

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V03220205

Overvægtsrelateret astma hos børn og unge

David Horner¹, Juliane Enevoldsen¹, Jakob Stokholm^{1, 2}, Klaus Bønnelykke^{1, 3} & Bo Chawes^{1, 3}

1) COPSAC, Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 2) Sektionen Mikrobiologi og Fermentering, Institut for Fødevarevidenskab, Københavns Universitet, 3) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

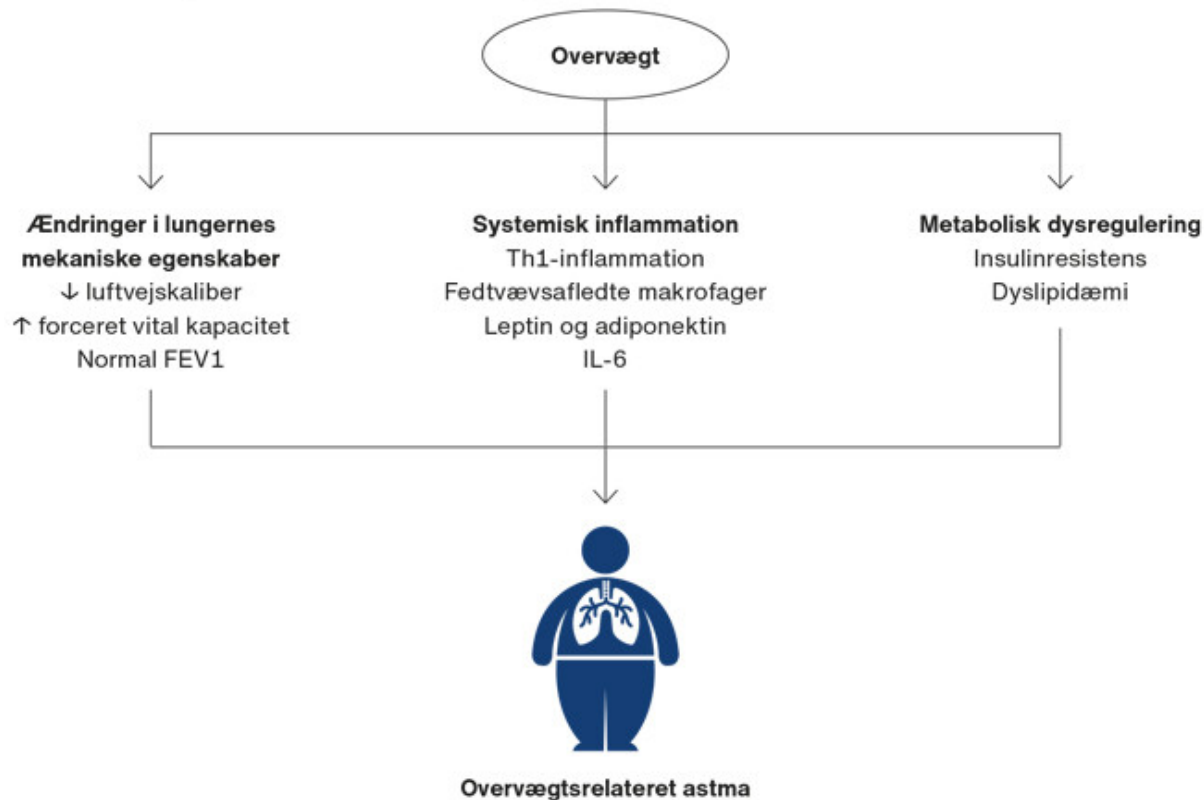
Ugeskr Læger 2022;184:V03220205

HOVEDBUDSKABER

- Overvægtsrelateret astma hos børn og unge er karakteriseret ved T-hjælpercelle type 1-inflammation.
- Mulige mekanismer ved overvægtsrelateret astma er ændringer i lungernes mekaniske egenskaber, systemisk inflammation og metabolisk dysregulering.
- Inhalerede β 2-agonister og glukokortikoider anvendes til behandling af overvægtsrelateret astma, hvor behandlingsstrategien skal fokusere på en kombination af ændringer i kost, fysisk aktivitet og adfærd.

