

## Original

# Asma, obesidad y dieta

P. Barranco<sup>1</sup>, J. Delgado<sup>2</sup>, L. T. Gallego<sup>3</sup>, I. Bobolea<sup>1</sup>, M.<sup>a</sup> Pedrosa<sup>1</sup>, A. García de Lorenzo<sup>4</sup> y S. Quirce<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio Alergología. Hospital La Paz. IdiPAZ. Madrid. <sup>2</sup>Servicio Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. <sup>3</sup>Psicología Clínica. Hospital La Paz. IdiPAZ. Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital La Paz. IdiPAZ. Madrid. <sup>5</sup>CIBER de Enfermedades Respiratorias CIBERES. Madrid. España.

### Resumen

El asma y la obesidad son dos trastornos de gran impacto en la salud pública que han aumentado su prevalencia en los últimos años. Numerosos estudios han relacionado ambas entidades.

La mayoría de los estudios prospectivos demuestran que la obesidad es un factor de riesgo para el diagnóstico "de novo" de asma. Además, los resultados de diversos estudios sugieren que así como la ganancia de peso aumenta el riesgo de asma, la pérdida mejora su evolución. En general, los estudios prospectivos encuentran una asociación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) basal y el posterior desarrollo de asma, lo que sugiere que es el exceso de peso el que podría favorecer el desarrollo de asma, aunque estos resultados no son tan concluyentes cuando se estudia la asociación entre hiperreactividad bronquial con el IMC.

Existen distintos factores que podrían explicar esta asociación. La obesidad es capaz de reducir la compliance pulmonar, los volúmenes pulmonares y el diámetro de las vías respiratorias periféricas, así como alterar los volúmenes sanguíneos pulmonares y la relación ventilación-perfusión. Además, el aumento del funcionamiento normal del tejido adiposo en sujetos obesos conduce a un estado proinflamatorio sistémico, que produce un aumento de las concentraciones séricas de numerosas citoquinas, fracciones solubles de sus receptores y quimiocinas. Muchos de estos mediadores son sintetizados y secretados por células del tejido adiposo y reciben el nombre genérico de adipocinas, entre las que se incluyen IL-6, IL-10, eotaxina, TNF- $\alpha$ , TGF-1, PCR, leptina y adiponectina. Por último, se han identificado regiones específicas del genoma humano que están relacionadas tanto con el asma como con la obesidad.

La mayoría de los estudios apuntan a que la obesidad es capaz de aumentar la prevalencia y la incidencia de asma, aunque este efecto parece ser moderado. El tratamiento de los asmáticos obesos debe incluir un programa de control de peso.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:138-145)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5494

Palabras clave: *Asma. Índice de masa corporal. Obesidad. Sobrepeso.*

**Correspondencia:** Pilar Barranco.  
Servicio de Alergología.  
Hospital Universitario La Paz.  
Paseo de la Castellana, 261.  
28046 Madrid.  
E-mail: pbarranco.hulp@salud.madrid.org

Recibido: 27-IV-2011.  
1.<sup>a</sup> Revisión: 20-IX-2011.  
Aceptado: 20-IX-2011.

### ASTHMA, OBESITY AND DIET

#### Abstract

Asthma and obesity have a considerable impact on public health and their prevalence has increased in recent years. Numerous studies have linked both disorders. Most prospective studies show that obesity is a risk factor for asthma and have found a positive correlation between baseline body mass index (BMI) and the subsequent development of asthma, although these results are not conclusive when studying the association between airway hyperresponsiveness with BMI. Furthermore, several studies suggest that whereas weight gain increases the risk of asthma, weight loss improves the course of the illness.

Different factors could explain this association. Obesity is capable of reducing pulmonary compliance, lung volumes and the diameter of peripheral respiratory airways as well as affecting the volume of blood in the lungs and the ventilation-perfusion relationship. Furthermore, the increase in the normal functioning of adipose tissue in obese subjects leads to a systemic proinflammatory state, which produces a rise in the serum concentrations of several cytokines, the soluble fractions of their receptors and chemokines. Many of these mediators are synthesized and secreted by cells from adipose tissue and receive the generic name of adipokines, including IL-6, IL-10, eotaxin, TNF- $\alpha$ , TGF-1, PCR, leptin and adiponectin. Finally, specific regions of the human genome which are related to both asthma and obesity have been identified.

