

천식과 비만: 천식은 비만의 위험 요소인가?

김자경,¹ 양정희²

¹강원대학교 의과대학 소아과학교실, ²강원대학교 의과대학 가정의학교실

Asthma and obesity: Is asthma a risk factor for obesity?

Ja Kyoung Kim,¹ Jeong Hee Yang²

¹Department of Pediatrics, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon; ²Department of Family Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

Many studies have shown that asthma and obesity are linked and affect each other. Although obesity is an important risk factor for asthma, it is controversial whether asthma is a risk factor for obesity vice versa. Recent United States and European cohort studies have published papers reporting that pediatric asthma is a risk factor for obesity in school-aged children or adolescents. Previous studies have shown inconsistent results, suggesting that the 2 diseases are highly complex and that the relationships between them are strong. In order to understand the relationships between the 2 diseases, it is necessary to approach them from a new point of view such as energy metabolism relevance or autonomic nervous system control. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:73-77)

Keywords: Asthma, Obesity, Cohort studies, Relation

서 론

천식과 비만은 유병률의 빠른 증가를 보인 점이나 질환 발생이나 악화 인자들의 공통점을 공유하고 있는 점에서 지금까지 두 질환 간의 연관성 연구들이 많이 진행되었다.¹ 대부분의 연구들은 비만이 새로운 천식의 발생을 유도하고, 비만과 관련된 천식은 기존의 천식과 다른 특징들을 보여주었다.² 그래서 최근에는 천식의 시작이나 알레르기항원의 감작 유무를 기준으로 비만관련 천식을 새롭게 표현형으로 정의하고 있다.^{2,3} 그러면 역으로 천식은 비만 발생에 영향을 줄 수 있는가 하는 의문이 생길 수 있는데, 이에 대한 답을 구할 수 있는 연구들은 많지 않다. 최근 미국과 유럽 코호트 연구 자료를 통해 소아 천식이 청소년기의 비만 발생에 위험 요소임을 밝힌 논문들이 발표되었다.^{4,5} 이에 저자들은 발표된 논문을 살펴 보고 천식이 어떤 기전에 의해 비만 발생과 연관될 수 있는지에 대해서 고찰해 보고자 한다.

소아 천식은 청소년기에 비만으로 이행하는가? 역학연구(epidemiology study) 속 결과

2009년 호주에서 보고한 코호트 자료를 보면 과체중이나 비만이 없으면서 4-5세 천식 증상을 가진 소아가 2년 후 비만이나 과다 체중이 발생할 상대적 위험도(relative risk)가 1.4배 높다고 보고하였다.⁶ 2017년 Chen 등⁴은 미국 남부 캘리포니아 소아 코호트(Southern California Children's Health Study)에 등록된 비만하지 않은 5-8세 2,717명을 대상으로 10년 후 재평가를 하였을 때 등록 당시 천식이 없었던 대조군과 비교하여 천식을 가지고 있었던 군에서 청소년기에 비만 발생이 51% (hazard ratio, 1.51; 95% confidence interval [CI], 1.08-2.10) 더 높다고 하였다. 그리고 유럽의 16개 코호트 연구에 등록된 21,130명의 3-4세 비만이 없는 소아를 대상으로 8세에 비만 발생률을 조사한 연구 결과를 보면⁵ 의사에게 천식으로 진단받은 소아가 천식이 없었던 대조군과 비교하여 66% (adjusted hazard ratio [aHR], 1.66; 95% CI, 1.18-2.33) 비만 발생률이 높고, 2세 이전부터 췌췌거름이 있고 3-4세에도 췌췌거름이 지속된 군에서 한 번도 췌췌거름이 없었던 군과 비교하여 8세에 비만 발

생률은 51% (aHR, 1.51; 95% CI, 1.08–2.09) 더 높았다.

천식과 비만 연관성을 설명할 수 있는 기전

비만은 천식을 유발하는데 폐의 구조적 변화, 전신 염증반응, 유전자와의 관련성, 성과 관련된 호르몬 등의 기전이 제시되며, 신체 활동이나 식이 등의 요인도 제시되고 있다.^{7,8} 천식이 비만을 유발하는 기전 역시 비슷한 부분을 공유할 수 있을 것이다.