Forekomsten af børn og unge, som har både astma og svær overvægt, har været stigende i de seneste årtier. Svær overvægt er en etableret risikofaktor for udvikling af astma og astmaforværringer, og en nyere metaanalyse viste ydermere, at børn, som har svær overvægt, var mere tilbøjelige til at have astma end børn, som har overvægt [1]. Genetiske studier peger på, at overvægt kommer før astma og nedsat lungefunktion og ikke den anden vej rundt [2]. Overvægtsrelateret astma menes at skyldes påvirkning af lungernes mekaniske egenskaber og remodelering af luftvejene pga. systemisk inflammation og metabolisk dysregulering (Figur 1) [3]. Overvægtsrelateret astma er præget af T-hjælpercelle type 1 (Th1)-inflammation og nedsat lungefunktion, der responderer dårligt på traditionel astmabehandling med inhalerede β 2-agonister og glukokortikoider (ICS) [4]. Overvægtsrelateret astma er en selvstændig astmafænotype og skal differentieres fra astma som en komorbiditet ved svær overvægt. Overvægtsrelateret astma hos børn og unge kan være svær at kontrollere, hvilket både skyldes typen og sværhedsgraden af inflammation og de mange komorbiditeter ved svær overvægt. Formålet med denne artikel er at udbrede kendskabet til overvægtsrelateret astma hos børn og unge og gennemgå mulige underliggende mekanismer og interventioner.

FIGUR 1 Mulige mekanismer for overvægtsrelateret astma.



FEV1 = forceret ekspiratorisk volumen i 1. s; IL = interleukin; Th1 = T-hjælpercelle type 1.

LUNGERNES MEKANISKE EGENSKABER

Lungernes og brystvæggens mekaniske egenskaber ændres væsentligt ved svær overvægt, idet komplians reduceres pga. øget tryk på diafragma og thoraxvæggen som følge af fedtaflejringer i mediastinum og bughulen [5]. Desuden er svær overvægt associeret med reduceret vækst af de små luftvejs kaliber i forhold til lungestørrelsen i barndommen, hvilket kaldes dyanapsis [6]. Som følge heraf har børn med overvægt højere forceret vitalkapacitet (FVC), men normal forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) i forhold til børn, som har normalvægt, hvilket leder til nedsat FEV1/FVC-ratio, der således er en dårlig markør for astma hos børn med overvægt. Det er derfor vigtigt at overveje andre overvægtsrelaterede komorbiditeter som mekanisk restriktion, dårlig kondition, obstruktiv søvnapnø og gastroøsofageal reflukssygdom ved astmalignende symptomer hos børn med overvægt.

T-HJÆLPERCELLE TYPE 2-INFLAMMATION

Bronkial hyperreaktivitet ses ved både overvægtsrelateret astma og astma hos børn, som har normalvægt, hvorimod der ikke er øget forekomst af atopisk komorbiditet ved overvægtsrelateret astma. Ligeledes er niveauet af fraktioneret udåndet nitrogenoxid (FeNO) normalt ved overvægtsrelateret astma [7], hvilket tyder på fravær af eosinofil atopisk T-hjælpercelle type 2 (Th2)-inflammation i luftvejene, der ellers er karakteristisk for astma hos de fleste børn og unge, som har normalvægt.

Børn og unge med astma, som har udviklet overvægt, har ofte atopisk Th2-inflammation og oplever forværring

pga. svær overvægt, hvorimod børn og unge, der udvikler astma som følge af svær overvægt, dvs. overvægtsrelateret astma typisk har nonatopisk Th1-inflammation [8].

SYSTEMISK INFLAMMATION

Ophobningen af hurtigt prolifererende fedtvæv ved svær overvægt skaber et hypoksisk og proinflammatorisk miljø, der kan medføre systemisk lavgrads inflammation. Fedtvæv er et immunorgan, hvor fedtvævsafledte makrofager producerer proinflammatoriske mediatorer som C-reaktivt protein (CRP), leptin, tumornekrosefaktor- α (TNF- α) og interleukin 6 (IL-6) [9], hvilket fører til både lokal og systemisk inflammation med rekruttering og aktivering af Th1-celler. Disse ændringer i fedtvævet kan føre til nedsat immunforsvar, hvorved børn, som har overvægt, er i højere risiko for at udvikle en lang række sygdomme såsom kræft, COVID-19 og astma [10].

