaldsmedicin og lavere livskvalitet end patienter med astma og BMI < 30 kg/m² (Tabel 2). Også i undersøgelsen af Lessard et al [8] var den totale ACQ-score positivt korreleret til stigende BMI. Svært overvægtige patienter med astma rapporterede generelt mere om åndenød (p = 0,009), hvæsende vejrtrækning (p = 0,005) og begrænsning i den daglige aktivitet end ikkeovervægtige (p = 0,003). I et nyere studie af Barros et al [17], hvor man undersøgte 508 patienter med svær

astma, fandt man, at svært overvægtige patienter i højere grad havde ukontrolleret astma end patienter med BMI ≤ 30 kg/m² (OR: 1,6). Astmakontrol blev valideret ud fra ACQ [18]. Peters-Golden et al [14] udførte et studie med 3.037 voksne, der havde moderat astma og blev randomiseret til behandling med enten montelukast, beclometasondipropionat eller placebo (Tabel 2). Det primære effektmål var antallet af dage med astmakontrol (defineret som dage med ingen natlige opvågninger, ingen astmaanfald og mindre end to pust anfaldsmedicin). Man konkluderede, at normalvægtige patienter havde flere dage med ast-

makontrol (34%) end overvægtige (25%) og svært overvægtige (26%) [14].

Sammenhæng mellem astma og overvægt er imidlertid ikke påvist i alle studier. I et studie af *Forté et al* fra 2013 [19] med 272 patienter med astma fandt man ingen sammenhæng mellem fedme og astmakontrol. Tilsvarende fandt *Sastre et al* [20], der undersøgte 607 patienter med astma, heller ingen signifikant korrelation mellem fedme og astmakontrol målt på ACQ-score.

OVERVÆGT OG BEHANDLINGSRESPONS

I flere studier har man påvist en nedsat respons på inhalationssteroid hos patienter med et højt BMI [14, 21]. *Boulet & Franssen* undersøgte forholdet mellem BMI og respons på behandling med fluticasondipropionat med eller uden samtidig behandling med langtidsvirkende beta2-agonist hos 1.242 patienter med astma. Analysen, der var baseret på data fra fem nyligt publicerede, dobbeltblindede, randomiserede studier, viste, at overvægtige patienter, herunder navnlig patienter med BMI ≥ 40 kg/m², havde signifikant sværere ved at opnå tilfredsstillende astmakontrol end ikkeovervægtige uanset behandlingsregime (Tabel 2) [15]. I studiet af *Peters-Golden et al* [14], hvor patienterne blev randomiseret til inhalationssteroid, leukotrienantagonist eller placebo, sås en lineær sammenhæng mellem stigende BMI og fald i antal dage med astmakontrol hos patienter, der fik behandling med inhalationssteroid og placebo. En tilsvarende sammenhæng blev ikke observeret hos patienter, der blev behandlet med leukotrienantagonist. Disse resultater er i overensstemmelse med en in vitro-undersøgelse foretaget af *Sutherland et al* [22], der fandt en svækket glukokortikoidreceptorrespons med stigende BMI. I modsætning til ovenstående fandt *Farah et al* [23] i deres undersøgelse af 49 patienter med astma, at behandling med højdosisinhalationssteroid i tre måneder forbedrede astmakontrol, forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1), fraktion af ekshaleret nitrogenoxid og bronkial hyperreaktivitet uafhængig af BMI-værdi.

VÆGTREDUKTION OG ASTMAKONTROL

Stenius-Aarniala et al [24] foretog det første randomiserede, kontrollerede studie af vægttabs indflydelse på astmakontrol hos 38 overvægtige patienter med astma (BMI: 30-42 kg/m²). Studiet viste, at et gennemsnitligt vægttab på 15% af kropsvægten over en otteugers interventionsperiode var korreleret til en forbedring i lungefunktionen (målt på FEV1 og forceret vitalkapacitet), mindre grad af åndenød, reduceret forbrug af anfaldsmedicin og færre eksacerbationer end hos kontrolgruppen, som ikke opnåede



Overvægt og vægtreduktion har stor betydning for astmakontrol.

vægttab (Tabel 3). Dette er i overensstemmelse med resultaterne i en nyere randomiseret undersøgelse af *Dias-Júnior et al* [25]. Studiet viste en signifikant bedring af astmakontrol i interventionsgruppen hos de patienter, der opnåede mindst 10% vægttab efter seks måneders kaloriefattig diæt kombineret med medikamentel behandling end hos kontrolgruppen ($p = 0,001$) (Tabel 3). Undersøgelsen af *Johnsen et al* [29] viste en forbedring af astmasymptomer, livskvalitet (målt på AQLQ), peak-ekspiratorisk flow og en reduktion af niveauet af inflammatoriske og oxidative stressmarkører efter otte ugers intervention, hvor det gennemsnitlige vægttab var 8%.

I et prospektivt studie af *Maniscalco et al* [26] (Tabel 3) fandt man en betydelig forbedring af astmakontrollen hos 12 kvinder, efter at de havde fået foretaget bariatrisk kirurgi, sammenlignet med kontrolgruppen. Forbedring i astmakontrol indebærer en betydelig reduktion i medicinbehovet, astmasymptomerne og forbedring af lungefunktionen et år efter kirurgi. Derimod var nitrogenoxidniveauet uændret i begge grupper. Et nyligt publiceret studie af *Hewitt et al* [27] viste også forbedringer i lungefunktion, en reduktion i antallet af astmamedikamenter og færre patienter som fortsatte på astmamedicin fem år efter kirurgi (Tabel 3). *Dixon et al* [28] undersøgte 23 patienter, som havde astma samt gennemgik bariatrisk kirurgi, og et år efter operation havde patienterne forbedret astmakontrollen, den astmarelaterede livskvalitet og lungefunktionen betydeligt (Tabel 3).