1. 유전자를 통한 천식과 비만의 연관성

단일염기 다형성(Single nucleotide polymorphism, SNP)이나 후보유전자(candidate gene) 등을 이용한 유전자 연구들을 통해서 두 질환이 서로 연관되고, 광범위 유전체 연합 연구(genome wide scans)를 통해 천식과 관련된 유전 정보가 있는 염색체 위치가 비만 관련 유전자 위치와 서로 공유되고 있음을 보고하고 있다.^{8,9} 많이 언급되는 염색체 위치는 2q, 5q, 6p, 11q, 12q, 17q 등이다.^{8,10} 이 위치는 β_2 아드레날린 수용체나 글루코코르티코이드 수용체, α 종양괴사인자(tumor necrosis factor)와 같은 사이토카인과 관련된 부위가 포함되어 있다.⁸ 최근에는 다양한 통계적 분석법을 통해 유전자 변수를 이용하여 천식과 비만과의 연관성을 보여주는 연구들이 발표되고 있다. 하나는 Mendelian randomization 분석 방법으로 대만 소아 건강 조사(Taiwan children health study) 코호트에서 10–11세 5,138명을 대상으로 16개 천식과 연관된 SNP와 24개 신체비만지수(body mass index, BMI)와 연관된 SNP 유전자 변수를 이용하여 소아 천식과 비만증 인과관계를 분석한 연구이다.⁹ 결과를 보면 BMI 관련 유전자가 천식의 인과관계인 경우는 통계적으로 유의한 의미(regression coefficient, 0.04; 95% CI, 0.005–0.07; $P=0.03$)를 보였지만, 천식관련 유전자가 비만의 인과관계인 경우는 통계적 의미(regression coefficient, 1.50; 95% CI, -3.46 to 6.46; $P=0.55$)를 보이지는 못 하였다. 천식 관련 유전자는 천식 염증 반응 관련 유전자와 항산화 반응 관련 유전자였다. 또 다른 연구¹¹는 유전자 공발현 네트워크 분석(gene coexpression network)을 통해서 천식 환자에서 비만과 연관되는 특정 생물학적 범주에 속하는 유전자 발현을 본 연구이다. 513명의 성인천식 코호트에서 3가지 유전자 공발현 네트워크 모듈이 비만 발생과 연관되었고(각각 $P<0.05$), 농축검정을 통해 혈소판, 인테그린, 세포 외 기질, 평활근, nuclear factor-kappa B 신호 전달 및 Hedgehog 신호 전달과 관련된 경로가 기전과 연관될 수 있음을 제시하였다.

2. 공유되는 인자들

1) 신체 활동(physical activity)

신체 활동의 감소는 비만의 위험 요소이기도 하지만, 몇몇 연구에서는 청소년기의 천식 발생¹²이나 천식 증상과 폐기능^{13,14}에 영향

을 미친다고 보고하고 있다. 그러나 지금까지 천식 환자에서 신체 활동의 감소와 비만과의 연관성에 대한 연구 결과는 연령이나 성별, 천식의 중증도에 따라 다른 결과를 보였다. 천식과 신체 활동, 비만과의 연관성을 살펴보는 코호트 연구에서 2008년에 4–5세의 소아를 대상으로 한 연구¹⁵는 천식이나 씹씹거름을 가진 소아와 대조군 간에 신체 활동의 차이가 없고, 5세에 비만을 보이는 소아에서 신체 활동의 감소가 나타나지만, 천식이 5세의 비만에는 큰 영향을 미치지 못 함을 발표한 반면 12세 이상의 청소년을 대상으로 비만, 신체 활동 및 좌식 활동, 천식과의 연관성을 살펴본 연구 결과¹⁶를 보면 천식을 가진 남학생이 천식이 없는 학생에 비해 신체 활동이 감소되어 있고($P<0.05$), 천식이 있는 여학생에서 비만이 높다($P=0.027$)고 하였다. 또한 천식의 중증도나 조절 상태가 신체 활동의 저하와 연관성이 있는지 살펴보는 연구들이 있었다. 재미있게도 이 역시 결과가 상이하게 나왔다. 8–12세 소아를 대상으로 시행한 연구¹⁷에서는 천식 환자가 정상아에 비해 신체 활동의 저하가 보였고, 특히 중등증과 중증의 천식 환자에서 통계적으로 의미 있게 저하를 보인 반면 7–12세의 천식의 상태가 잘 조절되는 경증, 중등증, 중증의 천식 환자와 천식이 없는 대조군 사이에서 신체 활동의 차이는 없었고, 비만을 갖고 있는 천식 환자에서 비만이 없는 천식 환자에 비해 신체 활동이 떨어지고, 좌식 활동의 증가를 보였다고 보고 하였다.¹⁸ 그러면, 신체 활동의 강도에 따른 천식과 비만도의 연관성을 어떻게? 중장년의 성인을 대상으로 한 북유럽 호흡기 건강 코호트에서 중증 강도의 운동보다는 가벼운 운동이 천식의 유병률 감소와 연관이 되었고, 소아와 청소년을 대상으로 한 연구에서 운동 강도가 증가한다고 하여 비만도의 감소가 나타나지 않았다.¹⁹