Most studies point out that obesity is capable of increasing the prevalence and incidence of asthma, although this effect appears to be modest. The treatment of obese asthmatics must include a weight control program.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:138-145)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5494

Key words: *Asthma. Body mass index. Obesity. Overweight.*

## Introducción

El asma y la obesidad son dos trastornos crónicos muy prevalentes, de gran impacto en la salud pública. Se calcula que hasta el 65% de la población adulta de EE.UU. tiene obesidad o sobrepeso<sup>1</sup>, mientras que en España alrededor del 15% de la población es obesa y un 39% presenta sobrepeso, con un aumento progresivo en los últimos años<sup>2</sup>. Aunque el asma bronquial afecta a una proporción de sujetos menor, su prevalencia también fue en aumento desde los años 60. Según los Centros for Disease Control and Prevention de EE.UU., la prevalencia de asma entre los niños norteamericanos aumentó del 3,6% en 1980 al 5,8% en 2003<sup>3</sup> y, en España, un 0,26% por año desde 1991 a 2001<sup>4</sup>. En los últimos años, la prevalencia del asma parece haberse estabilizado o disminuido en los países occidentales, aunque sigue en aumento en el resto del mundo<sup>5</sup>.

Coincidiendo con el aumento de dichas patologías, numerosos trabajos han sugerido una relación entre asma y obesidad. Aunque la naturaleza exacta de esta asociación no se ha aclarado completamente, existen datos epidemiológicos que han llevado a distintos investigadores a sugerir que la obesidad precede al asma, aumenta tanto su prevalencia como su gravedad, y puede alterar la eficacia de los medicamentos habituales para su tratamiento.

### Bases para la asociación entre obesidad y asma: estudios epidemiológicos

#### 1. Conceptos

**Obesidad:** A pesar de sus limitaciones, el cálculo del índice de masa corporal (IMC) (se basa en la medición del peso en kg y la altura en metros:  $\text{kg/m}^2$ ) para definir la obesidad (sobrepeso: 25-29,9  $\text{kg/m}^2$  y obesidad:  $30 \geq \text{kg/m}^2$ ), ha sido aprobado por la OMS y diferentes Institutos Nacionales de Salud.

**Asma Bronquial:** el asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con obstrucción reversible de la vía aérea y con hiperreactividad bronquial (HRB). Siguiendo la Guía GEMA de Práctica Clínica<sup>6</sup>, el diagnóstico de asma debe basarse en la presencia de síntomas episódicos sugestivos de obstrucción de la vía aérea (tos, disnea, sibilantes) seguido de la demostración de la obstrucción de la vía aérea que es, al menos, parcialmente reversible o, en su defecto, de la existencia de HRB frente a estímulos como la metacolina y/o elevación de marcadores de inflamación como la determinación de óxido nítrico en aire exhalado (FeNO). De ser estas pruebas negativas, habría que descartar otros diagnósticos.

Según estudios recientes<sup>7,8</sup> cuando el diagnóstico de asma bronquial se basa en criterios clínicos y funcionales respiratorios sólo la tercera parte de los pacientes con síntomas compatibles se diagnosticarían de asma bronquial.

#### 2. Estudios epidemiológicos

En 1988, Negri et al.<sup>9</sup> realiza el primer trabajo transversal asociando asma y obesidad, pero es a finales de los 90 cuando empiezan a publicarse masivamente artículos epidemiológicos asociando ambas entidades, demostrando repetidamente una modesta asociación entre la obesidad o un IMC elevado y la prevalencia e incidencia de asma<sup>10</sup>. Estos estudios han incluido miles de adultos y niños (más de 300.000 en total), diferentes poblaciones de hombres y mujeres pero, respecto a la raza, la mayoría incluyen poblaciones caucásicas y occidentales<sup>11-19</sup>.

El diagnóstico de obesidad y asma fue, en general, heterogéneo. En gran parte la obesidad se basó en una percepción de peso por parte del paciente y el del asma en la presencia de síntomas<sup>2,10</sup> por lo que estos resultados deben de ser interpretados con precaución.

Estudios de probabilidades de incidencia de asma con IMC elevado muestran unos variables, desde ningún efecto hasta un odds-ratio (OR) de 3 o más<sup>12,17-18</sup>. Según un meta-análisis reciente, la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de un nuevo diagnóstico de asma al comparar diferentes categorías de IMC: en adultos con sobrepeso la OR fue de 1,51 (95% de intervalo de confianza, 1-27-1-80) y para adultos obesos fue de 1,92 (1,43-2,59)<sup>20</sup>.