Adipokinet leptin er forhøjet ved svær overvægt og er også associeret til systemisk inflammation og højere Th1/Th2-celleratio [9]. Der er påvist leptinreceptorer på bronkiale epitelceller, forhøjet leptin kan inducere et proinflammatorisk respons i lungerne, og leptin er inverst korreleret med FEV1 og FEV1/FVC-ratio hos børn og unge, som har overvægt. Adiponektin er et parakrint hormon fra fedtvæv, og det falder med stigende overvægt og er vist at have antiinflammatoriske effekter ved at hæmme eosinofile celler, der er involveret i astmapatogenese. Ydermere har studier vist, at børn med højere niveauer af det proinflammatoriske adipokin resistin har et bedre respons på ICS-behandling [11].

METABOLISK DYSREGULERING/SYNDROM

Metabolisk dysregulering er et heterogent begreb, der omfatter central fedme, insulinresistens, glukoseintolerans, dyslipidæmi og hypertension. Studier har vist, at børn og unge med astma har en højere forekomst af metabolisk syndrom og metabolisk dysregulering end børn og unge uden astma [8]. Insulinresistens og dyslipidæmi med lavere niveauer af højdensitetlipoproteinkolesterol (HDL-C) er associeret til øget risiko for astma, sværere astma og nedsat lungefunktion med reduceret FEV1/FVC-ratio [12]. Et stort studie med 4-12-årige børn har desuden vist, at astma er associeret til forhøjede serumtriglyceridniveauer og insulinresistens uafhængigt af BMI [13].

Mekanistiske studier har vist, at glatte muskelceller i luftvejene har insulinreceptorer og udvikler en prokontraktil fænotype, når de eksponeres for insulin. Dysregulering af kolesterol og fosfolipidtransport i luftvejenes glatte muskelceller spiller muligvis også en rolle i astmapatogenesen [14]. Flere studier tyder især på en sammenhæng mellem HDL-C og lungefunktion [15], mens der i andre ikke er påvist en sådan sammenhæng.

Nonalkoholisk fedtlever-sygdom (NAFLD) betragtes som den hepatiske manifestation af det metaboliske syndrom, og et studie hos børn har vist, at 13,1% af børn med astma havde tegn på fedt i leveren på UL-skanning [16]. Ydermere har en nyere metaanalyse hos voksne vist, at NAFLD er associeret med reduceret FEV1 og FVC i en analyse justeret for køn, alder, rygning, BMI, central fedme, dyslipidæmi, hypertension og diabetes [17].

Metabolisk dysregulering er hyppigere blandt personer, som har astma og overvægt med forhøjet vs. normal plasma-IL-6 [18]. Overvægtsrelateret astma hos voksne med forhøjet IL-6 er en sværere fænotype med hyppigere forværringer og dårligere lungefunktion end overvægtsrelateret astma med normal IL-6 [18], hvilket også var tilfældet i en nyere undersøgelse af 6-17-årige børn og unge med astma [19]. Ydermere har personer med astma, som har normalvægt og forhøjet IL-6 også tegn på metabolisk dysfunktion og sværere astma, hvilket tyder på, at IL-6 er knyttet til metabolisk dysfunktion og sværere astma selv i fravær af svær overvægt.

FARMAKOLOGISK ASTMABEHANDLING VED OVERVÆGTSRELATERET ASTMA

Inhalerede korttidsvirkende β 2-agonister ved behov og ICS som fast forebyggende behandling er hjørnestenene i den medicinske behandling af astma og anbefales til både personer med astma, som har normalvægt, og ved overvægtsrelateret astma. Studier har dog vist, at børn og unge med overvægtsrelateret astma har dårligere respons på antiinflammatorisk behandling med ICS end normalvægtige børn med astma [4]. Et studie med 396 børn i alderen 4-11 år, der havde astma og var i fast forebyggende behandling med ICS, viste med mendelsk randomisering, at odds for astmaforværring og forbrug af orale glukokortikoider var markant højere for hver standardafvigelses stigning i BMI-z-score [20].

Leukotrienreceptorantagonisten montelukast tillægges ofte som forebyggende behandling til ICS, hvis ICS-monoterapi ikke er tilstrækkeligt til at kontrollere sygdommen. Et studie blandt voksne har vist, at behandlingseffekten af montelukast er relativt konstant på tværs af alle BMI-kategorier, hvorimod effekten af ICS falder signifikant med stigende BMI [4].