2) 수면

천식과 비만에서 공통적으로 수면에 문제점을 제시하는 연구들이 많다. 우선 천식 환자에서 수면의 문제점을 정리해 보면 천식 환자들은 천식이 없는 사람들보다 수면시간이 짧고 수면의 질이 나쁘다. 수면잠복기는 잠자리에 든 이후 잠이 들기까지 걸리는 시간으로 수면의 질을 평가할 때 사용하는 항목 중 하나이다. 천식이 있는 소아들은 천식이 없는 소아와 비교하여 더 긴 수면잠복기를 보여주었다.²⁰ 지난 12개월 동안 천식 발작 횟수가 많은 소아 환자들은 천식증상이 없거나 천식 발작 횟수가 많지 않은 천식 소아 환자와 비교하여 주간 졸음증과 피곤의 정도가 더 심하였고,²¹ 천식 여자 아이들에서 수면 잠복기가 길어졌고 천식 남자 아이들에게는 수면 시간이 감소하였다는 보고들이 있다.²² 또한 수면호흡장애의 유병률은 천식에서 높았고 천식의 심한 정도와 비례하였다.²³ 성인의 경우에도 천식 환자들은 수면의 질이 낮았으며 천식이 심한 경우에 수면의 질이 더 낮았다.²⁴

그러면, 비만에서는 수면의 문제점은 무엇일까? 여러 역학 연구들과 실험연구들을 보면 짧은 수면 시간과 낮은 수면의 질은 비만/

체중증가와 연관성이 있으며,²⁵ 한 메타분석 연구는 수면 시간이 짧은 경우 과다체중/비만이 될 위험이 2.15배 증가함을 보여주고 있었다(odds ratio, 2.15; 95% CI, 1.64–2.81).²⁶ 젊은 남성 12명을 대상으로 한 임상시험연구에서 수면시간을 제한하면 식욕억제 호르몬인 렙틴이 감소하고, 반대로 그렐린이 증가하고 공복감과 식욕도 증가하였다.²⁷ 수면 시간뿐만 아니라 수면의 질도 식욕조절에 영향을 미친다. 젊은 남성을 대상으로 한 연구에서 수면이 분절되면 글루카곤펩티드-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 농도가 감소하고 포만감이 감소하였다.²⁸ 쥐를 대상으로 한 연구에서도 4주의 분절수면 이후에 음식 섭취 증가와 체중 증가, 8주 이후에 지방조직 양의 증가가 뒤따랐다. 이때 렙틴 농도는 초기에는 감소하다가 이후에 증가하여 렙틴저항성을 암시하였다.²⁹ Teodorescu 등³⁰에 의하면 천식 환자에서 비만은 수면 시간 및 천식의 심한 정도와 연관성이 있었다. 천식 환자에서의 수면장애가 비만을 유발하는 기전 중의 하나로 제시될 수 있다. 그러나 천식 환자에서 비만을 유발하는 식욕 증가가 있는지에 대해서는 명확하지 않다.

3) 스트레스와 코르티솔

천식 환자들은 정상군에 비해 스트레스가 더 많다고 알려져 있다. 천식 환자들은 스트레스의 정도와 피로, 불안이 천식이 없는 군보다 더 높고,³¹ 주관적 스트레스는 천식 발생 위험도 증가와 연관성이 있으며 스트레스 정도와 비례한다고 보고하며,³² 청소년에서 자가 보고한 스트레스를 유발할 만한 생애 사건들은 추후 새로운 천식 발생과 연관성이 있다고 한다.³³ 코르티솔은 스트레스 호르몬 중의 하나이며, 중심성 비만을 유발한다.³⁴ 스트레스는 시상하부-뇌하수체-부신 축을 활성화시키며, 코르티솔은 체질량지수 증가 및 비만과 연관성이 있었다.³⁵ 만약 천식 환자에서 높은 스트레스 정도와 코르티솔 농도가 연관성이 있다면, 이 과정을 천식이 비만을 유발하는 기전으로 고려해 볼 수 있다. 그러나 천식 환자들에서 스트레스에 대한 코르티솔 반응은 일부 연구에서는 높고,^{36,37} 다른 연구에서는 연관성이 없거나³⁸ 둔화된 반응³⁹을 보여주는 등 전체적으로 일관성이 없었다.