Los estudios realizados en la población pediátrica muestran una mayor heterogeneidad tanto en la fuerza de los resultados como en la dirección de la relación asma-obesidad<sup>21-26</sup>. En un meta-análisis llevado a cabo en niños, el alto peso al nacer se asoció con un RR de 1,2 (95% CI 1,1 a 1,3) para el desarrollo de asma, mientras que un alto IMC durante la niñez se asoció con un RR de 1,5 (95% CI 1,2 a 1,8) con el desarrollo, en el futuro, de asma<sup>27</sup>.

Cuando analizamos la relación entre obesidad (IMC) y asma estudiando la presencia de HRB; dicha relación ya no es tan clara. En un estudio transversal multicéntrico español<sup>8</sup>, la obesidad y el sobrepeso, no se asociaron con una mayor prevalencia de asma bronquial, definido este como la presencia de síntomas e HRB. Resultados similares han encontrado otros autores. Schachter et al.<sup>28</sup> encontraron en un grupo de 1.971 adultos que el IMC se asociaba con la presencia de síntomas de asma (disnea y sibilancias) pero no con obstrucción al flujo aéreo o con HRB. Tantisira et al.<sup>29</sup> obtuvieron resultados similares en una población pediátrica.

Por el contrario, otros estudios, si que encuentran una asociación entre obesidad y el grado de HRB. En el *European Community Respiratory Health Survey*<sup>30</sup>, la HRB aumentaba con incrementos del IMC en hombres pero no en mujeres. En un estudio de casos y controles noruego, un IMC inicial alto se asoció con el desarrollo de HRB a metacolina (OR 10; IC 95%, 2,6-37,9) cuando los sujetos en el quintil más alto de IMC se compararon con los que estaban en el quintil medio. Hubo también una relación lineal entre el incremento del IMC y el desarrollo de HRB<sup>31</sup>.

Algunos estudios han encontrado que la obesidad se asocia a un mayor riesgo de asma sobre todo en las mujeres<sup>32-35</sup>. Beuther y Sutherland<sup>20</sup> no encontraron estas diferencias en su meta-análisis.

Varios estudios sugieren que la pérdida de peso mejora el asma y que la obesidad no solo es un factor de riesgo para padecer asma, sino que también influye en su gravedad<sup>36-38</sup>. En un estudio llevado a cabo por Taylor et al.<sup>39</sup>, los asmáticos obesos padecían más síntomas continuos de asma, tenían más absentismo laboral y escolar, usaban más beta-agonistas de rescate y eran diagnosticados con más frecuencia de asma persistente grave. Si existe esta asociación, ¿qué ocurre cuando se pierde peso? Según una revisión sistemática llevada a cabo por Enli<sup>40</sup>, los pacientes obesos al reducir peso tras cirugía bariátrica, tendrían menos síntomas continuos, acudirían menos a urgencias y usarían menos los beta-agonistas como rescate. La limitación del estudio fue que excluyó los artículos que evaluaban la función pulmonar.

Por último, tanto el asma como la obesidad pueden asociarse de forma independiente con otros comorbilidades como son la apnea del sueño o la enfermedad por reflujo gastroesofágico, dislipemias o diabetes tipo 2<sup>41</sup> que no fueron descartados en muchos de estos estudios. A pesar de ello, cuando los estudios obviaban todas o parte de estos condicionantes, también demostraban una asociación entre IMC elevado y asma<sup>42-43</sup>.

## Hipótesis que justifican la asociación

### 1. Obesidad y fisiología pulmonar

La obesidad es capaz de reducir la compliance pulmonar, los volúmenes pulmonares y el diámetro de las vías respiratorias periféricas, así como alterar los volúmenes sanguíneos pulmonares y la relación ventilación-perfusión.

