

## Morbide obesitas en astma, comorbiditeit of causale relatie?

Morbid obesity and asthma, co-morbidity or causal relationship?

A. Aardenburg-van Huisstede<sup>1</sup>

### Samenvatting

Op 13 oktober 2015 verdedigde Astrid Aardenburg-van Huisstede haar proefschrift aan de Universiteit Leiden, getiteld: *Morbid obesity and asthma – co-morbidity or causal relationship?*. Zij verrichtte haar promotieonderzoek in het Leids Universitair Medisch Centrum en het Franciscus Gasthuis te Rotterdam, begeleid door prof. dr. P.S. Hiemstra, prof. dr. C. Taube en dr. G.J. Braunstahl. Astrid Aardenburg-van Huisstede is in opleiding tot longarts in het Franciscus Gasthuis te Rotterdam.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2015;15:163-165)

### Summary

On October 13th 2015 Astrid Aardenburg-van Huisstede defended her thesis, entitled: *Morbid obesity and asthma – co-morbidity or causal relationship?*. She performed her PhD research at the Leiden University Medical Center and the Franciscus Gasthuis (Rotterdam), supervised by prof. dr. P.S. Hiemstra, prof. dr. C. Taube en dr. G.J. Braunstahl. Astrid Aardenburg-van Huisstede in training to become a pulmonologist at the Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

### Inleiding

De afgelopen decennia is niet alleen het aantal patiënten met obesitas toegenomen, tegelijkertijd is ook de incidentie van astma gestegen. Dit suggereert een mogelijke relatie tussen obesitas en astma.<sup>1</sup> Bovendien hebben obese astmapatiënten een slechtere kwaliteit van leven,<sup>2</sup> minder astmacontrole<sup>3</sup> en wordt hun astma als ernstiger geclassificeerd. Het feit dat astmasymptomen verminderen na gewichtsverlies<sup>4</sup> ondersteunt een mogelijke causale relatie. Het dilemma waar dit proefschrift antwoord op probeert te geven is of de relatie tussen obesitas en astma causaal is, of dat het om comorbiditeit gaat.

### Diagnose van astma bij morbide obese patiënten

Volgens de GINA-richtlijn dient de diagnose van ast-

ma zowel gebaseerd te zijn op symptomen als variabele expiratoire luchtwegobstructie. Echter, in de dagelijkse praktijk is de diagnose vooral gebaseerd op klachten; luchtfunctieonderzoek wordt niet altijd uitgevoerd. Dit kan leiden tot overdiagnose van astma, en daardoor ook overbehandeling en hoge medische kosten. Aan de andere kant is het missen van de diagnose astma ook een belangrijk aspect. We hebben laten zien dat niet alleen overdiagnose van astma vóórkomt onder morbide obese patiënten, maar ook onderdiagnose van astma.<sup>5</sup>

### Bronchiale en systemische inflammatie bij morbide obese patiënten

De relatie tussen obesitas en astma kan worden verklaard door onder andere dieet, genetica, comorbiditeit, veranderde longfunctie ten gevolge van centrale

<sup>1</sup>longarts in opleiding, secretariaat Longziekten, Sint Franciscus Gasthuis, Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam, e-mail: a.aardenburgvanhuisstede@franciscus.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dit onderzoek werd financieel ondersteund door de Stichting Onderzoek en Ontwikkeling Interne Specialismen Sint Franciscus Gasthuis.

**Trefwoorden:** astma, bariatrische chirurgie, bronchiale inflammatie, obesitas, systemische inflammatie

**Keywords:** asthma, bariatric surgery, bronchial inflammation, obesity, systemic inflammation

Ontvangen 3 september 2015, geaccepteerd 1 oktober 2015.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Baseer de diagnose van astma bij morbide obese patiënten niet alleen op symptomen; longfunctieonderzoek is essentieel. Hou daarbij in gedachten dat dyspneu niet altijd veroorzaakt wordt door het morbide overgewicht (onderdiagnose astma).
2. Longfunctieonderzoek voor bariatrische chirurgie is, mede vanwege de onderdiagnostiek van astma en de daarmee gepaard gaande verhoogde postoperatieve morbiditeit, geïndiceerd bij alle patiënten.
3. Bij morbide obese patiënten met astma is er geen sprake van eosinofiele of neutrofiële bronchiale inflammatie. Hierdoor lijkt er geen indicatie te zijn voor de behandeling van astma door middel van inhalatiecorticosteroiden, met name bij patiënten met mild astma.
4. Een belangrijke behandeloptie van astma bij morbide obese patiënten is substantieel gewichtsverlies door middel van bariatrische chirurgie. Daarmee verbeteren de longfunctie, medicatiegebruik, kwaliteit van leven en systemische inflammatie.

adipositas en inflammatie. Bronchiale inflammatie is een essentieel onderdeel van astma. Het metabool syndroom kan worden gezien als uiting van systemische inflammatie. Het metabool syndroom is een combinatie van ziekten die vaak voorkomt bij mensen met overgewicht. We spreken van het metabool syndroom als patiënten drie van de volgende vijf problemen hebben: diabetes mellitus, hypertensie, hypercholesterolemie, verlaagd HDL-cholesterol, en centrale adipositas. Deze systemische inflammatie zou ook lokaal bronchiale inflammatie kunnen veroorzaken.<sup>6</sup> Zo zou astma een onderdeel kunnen zijn van het metabool syndroom. Dit werd bevestigd door onze bevindingen dat er een klein, maar wel statistisch significant verschil is in eosinofielen in het bloed en luchtwegobstructie tussen morbide obese patiënten met en zonder het metabool syndroom.<sup>7</sup> Dit zou een aanwijzing kunnen zijn voor een causale relatie tussen obesitas en astma, wellicht via het metabool syndroom.