3. Molecular pathway

1) 신경계

천식에서 부교감 신경의 활성화는 기도평활근의 수축을 유발하면서 호흡곤란의 증상을 유발하고 지방조직(adipose tissue)에서 렙틴과 교감 신경의 작용은 당이나 지방대사를 조절하는 중요한 기전이다. 그래서 천식이나 비만 특히 대사 증후군이 발생하는 비만 환자에서 자율신경계의 기능을 보는 심박변이검사(heart rate variability)를 시행하였을 때 기능 이상이 있음을 보고하는 연구들이 많다.⁴⁰⁻⁴⁵ 그러나 여전히 자율신경계 이상이 질환 발생에 기여하는지 아니면 질환에 의해 유발이 되었는지는 잘 모른다. 그러나

Arteaga-Solis 등⁴⁶의 흥미로운 연구 결과를 보면, 비만 생쥐 모델을 통해서 기도의 염증 반응 없이 렙틴이 중추에서 부교감신경 조절을 통해서 기도에 영향을 미칠 수 있음을 증명하였다. 이는 비만에 의한 렙틴반응 이상에 의해 자율신경계 변화가 천식을 유발할 수 있는 하나의 기전을 제시하는 중요한 결과로 생각한다.

2) 렙틴과 인슐린 저항성

렙틴은 식욕과 지방조직 대사, 체지방 저장량을 조절하며,⁴⁷ 지방세포 대사에 직접적으로 작용하고 지방형성을 억제하고 지방분해를 증가시킨다.⁴⁸ 렙틴저항성은 비만과 연관성이 있으며 렙틴 신호전달 경로 어느 부분에서도 발생할 수 있다. 이를 유발하는데 고렙틴 혈증은 중요한 역할을 한다.⁴⁹ 비만이 천식을 유발하는 한 기전으로 렙틴에 대한 연구들을 보면 폐 조직에도 렙틴 수용체가 있고 폐 자체도 렙틴을 생산할 수 있음과 렙틴이 천식을 포함한 여러 호흡기 질환에 관여하고 있음을 제시하고 있다.^{50,51} 특히 높은 혈청 렙틴 농도와 렙틴/아디포넥틴 비는 천식의 유무 및 천식의 심한 정도와 연관성이 있었다.⁵² 그러므로 높은 렙틴 농도가 렙틴저항성 발생에 중요한 역할을 하고, 이 렙틴저항성이 비만을 유발하는 과정을 천식이 비만을 유발하는 기전의 하나로 제시해 볼 수 있다. 그러나 천식 환자에서 높은 렙틴 농도가 렙틴저항성을 유발하는지는 명확하지 않다.

비만 환자에서 인슐린 저항성이 대사 증후군 발생과 연관성이 되는데, 천식 발생에도 영향을 미치는지 보는 연구들이 있었다. 정상군과 비교한 연구에서 인슐린 저항성은 오직 알레르기성천식 소아에서만 관찰되었으며,⁵³ 과다체중/비만 청소년에서 인슐린 저항성은 낮은 폐기능과 연관성이 있었다.⁵⁴ 인슐린 농도와 인슐린 저항성의 지표인 homeostasis model assessment 수치는 간헐적/경도 지속성 천식 환자보다 중등도 지속성 천식 환자에서 더 높았다.⁵⁵ 인슐린 저항성의 정도는 고도비만이지만 천식이 없는 환자보다 고도비만과 천식이 동시에 있는 환자에서 더 높았다.⁵⁶

인슐린 저항성은 렙틴저항성과 연관성이 있다. 렙틴저항성은 췌장의 섬세포에서 중성지방을 증가시키고 지방독성을 유발하여 인슐린저항성 발생에 기여한다.⁴⁸ 렙틴과 인슐린은 서로 상호작용을 하고 인슐린은 렙틴 분비를 증가시킨다.⁵⁷ 천식 환자들은 천식이 없는 환자들과 비교하여 증가된 인슐린 저항성을 보여주고 있고, 인슐린과 렙틴의 상호작용이 렙틴저항성 악화에 기여할 수 있다.