La compliance pulmonar se reduce por varios motivos en los sujetos obesos, como la compresión e infiltración grasa de la caja torácica o el aumento en el volumen sanguíneo pulmonar. Todo ello produce un aumento subjetivo de la disnea<sup>44</sup>. Además, la obesidad también puede producir limitación al flujo aéreo, con reducción tanto del FEV<sub>1</sub> como de la FVC. Sin embargo, esta reducción es típicamente simétrica, con una relación FEV<sub>1</sub>/FVC conservada. Incluso algunos autores encuentran un patrón restrictivo en sujetos obesos, con una relación FEV<sub>1</sub>/FVC aumentada<sup>45</sup> (lo contrario a lo observado en el asma bronquial). Esta alteración de la fisiología pulmonar produce en los pacientes obesos una respiración superficial, con una reducción de los volúmenes pulmonares, especialmente el volumen de reserva espiratorio. Esta reducción de volúmenes pulmonares se asocia a una reducción en el diámetro de las vías respiratorias periféricas que puede conducir a una alteración en la función del músculo liso bronquial, causando un cambio en el ciclo de entrecruzamiento

actina-miosina que, potencialmente, puede aumentar tanto la obstrucción como la HRB<sup>46</sup>. Estudios recientes, no apoyan esta hipótesis<sup>47-50</sup>. Sutherland et al.<sup>47</sup> estudiaron 30 mujeres adultas obesas y no obesas con asma y les realizaron un estudio de HRB a metacolina. Observaron que las mujeres asmáticas obesas tenían, exclusivamente, una mayor hiperinsuflación dinámica cuando sufrían broncoespasmo, sin observar cambios en la HRB ni en los volúmenes pulmonares en relación con las mujeres asmáticas no obesas. Salome et al.<sup>48</sup> estudiaron la respuesta a la metacolina en 49 sujetos no asmáticos (23 obesos y 26 no obesos) entre 18 y 70 años. Encontraron que la obesidad reducía los volúmenes pulmonares pero no alteraba la sensibilidad a la metacolina y que los obesos tenían mayor percepción de disnea que los no obesos. Machado et al.<sup>49</sup> obtuvieron resultados similares. Por otra parte, la simulación de cambios en los volúmenes pulmonares aplicados tanto en obesos como en sujetos sanos delgados incrementó la HRB en ambos grupos<sup>50</sup>.

### 2. Inflamación sistémica crónica

El aumento del funcionamiento normal del tejido adiposo en sujetos obesos conduce a un estado proinflamatorio sistémico y en estos se encuentran aumentadas las concentraciones séricas de numerosas citoquinas, las fracciones solubles de sus receptores y quimiocinas<sup>41</sup>. Muchos de estos mediadores son sintetizados y secretados por células del tejido adiposo y reciben el nombre genérico de adipocinas, entre las que se incluyen IL-6, IL-10, eotaxina, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, PCR, leptina y adiponectina.

Se ha demostrado que el TNF- $\alpha$  está presente en el adipocito y se relaciona directamente con la grasa corporal. Además, es conocido que TNF- $\alpha$  se encuentra elevado en el asma y se relaciona con la producción de citoquinas tipo Th<sub>2</sub> (IL-4, IL-6) en el epitelio bronquial, por lo que su aumento conduciría a una elevación de estas citoquinas<sup>2,41</sup>.

Los niveles séricos de IL-6 están elevados en los sujetos obesos y sus niveles se han asociado con la gravedad del asma<sup>51</sup>. Se ha demostrado un descenso en la HRB en ratones obesos tratados con anti IL-6, fenómeno que no se producía en ratones no obesos<sup>52</sup>.

También se ha observado un aumento sistémico de eotaxina en los individuos obesos. Una parte de esta quimiocina se sintetiza en los adipocitos, lo que sugiere un papel en el aumento del riesgo de asma en individuos obesos<sup>53</sup>.

Muchos de los artículos de los últimos años sobre la relación entre asma y obesidad se han centrado en el papel de la leptina. Se trata de una hormona producida en su mayoría por los adipocitos aunque también se expresa en el hipotálamo, el ovario y la placenta, y que se encuentra elevada en los sujetos obesos. Se cree que la leptina actúa como un lipostato: cuando la cantidad de grasa almacenada en los adipocitos aumenta, se

libera leptina en el flujo sanguíneo, lo que constituye una señal de retroalimentación negativa para el hipotálamo, que responde con la liberación de péptidos anorexígenos y supresión de la producción de los péptidos orexigénicos, aumento el gasto energético aumentando la tasa de metabolismo basal y la temperatura corporal además de la modificación del punto de equilibrio hormonal para reducir la lipogénesis y aumentar la lipólisis en el tejido adiposo.