Astma met obesitas is een specifiek fenotype, meestal gekarakteriseerd door veel symptomen die pas tot uiting komen op volwassen leeftijd. In de literatuur is er veel discussie over de cellulaire origine van bronchiale inflammatie bij astma met obesitas. Waar bij klassiek allergisch astma eosinofiele bronchiale inflammatie aanwezig is, blijkt er echter in bronchusbipten van patiënten met het morbide obese astmafenotype geen sprake te zijn van eosinofiele of neutrofiële bronchiale inflammatie.<sup>8</sup> Dit is opmerkelijk omdat er wel sprake was van meer systemische inflammatie bij morbide obese astmapatiënten in vergelijking met morbide obese controlepatiënten.

## Bariatrische chirurgie

Bariatrische chirurgie (maagverkleining) wordt, in tegenstelling tot diëten, gezien als definitieve oplossing voor morbide obesitas. Longfunctieonderzoek vóór bariatrische chirurgie is volgens de huidige richtlijnen niet nodig bij patiënten zonder bewijs voor longziekten. We hebben laten zien dat patiënten met complicaties binnen dertig dagen na bariatrische chirurgie vaker luchtwegobstructie of -reversibiliteit hebben.<sup>9</sup> Wij zijn dan ook van mening, juist omdat symptomen vaak onbetrouwbaar zijn in de morbide obese populatie, dat longfunctieonderzoek routinematig onderdeel zouden moeten zijn van de preoperatieve risico-inschatting. Eerdere studies naar de effecten van bariatrische chirurgie bij astmapatiënten waren in kleine groepen, hadden geen controlegroep zonder astma of geen follow-up. In onze studie includeerden we 78 patiënten, zowel morbide obese patiënten met en zonder astma welke bariatrische chirurgie ondergingen, als een controlegroep van obese astmapatiënten zonder interventie. We vonden helaas dat bariatrische chirurgie geen verbetering bracht in luchtwegobstructie. Twaalf maanden na bariatrische chirurgie vonden we echter wel verbetering in astmacontrole, kwaliteit van leven, medicatiegebruik en bronchiale hyperreactiviteit.<sup>10</sup> Met name de kleine luchtwegen bleken een grote rol te spelen bij de relatie tussen obesitas en astma. Deze resultaten benadrukken dat door bariatrische chirurgie geïnduceerd gewichtsverlies een belangrijke behandeloptie is bij morbide obese astmapatiënten, wellicht met name bij die groep die eerst obees is geworden en daarna op latere leeftijd astma heeft gekregen. Dit geldt niet voor de groep astma-

patiënten bij wie de klachten al op jonge leeftijd begonnen, en die daarna obees zijn geworden. Er waren echter te weinig patiënten geïncludeerd om dit onderscheid goed te kunnen maken.

De relatie die we vonden tussen luchtwegobstructie en eosinofielen in het perifere bloed, met name bij patiënten met het metabool syndroom, wijst op een mogelijke causale relatie tussen obesitas en astma. Dit werd echter tegengesproken door het feit dat we geen verschil in bronchiale inflammatie vonden tussen morbide obese patiënten met of zonder astma. Daarentegen vonden we ook bewijs dat substantieel gewichtsverlies door bariatrische chirurgie longfunctie, kwaliteit van leven en systemische inflammatie verbetert bij zowel morbide obese astmapatiënten als morbide obese patiënten zonder astma. Deze temporele relatie is een belangrijke aanwijzing voor het bestaan van een causale relatie tussen obesitas en astma. Verder onderzoek is noodzakelijk om het mogelijk onderliggende pathofysiologische proces verder te ontrafelen, waarbij nadrukkelijk aandacht besteed zal moeten worden aan de rol van de kleine luchtwegen.

## Referenties

1. Chinn S. *Asthma and obesity: where are we now?* *Thorax* 2003;58:1008-10.
2. 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.
3. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, et al. *Are overweight asthmatics more difficult to control?* *Allergy* 2006;61:79-84.
4. 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.
5. Huisstede A van, Castro Cabezas M, Geijn GJ van de, et al. *Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese.* *Respir Med* 2013;107:1356-64.
6. Huisstede A van, Braunstahl GJ. *Obesity and asthma: co-morbidity or causal relationship?* *Monaldi Arch Chest Dis* 2011;73:116-23.
7. Huisstede A van, Cabezas MC, Birnie E, et al. *Systemic inflammation and lung function impairment in morbidly obese subjects with the metabolic syndrome.* *J Obes* 2013;2013:131349.
8. Huisstede A van, Rudolphus A, Schadewijk A van, et al. *Bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma: a biopsy study.* *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:951-4.
9. Huisstede A van, Biter LU, Luitwieler R, et al. *Pulmonary function testing and complications of laparoscopic bariatric surgery.* *Obes Surg* 2013;23:1596-603.
10. Huisstede A van, 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;70:659-67.