3) 에너지 대사 기전

웨스트버지니아에서 시행한 지역사회 연구(Coronary Artery Risk Detection In Appalachian Communities Project, CARDIAC project) 결과는 소아천식 환자가 체중과 상관없이 중성지방(triglyceride) 농도가 높고 흑색가시세포증(acanthosis nigricans)과 높은 연관성을 보였다.⁵⁸ T 세포나 B 세포는 휴지기 또는 활성화기에

염증 반응의 급성 상태이나 만성 상태에 따라서 에너지원이 다르다. 천식도 기도의 만성염증질환이기 때문에 면역반응에서 필요로 하는 에너지 대사는 지방산 대사를 통하여 이루어질 수 있고, 지방산 대사 억제제가 염증 반응을 감소시킬 수 있음을 가정해 볼 수 있다. Al-Khami 등⁵⁹은 천식 동물 모델을 이용하여 지방산 대사 효소 억제제를 통해서 천식 염증반응 감소를 증명하는 실험 결과를 발표하며, 천식의 새로운 치료제 가능성을 제시하였다.

결론

많은 연구들을 통해서 천식과 비만이 서로 연관성을 가지며 양방향으로 영향을 주고 있음을 알 수 있다. 아직까지 천식이 비만 발생의 위험 요소임에 대한 연구는 비만이 천식의 위험 요소로 발생 기전에 대한 연구만큼 많지는 않다.

우리는 천식이 비만을 발생시키는 기전으로 유전적 연관성, 두 질환을 매개하는 공통된 인자로 신체 활동이나 수면, 스트레스, 각각의 두 질환의 발생 기전에 관여하는 인자들, 렙틴이나 인슐린, 자율신경계, 에너지대사 부분을 살펴보았다. 천식이 비만을 유발시킬 수 있는지에 대한 유전자 연관성 연구⁹에서 낮은 연관성을 보여주고, 신체 활동이나 수면, 스트레스 관련 연구에서 일치하지 않는 연구 결과들은 두 질환이 굉장히 복잡하게 연결되고 인자들 간에 상호 작용이 큼을 알려준다. 그러나 Al-Khami 등⁵⁹이 제시한 에너지 대사 조절제를 통한 천식 염증반응 감소 연구나 Arteaga-Solis 등⁴⁶의 렙틴이 말초보다는 중추에서 자율신경계 조절을 통해 폐에 영향을 미치는 연구 결과 등은 천식을 새롭게 이해하고 천식과 비만의 연관성을 찾는 데 새로운 방향을 제시한다고 생각한다.

최근 발표되는 코호트 연구 결과^{4,5} 중 소아 천식 또는 썩썩거림을 보이며 과다체중이나 비만이 없는 군에서 학령기 또는 청소년기에 비만 발생이 높다고 발표한 점은 소아가 발달 단계에 있다는 점을 고려할 때 향후 소아 천식을 관리하는 방법에 새로운 전략이 필요하고, 이 부분의 연구가 활발히 진행되어 두 질환의 연관성을 명확히 밝힐 필요가 있겠다.