BEHANDLING AF SVÆR OVERVÆGT OG METABOLISK DYSREGULERING VED OVERVÆGTSRELATERET ASTMA

Reduceret grad af overvægt forårsaget af kostændringer har vist en gavnlig effekt på overvægtsrelateret astma med reduktion af medicinbehov, bedring af lungefunktion og færre forværringer [21]. Et vægttab på bare 5-10% har vist signifikant bedre astmakontrol og også effekt på systemisk inflammation med reduceret niveau af leptin og IL-6 [22, 23]. Vægttab vha. fedmekirurgi blandt voksne har også vist effekt på astmakontrol, medicinforbrug, lungefunktion og astmarelaterede indlæggelser [24]. Desuden har vægttab forårsaget af kombinationen af motion og kostændringer større effekt på astmakontrol og luftvejsinflammation end de to interventioner hver for sig [22, 23].

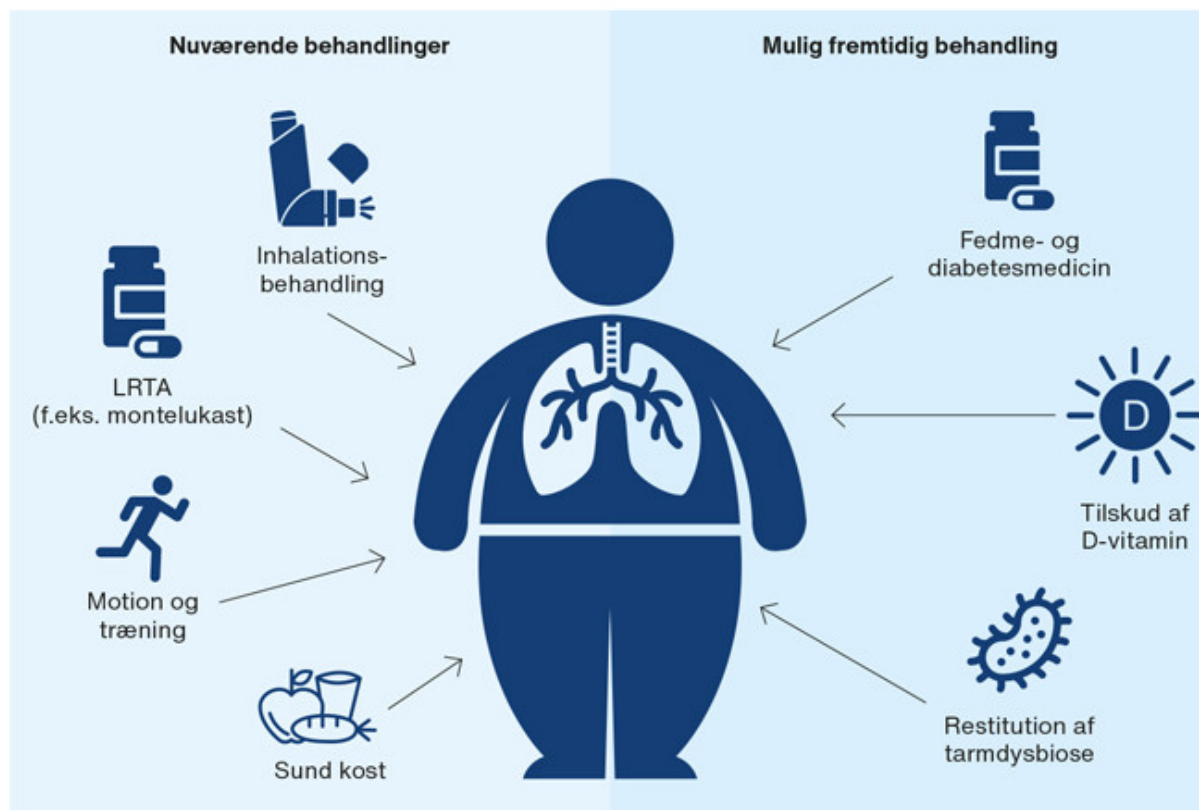
I nyere epidemiologiske studier blandt voksne har man undersøgt effekten af diabeteslægemidler ved overvægtsrelateret astma og bl.a. påvist, at metformin reducerer risikoen for astmaforværringer og indlæggelser uafhængigt af glukosekontrol og BMI [25]. Desuden har studier af de nye GLP-1-agonister, der anvendes til behandling af diabetes og svær overvægt, også vist effekt på forværringer af overvægtsrelateret astma [26]. Observationelle studier har ydermere vist, at brug af statiner til hyperkolesterolemia er forbundet med færre astmarelaterede hospitalsbesøg og forbrug af orale glukokortikoider [27]. Randomiserede studier med statiner til behandling af overvægtsrelateret astma har dog ikke vist konsistente resultater [27].