DISKUSSION

Den foreliggende litteratur viser klart, at overvægtige patienter med astma har mindre gunstig respons på inhalationssteroid, ringere grad af astmakontrol, øget forbrug af sundhedsydelse og mindre helbredsrelateret livskvalitet end normalvægtige patienter med



FAKTABOKS

Overvægt og fedme har negativ indvirkning på astmakontrol

Stigning i *body mass index* er relateret til øget grad af astmasymptomer, øget medicinforbrug, lavere lungefunktion og dårligere astmarelateret livskvalitet.

Svært overvægtige patienter har et højere forbrug af sundhedsydelse i forbindelse med deres astma end normalvægtige patienter.

Behandlingsrespons på inhalationssteroid er ringere hos overvægtige end hos normalvægtige patienter med astma.

Vægtreduktion hos overvægtige patienter med astma har gunstig effekt på astmasymptomer, lungefunktion samt astmarelateret livskvalitet og fører til mindre medicinforbrug.

Forebyggelse og behandling af overvægt og fedme bør indgå i behandling og monitorering af astma.

astma [8, 11, 12-15, 17]. Hovedparten af studierne om vægtreduktion viser, at vægttab hos overvægtige patienter med astma forbedrer astmakontrol og astmarelateret livskvalitet [26-28]. Ovenstående resultater er opnået på baggrund af standardiserede spørgeskemaer, hvilket gør studierne indbyrdes sammenlignelige.

Mekanismen bag associationen mellem overvægt og astma er ukendt, men både inflammatoriske faktorer og den mekaniske belastning, som overvægt og fedme påfører respirationssystemet, kan tænkes at spille en rolle [1]. Det er kendt, at svært overvægtige uden astma har en tendens til at opleve hvæsen, åndenød og begrænsning i aktivitet som følge af deres overvægt [30]. Endvidere bør det nævnes, at flere af de studier, der er gennemgået ovenfor, er baseret på selvrapportering af astmadiagnose [11, 12], og en tendens til overdiagnosticering af astma hos overvægtige er derfor en mulighed.

De fleste af studierne er observationelle studier, hvilket giver større risiko for bias end randomiserede undersøgelser. Flere prospektive randomiserede studier er således nødvendige, så man bedre kan beskrive associationen mellem vægtreduktion og astmakontrol og ikke mindst undersøge, om behandlingsstrategien skal være anderledes hos overvægtige patienter med astma end hos normalvægtige patienter med astma.

KONKLUSION

Overvægt og fedme har en betydelig negativ indvirkning på astmakontrol og formentlig også på respons på behandling med inhalationssteroid. Vægtreduktion har en gunstig effekt på de kliniske manifestationer af astma, herunder navnlig astmakontrol. For at opnå god astmakontrol bør forebyggelse af overvægt og fedme betragtes som en vigtig del af astmabehandlingen.

KORRESPONDANCE: Pradeesh Sivapalan, Medicinsk Afdeling, Roskilde Sygehus, Køgevej 7-13, 4000 Roskilde. E-mail: pradeesh.s@dadnet.dk

ANTAGET: 1. oktober 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. december 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Region Hovedstaden, Region Sjælland, Region Syddanmark, Region Midtjylland, Region Nordjylland og Statens Institut for Folkesundhed, SDU takkes for data om prævalens af astma og overvægt i Danmark, jf. Den Nationale Sundhedsprofil 2013.

LITTERATUR

- Juel CT-B, Ulrik CS. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy. *Respir Care* 2013;58:867-73.
- WHO. Obesity and overweight. www.who.int/en/ (5. feb 2014).
- Den Nationale Sundhedsprofil 2013. www.danskernesundhed.dk/overvaegt-og-undervaeagt/ (6. jul 2014).
- Ali Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? *Respir Med* 2013;107:1287-300.
- Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582-8.
- Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6.
- Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91:334-9.
- Lessard A, Turcotte H, Cormier Y et al. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest* 2008;134:317-23.
- Juel CT-B, Ali Z, Nilas L et al. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? *J Asthma Allergy* 2012;5:21-6.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
- Mosen DM, Schatz M, Magid DJ et al. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:507-11.e6.
- Taylor B, Mannino D, Brown C et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008;63:14-20.
- Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M et al. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006;100:648-57.
- Peters-Golden M, Swern A, Bird SS et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006;27:495-503.
- Boulet L-P, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007;101:2240-7.
- Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM et al. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999;14:32-8.
- Barros LL, Souza-Machado A, Corrêa LB et al. Obesity and poor asthma control in patients with severe asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma* 2011;48:171-6.
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
- Forde GC, Grutcki DM, Menegotto SM et al. Prevalence of obesity in asthma and its relations with asthma severity and control. *Rev Assoc Médica Bras* 2013;59:594-9.
- Sastre J, Olaguibel JM, López Viña A et al. Increased body mass index does not lead to a worsening of asthma control in a large adult asthmatic population in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:551-5.
- Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61:79-84.
- Sutherland ER, Goleva E, Strand M et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:682-7.
- Farah CS, Kermodé JA, Downie SR et al. Obesity is a determinant of asthma control independent of inflammation and lung mechanics. *Chest* 2011;140:659-66.
- Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827-32.
- Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM et al. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2013;43:1368-77.
- Maniscalco M, Zedda A, Faraone S et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med* 2008;102:102-8.
- Hewitt S, Humerfelt S, Sjøvik TT et al. Long-term improvements in pulmonary function 5 years after bariatric surgery. *Obes Surg* 2014;24:705-11.
- Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:508-15.
- Johnson JB, Summer W, Cutler RG et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med* 2007;42:665-74.
- Sin DD, Jones RL, Man S. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002;162:1477-81.