REFERENCES

- Rocha A, Machado HS. Asthma and obesity during childhood: a review of more than an occasional association. *J Preg Child Health* 2017;4:305.
- Gomez-Llorente MA, Romero R, Chueca N, Martinez-Cañavate A, Gomez-Llorente C. Obesity and asthma: a missing link. *Int J Mol Sci* 2017; 18(7). pii: E1490. <https://doi.org/10.3390/ijms18071490>.
- Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of asthma in obesity. Pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54:601-8.
- Chen Z, Salam MT, Alderete TL, Habre R, Bastain TM, Berhane K, et al. Effects of childhood asthma on the development of obesity among school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1181-8.
- Contreras ZA, Chen Z, Roumeliotaki T, Annesi-Maesano I, Baiz N, von Berg A, et al. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. *Eur Respir J* 2018;52(3). pii: 1800504. <https://doi.org/10.1183/13993003.00504-2018>.
- Australian Centre for Asthma Monitoring 2009. Asthma in Australian children: findings from growing up in Australia, the longitudinal study of Australian children. Cat. no. ACM 17 [Internet]. Canberra (Australia): AIHW; c2019 [cited 2019 Mar 12]. Available from <https://www.aihw.gov.au/getmedia/4e1c453a-d2dd-41c2-8320-6efc2abfc498/acm-17-10771.pdf.aspx?inline=true>.
- Permaul P, Kanchongkittiphon W, Phipatanakul W. Childhood asthma and obesity--what is the true link? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113:244-6.
- Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56 Suppl 2:ii64-73.
- Chen YC, Fan HY, Huang YT, Huang SY, Liou TH, Lee YL. Causal relationships between adiposity and childhood asthma: bi-directional Mendelian Randomization analysis. *Int J Obes (Lond)* 2019;43:73-81.
- Melén E, Himes BE, Brehm JM, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, et al. Analyses of shared genetic factors between asthma and obesity in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:631-7.e1-8.
- Croteau-Chonka DC, Chen Z, Barnes KC, Barraza-Villarreal A, Celedón JC, Gauderman WJ, et al. gene coexpression networks in whole blood implicate multiple interrelated molecular pathways in obesity in people with asthma. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26:1938-48.
- Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC. Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense schoolchild study. *Eur Respir J* 2000;16:866-70.
- Lucas SR, Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:928-34.
- Ritz T, Rosenfield D, Steptoe A. Physical activity, lung function, and shortness of breath in the daily life of individuals with asthma. *Chest* 2010;138: 913-8.
- Eijkemans M, Mommers M, de Vries SI, van Buuren S, Stafleu A, Bakker I, et al. Asthmatic symptoms, physical activity, and overweight in young children: a cohort study. *Pediatrics* 2008;121:e666-72.
- Groth SW, Rhee H, Kitzman H. Relationships among obesity, physical activity and sedentary behavior in young adolescents with and without lifetime asthma. *J Asthma* 2016;53:19-24.
- Lam KM, Yang YH, Wang LC, Chen SY, Gau BS, Chiang BL. Physical activity in school-aged children with asthma in an urban city of Taiwan. *Pediatr Neonatol* 2016;57:333-7.
- Sousa AW, Cabral AL, Martins MA, Carvalho CR. Daily physical activity in asthmatic children with distinct severities. *J Asthma* 2014;51:493-7.
- Russell MA, Janson C, Real FG, Johannessen A, Waatevik M, Benediktsdóttir B, et al. Physical activity and asthma: a longitudinal and multi-country study. *J Asthma* 2017;54:938-45.
- Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Hilton JM, Wood LG. Lifestyle risk factors for weight gain in children with and without asthma. *Children (Basel)* 2017;4(3). pii: E15. <https://doi.org/10.3390/children-4030015>.
- van Maanen A, Wijga AH, Gehring U, Postma DS, Smit HA, Oort FJ, et al. Sleep in children with asthma: results of the PIAMA study. *Eur Respir J* 2013;41:832-7.
- Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Hilton JM, Latham-Smith F, Wood LG. Increased sleep latency and reduced sleep duration in children with asthma. *Sleep Breath* 2013;17:281-7.
- Goldstein NA, Aronin C, Kantrowitz B, Hershecopf R, Fishkin S, Lee H, et al. The prevalence of sleep-disordered breathing in children with asthma.