La leptina parece tener un papel fundamental en la inflamación en los sujetos obesos: posee una gran homología estructural con las citoquinas de cadena larga, como la IL-6 y es capaz de regular la proliferación y activación de las células T, promover angiogénesis y reclutar monocitos y macrófagos activados<sup>54</sup>. Además, la leptina es importante para el desarrollo normal de pulmón, siendo un mediador crítico en la diferenciación de lipofibroblastos a fibroblastos y en la síntesis de surfactante pulmonar<sup>55</sup>. En modelos animales, se ha demostrado que la administración exógena de leptina aumenta la inflamación pulmonar producida por la exposición al ozono<sup>56</sup>, y aumenta los cambios séricos de IgE y en la HRB producidos por alérgenos<sup>57</sup>.

Cuando estudiamos los efectos de la leptina en humanos, su relación con el asma no es tan clara. Se ha sugerido que los niveles de leptina serían capaces de predecir el desarrollo de asma en niños<sup>58</sup>. En una población de 5.876 mujeres se observaron niveles superiores de leptina en mujeres asmáticas comparadas con las que no padecían la enfermedad, pero la relación IMC y asma no se modificó en relación con los niveles séricos de leptina<sup>59</sup>, lo que sugiere que esta proteína podría considerarse un factor predictivo, pero independiente del asma.

También se ha sugerido que la leptina pudiera contribuir a un aumento de la prevalencia del asma observada en sujetos obesos, debido a un efecto directo sobre el músculo liso bronquial<sup>41</sup>, pero estudios recientes no apoyan esta hipótesis<sup>60</sup>.

Otra adipocina estudiada en la relación asma y obesidad es la adiponectina. Al contrario de lo que sucede con otras adipocinas, los niveles séricos de adiponectina disminuyen en sujetos obesos<sup>61</sup>. Se ha demostrado que esta hormona posee propiedades antiinflamatorias, incluso en la vía respiratoria<sup>62</sup> y que niveles disminuidos de adiponectina aumentan la inflamación alérgica de la vía aérea y la remodelación vascular pulmonar en adultos<sup>63</sup>.

En conclusión, ambas entidades, obesidad y asma son enfermedades con un componente inflamatorio que, a nivel experimental, se ha objetivado como citoquinas y hormonas producidas en el tejido adiposo pueden influir en la vía aérea, pero queda por demostrar este mecanismo en estudios epidemiológicos.

### 3. Factores genéticos

Es conocido que el pleomorfismo genético permite a los genes desarrollar varios efectos, por lo que es bioló-

gicamente posible plantear que ciertos genes que están relacionados con una determinada enfermedad también podrían relacionarse con otra. Se han identificado regiones específicas del genoma humano que están relacionadas tanto con el asma como con la obesidad, como, por ejemplo, los cromosomas 5q, 6, 11q13 y 12q<sup>64</sup>.

El cromosoma 5q contiene los genes ADRB2 y NR3C1. El gen ADRB2, que codifica para el receptor adrenérgico  $\beta_2$ , tiene influencia en la actividad del sistema nervioso simpático y es importante para el control del tono de la vía aérea, pero también para el metabolismo basal. El gen NR3C1, que codifica para el receptor de glucocorticoides, participa en la modulación inflamatoria tanto en el asma como en la obesidad<sup>64</sup>.

El cromosoma 6 contiene los genes del complejo principal de histocompatibilidad y del TNF- $\alpha$ , que, como señalamos anteriormente, influyen en la respuesta inmunitaria e inflamatoria tanto en el asma como en la obesidad. El cromosoma 11q13 contiene los genes para las proteínas desacopladoras UCP2-UCP3 y para el receptor de la inmunoglobulina E de baja afinidad. Las proteínas UCP2-UCP3 influyen en el metabolismo basal, pero no en el asma. En cambio, el receptor de la inmunoglobulina E de baja afinidad es parte de la respuesta inflamatoria de las células Th<sub>2</sub>, que se incrementan en el asma, pero no en la obesidad. Por último, el cromosoma 12q contiene genes para citoquinas inflamatorias relacionadas tanto con el asma (p. Ej., IFN- $\gamma$ , LTA4H, óxido nítrico sintetasa-1) como con la obesidad (p. ej., STAT6, factor de crecimiento insulinoide-1, CD36L1).

Además, el receptor adrenérgico  $\beta_2$  localizado primariamente en el tejido adiposo, esta involucrado en la regulación de la lipólisis y termogénesis. Se ha observado que los pacientes con obesidad mórbida con una mutación genética en ese receptor, tienen mayor capacidad para ganar peso<sup>65</sup>. Los polimorfismos en el receptor adrenérgico  $\beta_2$  localizado en el cromosoma 5q13-q32, se han asociado con diferentes fenotipos de asma y con diferentes niveles de gravedad y de respuesta a agonistas  $\beta_2$ <sup>66</sup>. Cambios en este receptor de Gln27 por Glu también se han asociado a obesidad<sup>67</sup>.