Behandling med anti-IL-6-lægemidler kunne have et potentiale til overvægtsrelateret svær astma med forhøjet IL-6, men der mangler endnu randomiserede studier til at belyse dette [28].

FREMTIDIGE INTERVENTIONER VED OVERVÆGTSRELATERET ASTMA

Mulige fremtidige interventioner til overvægtsrelateret astma hos børn og unge kunne være tilskud af D-vitamin [29] og restitution af tarmdysbiose, som ses ved både svær overvægt og astma [30] (Figur 2). Flere studier har vist, at både astma og svær overvægt er kroniske betændelsestilstande, der begge er associeret til lavt D-vitamin, som er et fedtopløseligt vitamin, der bl.a. har antiinflammatoriske egenskaber. D-vitamintilskud har derfor et teoretisk potentiale til at mindske den kroniske betændelsestilstand ved overvægtsrelateret astma, men det er vigtigt at fastslå, at der på nuværende tidspunkt ikke er evidens for, at D-vitamintilskud øger astmakontrol eller reducerer forekomsten af eksacerbationer hos børn og unge.

FIGUR 2 Nuværende og fremtidige interventioner ved overvægtsrelateret astma hos børn og unge.



LRTA = leukotrienreceptorantagonist.

Tarmdysbiose, dvs. ændringer i bakteriesammensætningen/mikrobiomet i tarmen, er vist at være en medvirkende faktor ved metabolisk syndrom, svær overvægt og astma. Tarmens mikrobiom menes at modulere cellulære reaktioner lokalt i luftvejene via kortkædede fedtsyrer og inflammatoriske mediatorer såsom butyrat, formiat, acetat og propionat gennem fermentering af komplekse kulhydrater. Antibiotika og probiotika har vist sig at være effektive mod andre overvægtsrelateret tilstande [29], hvorfor restitution af tarmdysbiose kunne tænkes at få en plads til behandling af overvægtsrelateret astma i fremtiden.

KONKLUSION

Overvægtsrelateret astma er et stigende problem blandt børn og unge og er karakteriseret ved Th1-inflammation, hyppige forværringer og reduceret lungefunktion. De underliggende mekanismer kan opdeles i ændringer i brystvæggens og lungernes mekaniske egenskaber og nedsat luftvejskaliber, systemisk inflammation induceret af fedtvævsafledte makrofager og ændringer i leptin- og adiponektinniveauer samt metabolisk dysregulering med nedsat insulinfølsomhed og dyslipidæmi. Farmakologisk behandling med inhalerede β_2 -agonister og ICS er mindre effektivt ved overvægtsrelateret astma, hvor vægttab ved motion og kostændringer samt nogle typer af medicin til diabetes og svær overvægt hos voksne er vist at medføre bedre astmakontrol. D-vitamin tilskud og tiltag for at restituere tarmdysbiose er mulige fremtidige interventioner ved overvægtsrelateret astma hos børn og unge, men yderligere forskning er påkrævet for at belyse dette. For børn med svær overvægt anbefaler Dansk Pædiatrisk Selskab en multidisciplinær indsats, der omfatter familiebaserede interventioner fokuseret på en kombination af ændringer i kost, fysisk aktivitet og adfærd.

Overvægtsrelateret astma er, ligesom svær overvægt, en kompleks sygdom, som kræver en multidisciplinær indsats og tilsvarende behandlingsstrategier.