- ma and its behavioral effects. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:1128-36.
24. Luyster FS, Teodorescu M, Bleecker E, Busse W, Calhoun W, Castro M, et al. Sleep quality and asthma control and quality of life in non-severe and severe asthma. *Sleep Breath* 2012;16:1129-37.
 25. Nedeltcheva AV, Scheer FA. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:293-8.
 26. Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:137-49.
 27. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141:846-50.
 28. Gonnissen HK, Hursel R, Rutters F, Martens EA, Westerterp-Plantenga MS. Effects of sleep fragmentation on appetite and related hormone concentrations over 24 h in healthy men. *Br J Nutr* 2013;109:748-56.
 29. Wang Y, Carreras A, Lee S, Hakim F, Zhang SX, Nair D, et al. Chronic sleep fragmentation promotes obesity in young adult mice. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:758-62.
 30. Teodorescu M, Polomis DA, Gangnon RE, Consens FB, Chervin RD, Teodorescu MC. Sleep duration, asthma and obesity. *J Asthma* 2013;50:945-53.
 31. Lind N, Nordin M, Palmquist E, Nordin S. Psychological distress in asthma and allergy: the Västerbotten Environmental Health Study. *Psychol Health Med* 2014;19:316-23.
 32. Rod NH, Kristensen TS, Lange P, Prescott E, Diderichsen F. Perceived stress and risk of adult-onset asthma and other atopic disorders: a longitudinal cohort study. *Allergy* 2012;67:1408-14.
 33. Oren E, Gerald L, Stern DA, Martinez FD, Wright AL. Self-reported stressful life events during adolescence and subsequent asthma: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:427-34.e2.
 34. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism* 2011;60:1500-10.
 35. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001;2:73-86.
 36. Rosenkranz MA, Esnault S, Christian BT, Crisafi G, Gresham LK, Higgins AT, et al. Mind-body interactions in the regulation of airway inflammation in asthma: A PET study of acute and chronic stress. *Brain Behav Immun* 2016;58:18-30.
 37. Trueba AF, Simon E, Auchus RJ, Ritz T. Cortisol response to acute stress in asthma: Moderation by depressive mood. *Physiol Behav* 2016;159:20-6.
 38. Vink NM, Boezen HM, Postma DS, Rosmalen JG. Basal or stress-induced cortisol and asthma development: the TRAILS study. *Eur Respir J* 2013;41:846-52.
 39. Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Krieger S, Weis S, Rauh W, Hellhammer D. Blunted cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: a general feature of atopic disease? *Psychosom Med* 2003;65:806-10.
 40. Kazuma N, Otsuka K, Matsuoka I, Murata M. Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children. *Chronobiol Int* 1997;14:597-606.
 41. Gomes EL, Sampaio LM, Costa IP, Dias FD, Fernald VS, Silva GA, et al. Analysis of autonomic modulation during maximal and submaximal work rate and functional capacity in asthmatic children. *J Asthma* 2013;50:613-8.
 42. Lutfi MF. Patterns of heart rate variability and cardiac autonomic modulations in controlled and uncontrolled asthmatic patients. *BMC Pulm Med* 2015;15:119.
 43. Nagai N, Matsumoto T, Kita H, Moritani T. Autonomic nervous system activity and the state and development of obesity in Japanese school children. *Obes Res* 2003;11:25-32.
 44. Altuncu ME, Baspinar O, Keskin M. The use of short-term analysis of heart rate variability to assess autonomic function in obese children and its relationship with metabolic syndrome. *Cardiol J* 2012;19:501-6.
 45. Martini G, Riva P, Rabbia F, Molini V, Ferrero GB, Cerutti F, et al. Heart rate variability in childhood obesity. *Clin Auton Res* 2001;11:87-91.
 46. Arteaga-Solis E, Zee T, Emala CW, Vinson C, Wess J, Karsenty G. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma. *Cell Metab* 2013;17:35-48.
 47. Friedman J. 20 years of leptin: leptin at 20: an overview. *J Endocrinol* 2014;223:T1-8.
 48. Harris RB. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:414-23.
 49. Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: an epigenetic landscape. *Life Sci* 2015;140:57-63.
 50. Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulakis KI, Daniil Z. The role of leptin in the respiratory system: an overview. *Respir Res* 2010;11:152.
 51. Sood A, Shore SA. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies. *J Allergy (Cairo)* 2013;2013:785835.
 52. Tsaroucha A, Daniil Z, Malli F, Georgoulakis P, Minas M, Kostikas K, et al. Leptin, adiponectin, and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods. *J Asthma* 2013;50:188-97.
 53. Arshi M, Cardinal J, Hill RJ, Davies PS, Wainwright C. Asthma and insulin resistance in children. *Respirology* 2010;15:779-84.
 54. Forno E, Han YY, Muzumdar RH, Celedón JC. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:304-11.e8.
 55. Morishita R, Franco Mdo C, Suano-Souza FI, Solé D, Puccini RF, Strufaldi MW. Body mass index, adipokines and insulin resistance in asthmatic children and adolescents. *J Asthma* 2016;53:478-84.
 56. Al-Shawwa BA, Al-Huniti NH, DeMattia L, Gershman W. Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *J Asthma* 2007;44:469-73.
 57. Lee MJ, Fried SK. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E1230-8.
 58. Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:441-8.
 59. Al-Khami AA, Ghoni MA, Del Valle L, Ibba SV, Zheng L, Pyakurel K, et al. Fueling the mechanisms of asthma: Increased fatty acid oxidation in inflammatory immune cells may represent a novel therapeutic target. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1170-84.