### 4. Factores hormonales

Como se ha reseñado, desde los primeros estudios longitudinales se ha evidenció que el efecto de la obesidad sobre el asma se da más en mujeres que en varones<sup>12</sup>. Sabemos que la enzima aromatasa, responsable de convertir andrógenos en estrógenos, se encuentra presente en el tejido adiposo. En general, en la obesidad se incrementa la producción de los estrógenos, los cuales se asocian con una menarquia precoz en las mujeres y con un retraso de la pubertad en los varones<sup>68,69</sup>.

En la cohorte de Tucson, Castro-Rodríguez et al.<sup>70</sup> observaron que la prevalencia de asma fue mayor entre



las niñas obesas que tuvieron menarquia temprana (antes de los 11 años de edad) que entre las que la tuvieron después de esa edad. Esto indicaría que la obesidad altera la producción (o sensibilidad periférica) de las hormonas relacionadas con la pubertad en las niñas, y que una producción incrementada de las hormonas femeninas (o su sensibilidad) alteraría el desarrollo pulmonar y la regulación del tono de la vía aérea en las niñas púberes.

### 5. Influencia de la dieta y de la actividad física

La reducción de la actividad física y el incremento del estilo de vida sedentario pueden aumentar tanto el riesgo de padecer asma como obesidad; sin embargo, no hay todavía un consenso de cómo aquellos pueden aumentar el riesgo de padecer asma a través de cambios en la mecánica pulmonar, independientemente de sus efectos sobre la obesidad<sup>71,72</sup>. Un posible mecanismo sería el que una actividad física aumentada y un menor sedentarismo podrían disminuir la inflamación sistémica y reducir los niveles de las adipocinas circulantes que influyen tanto en la obesidad como en el asma<sup>41</sup>.

Cada vez hay más datos que reconocen que la dieta y nutrición pueden tener un papel relevante en el desarrollo de asma y obesidad, pero todavía carecemos de estudios que analicen ambas patologías conjuntamente.

Existe bastante evidencia relacionando el asma con la dieta<sup>73-76</sup>. En general, son estudios observacionales que muestran que los antioxidantes y elementos como el magnesio, selenio y zinc tienen un efecto protector en la prevalencia de la enfermedad y de los síntomas, aunque estos efectos no son siempre consistentes entre unos estudios y otros. Además, en la población adulta no se ha llegado a confirmar esta asociación<sup>77</sup>.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática sobre el papel de los nutrientes y alimentos en la prevención primaria del asma y la alergia en niños<sup>78</sup>. Incluyeron todos aquellos trabajos observacionales relevantes realizados en mujeres en periodo gestacional y en niños  $\leq 16$  años. Concluyen que, aunque la evidencia epidemiológica disponible es débil, no obstante apoya el que las vitaminas A, D (importante para la regulación del sistema inmunitario)<sup>79</sup> y E, zinc, frutas y verduras, y una dieta mediterránea favorecen la prevención de sibilancias en los niños, siendo la evidencia menos consistente con la vitamina C y el selenio.

En cuanto a los ensayos clínicos realizados con suplementos con estos nutrientes, los resultados son contradictorios<sup>80-82</sup>. Una razón para ello es que se han llevado a cabo en adultos o niños mayores en los que exposiciones previas y factores de confusión pueden interactuar con los nutrientes, por lo que, se ha propuesto, que el periodo crítico para evaluar el efecto de la dieta podría ser el período prenatal, cuando el sistema inmunitario y el pulmón se están desarrollando

Los nutrientes específicos que se han asociado con asma, también lo han sido con la obesidad<sup>83,84</sup>. Bastan-

tes estudios han documentado que niños y adultos obesos tienen concentraciones bajas de antioxidantes, incluyendo vitamina E, vitamina C, carotenoides y selenio. Esto podría ser debido a una ingesta baja de estos nutrientes o a un aumento del estrés oxidativo, tanto a nivel sistémico como en tejido adiposo, que conduciría a un mayor catabolismo de estos nutrientes<sup>85-87</sup>. También se han encontrado niveles bajos de vitamina D<sup>88,89</sup> (se cree que es debido a un secuestro de ésta por parte del tejido adiposo) y de ácidos grasos insaturados en los obesos<sup>90</sup>.