Korrespondance Bo Chawes. E-mail: chawes@copsac.com

Antaget 23. juni 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 17. oktober 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V03220205

SUMMARY

Obesity-related asthma in children and adolescents

David Horner, Juliane Enevoldsen, Jakob Stokholm, Klaus Bønnelykke & Bo Chawes

Ugeskr Læger 2022;184:V03220205

The incidence of asthma and obesity in childhood has been increasing for decades. Obesity-related asthma is thought to be influenced by changes in the lungs' mechanical properties and airway remodeling due to systemic inflammation and metabolic dysregulation. It is characterized by Th1-inflammation and impaired lung function, which responds poorly to conventional asthma treatment with inhaled β 2-agonists and corticosteroids. The purpose of this review is to increase awareness of obesity-related asthma in children and adolescents and highlight possible underlying mechanisms and interventions.

REFERENCER

1. Deng X, Ma J, Yuan Y et al. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: an updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes.* 2019;14(9):e12532.
2. Skaaby T, Taylor AE, Thuesen BH, et al. Estimating the causal effect of body mass index on hay fever, asthma and lung function using Mendelian randomization. *Allergy.* 2018;73(1):153-164.
3. Park J-W. Asthma phenotype with metabolic dysfunction. *Yonsei Med J.* 2022;63(1):1-7.
4. 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(3):495-503.
5. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):755-767.
6. Forno E, Weiner DJ, Mullen J et al. Obesity and airway dysanapsis in children with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):314-323.
7. Santamaria F, Montella S, De Stefano S et al. Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):965-7.
8. Rastogi D, Holguin F. Metabolic dysregulation, systemic inflammation, and pediatric obesity-related asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Supplement_5):S363-S367.
9. Weisberg SP, McCann D, Desai M et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-808.
10. Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS et al. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(5):546-558.
11. Al-Asy HM, Mabrouk MM. Serum resistin as an asthma marker and predictor of inhaled corticosteroid response in bronchial asthma in children, 2017. <http://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.05.008> (1. apr 2022).

12. Rastogi D, Bhalani K, Hall CB, Isasi CR. Association of pulmonary function with adiposity and metabolic abnormalities in urban minority adolescents. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(5):744-52.
13. Cottrell L, Neal WA, Ice C et al. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):441-8.
14. Delvecchio CJ, Bilan P, Nair P, Capone JP. LXR-induced reverse cholesterol transport in human airway smooth muscle is mediated exclusively by ABCA1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;295(5):L949-57.
15. Vinding RK, Stokholm J, Chawes BLK, Bisgaard H. Blood lipid levels associate with childhood asthma, airway obstruction, bronchial hyperresponsiveness, and aeroallergen sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):68-74.e4.
16. Alkassabany YM, Farghaly AG, El-Ghitany EM. Prevalence, risk factors, and predictors of nonalcoholic fatty liver disease among schoolchildren: a hospital-based study in Alexandria, Egypt. *Arab J Gastroenterol.* 2014;15(2):76-81.
17. Mantovani A, Lonardo A, Vinco G et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and decreased lung function in adults: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2019;45(6):536-544.
18. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):574-584.
19. Jackson DJ, Bacharier LB, Calatroni A et al. Serum IL-6: A biomarker in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1701-1704.e3.
20. Longo C, Vijverberg S, Maitland-Van Der Zee AH. A mendelian randomization study of BMI and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J.* 2020;56(64):1393.
21. 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(7238):827-32.
22. Scott HA, Gibson PG, Garg ML et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):36-49.
23. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG et al. The role of exercise in a weight-loss program on clinical control in obese adults with asthma. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):32-42.
24. Van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax.* 2015;70(7):659-67.
25. Wu TD, Fawzy A, Akenroye A et al. Metformin use and risk of asthma exacerbation among asthma patients with glycemic dysfunction. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):4014-4020.e4.
26. Foer D, Beeler PE, Cui J et al. Asthma exacerbations in patients with type 2 diabetes and asthma on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(7):831-840.
27. Pite H, Aguiar L, Morello J et al. Metabolic dysfunction and asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy.* 2020;13:237-247.
28. Esty B, Harb H, Bartnikas LM et al. Treatment of severe persistent asthma with IL-6 receptor blockade. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1639-1642.e4.
29. O'Sullivan BP, James L, Majure JM et al. Obesity-related asthma in children: a role for vitamin D. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(2):354-361.
30. Kim YJ, Womble JT, Gunsch CK, Ingram JL. The gut/lung microbiome axis in obesity, asthma, and bariatric surgery: a literature review. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(4):636-644.