No se sabe si la composición de la dieta materna durante la gestación puede influir en el desarrollo de obesidad en el hijo, pero es interesante señalar que la relación entre peso al nacimiento, independientemente de la edad gestacional, y el riesgo de asma sigue una curva de tipo U; es decir, tanto el peso bajo al nacer como el alto presentaron mayor riesgo de asma<sup>91</sup>. Asimismo se describe una curva de tipo U en la relación en los varones del bajo y alto IMC con una mayor HRB<sup>31</sup>. Esto indicaría que la "programación fetal" podría tener alguna repercusión en el desarrollo ulterior de la obesidad y del asma.

### Implicaciones en el tratamiento

Los datos publicados en los últimos años indican que la obesidad puede afectar la respuesta de los pacientes asmáticos a su tratamiento habitual. Peters-Golden et al.<sup>92</sup> analizaron la respuesta en relación con su IMC de 3.000 pacientes asmáticos con uno de los siguientes tres tratamientos: placebo, corticosteroide inhalado (beclometasona) y un antagonista de los receptores de leucotrienos (montelukast). Mientras que en los pacientes que recibieron beclometasona no se observó variación de su eficacia en relación con el peso del paciente, en los pacientes que recibieron placebo el número de días que tuvieron el asma controlada (días con uso de menos de dos puffs de agonistas  $\beta_2$ , sin despertares nocturnos, ni ataques de asma) fue mayor en pacientes con peso normal que en aquellos con sobrepeso u obesidad, incluso cuando se ajustaron los grupos por la gravedad del asma. El FEV<sub>1</sub> también mejoró tras la administración de placebo en los sujetos delgados, pero no en los obesos. Puesto que la respuesta al placebo es, probablemente, el resultado de un aumento de los contactos con el personal sanitario, de una mejora en las técnicas de inhalación y una mayor evitación de los desencadenantes del asma, estos resultados pueden indicar que el asma en los pacientes obesos es menos sensible a esos tipos de intervención. Sin embargo, en los pacientes con elevado IMC que recibieron montelukast, el beneficio clínico fue mayor que en los pacientes delgados, lo que sugiere que los leucotrienos juegan un mayor papel como mediadores de los síntomas en los pacientes obesos.

Otro estudio doble ciego comparó la eficacia de placebo, montelukast y teofilinas en asmáticos y lo rela-

cionó con su peso<sup>93</sup> en los pacientes tratados con teofilinas, el riesgo relativo de exacerbación fue mayor en asmáticos obesos que en individuos delgados.

Todos estos resultados sugieren que uno de las variables a valorar en los individuos obesos sería su IMC, así como la necesidad de aplicar programas de educación nutricional en trastornos de la conducta alimentaria en asmáticos obesos<sup>94,95</sup>.

## Conclusiones

Los datos que disponemos hasta la fecha indican que la obesidad es capaz de aumentar la prevalencia y la incidencia de síntomas de asma (especialmente la disnea), aunque este efecto parece ser moderado y no suele ir acompañado de una mayor alteración de la HRB. Se necesitan más estudios para determinar como el exceso de peso aumentan los síntomas respiratorios, sobre todo en mujeres.

La compleja interrelación entre obesidad y asma es un ejemplo de interacción entre los genes y el ambiente en la génesis de ambas entidades, y es muy probable que esté involucrado más de un mecanismo biológico. La obesidad, a través de mecanismos inflamatorios o cambios en el estilo de vida, puede desencadenar los síntomas asmáticos en personas susceptibles. La combinación dieta-genes puede causar alteraciones en los patrones de crecimiento corporal (originar la obesidad) y/o alterar la fisiología de la vía aérea respiratoria, produciéndose múltiples interrelaciones entre ambas, que deben ser estudiadas en mayor profundidad con nuevos estudios epidemiológicos.

Es evidente que el tratamiento de los asmáticos obesos debe incluir un programa de control de peso, así como valorar que la obesidad puede alterar la respuesta a los tratamientos antiasmáticos habituales.

## Referencias

1. Hedley AA, Orden CL, Jonson CL et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults. 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-50.
2. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 18: 420-5.
3. Health, United States, 2005. Hyattsville, MD: National Centre for Health Statistics, December 8, 2005: 63.
4. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J et al. Cambios en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 425-30.
5. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62: 758-66.
6. GEMA 2009. Spanish guideline on the management of asthma. Executive Committee GEMA 2009. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20 (Suppl. 1): 1-59.
7. Aaron SD, Vandemhenn KL, Boulet LP et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CAMJ* 2008; 179: 1121-31.
8. Barranco P, Delgado J, Sastre J et al. Obesity is not associated with asthma diagnosis in a population of Spanish adults. *J Asthma* 2009; 46: 867-71.
9. Negri E, Pagano R, Decarli A, et al. Body weight and the prevalence of chronic diseases. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42: 24-9.
10. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909.
11. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM et al. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Torax* 1999; 54: 396-402.
12. Camargo CA, Wells 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.
13. Beckett WS, Jacobs DR, YU X et al. Asthma is associated with weight gain in females but not in males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2045-50.
14. Chen Y, Dales R, Tang M et al. Obesity may increase the incidence of asthma in men: longitudinal observations from Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 191-7.
15. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A et al. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002; 122: 1256-63.
16. Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respi Med* 2003; 97: 273-80.
17. Ford ES, Mannino DM, Redd SC et al. Body mass index and asthma incidence among adults. *Eur Respir J* 2004; 24: 740-4.
18. Nystad W, Meyer HE, Nafstad P et al. Body mass index in relation to adult asthma among 135.000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 969-76.
19. Hasler G, Gergen PJ, Ajdacic V et al. Asthma and body weight change: a 20-year prospective community study of young adults. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 1111-8.
20. 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.
21. Von Mutius E, Schwartz J, Neas LM et al. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56: 835-8.
22. Xu B, Pekkanen J, Laitinen J et al. Body bluid from birth to adulthood and risk of asthma. *Eur J Public Health* 2002; 12: 166-70.
23. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, et al. Body mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 514-21.
24. Gilliland FD, Berhane K, Islam T et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 406-15.
25. Tansisira KG, Litonjua AA, Weiss ST et al. Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58: 1036-41.
26. Mannino DM, Mott, J, Ferdinands JM, Camargo CA, et al. Boys masses have an increased risk of developing asthma: finding from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int Obes (Lond)* 2006; 30: 6-13.
27. Flaheman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006; 91: 334-9.
28. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, et al. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001; 56: 4-8.
29. Tansisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL, for the Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58: 1036-41.
30. Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2002; 57: 1028-33.
31. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, et al. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002; 57: 581-5.

32. Chen Y, Dales R, Krewski D et al. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 255-62.
33. Von Behren J, Kreutzer R, Hernandez A. Self-reported asthma prevalence in adults in California. *J Asthma* 2002; 39: 429-40.
34. Kim S, Camargo, CA Jr. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: the behavioural risk factor surveillance system, 2000. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 666-73.
35. Lang JE, Hosain J, Dixon AE, et al. Does Age Impact the Obese Asthma Phenotype?: Longitudinal Asthma Control, Airway Function and Perception among Mild Persistent Asthmatics. *Chest* 2011 Jul 28 [Epub ahead of print].
36. Spivak H, Hewitt MF, Onn A et al. Weight loss and improvement of obesity-related illness in 500 US patients following laparoscopic adjustable gastric banding procedure. *Am J Surg* 2005; 189: 27-32.
37. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kkvarnström J et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320: 827-32.
38. Quinto KB, Zuraw BL, Poon KY, et al. The association of obesity and asthma severity and control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011 [Epub ahead of print].
39. Taylor B, Mannino D, Brown C et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008; 63: 14-20.
40. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008; 63: 671-6.
41. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1087-93.
42. Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gríslason T et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004; 24: 116-21.
43. Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL et al. Associations of obesity, sleep-disordered breathing and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 659-64.
44. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1477-81.
45. Bring MS, Lewis MI, Liu JT et al. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999; 318: 293-7.
46. Fredberg JJ, Intuye DS, Mijailovich SM et al. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 959-67.
47. Sutherland TJT, Cowan JO, Taylor DR. Dynamic hyperinflation with bronchoconstriction. Differences between obese and nonobese women with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 970-5.
48. Salome CM, Muñoz PA, Berend N, Thorpe CW, Schachter LM, King GG. Effect of obesity on breathlessness and airway responsiveness to methacholine in non-asthmatic subjects. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 502-9.
49. Machado D, Tavares B, Loureiro G et al. Body mass index and airway hyper-responsiveness in individuals without respiratory disease. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40: 130-7.
50. Wang LY, Cerny FJ, Kufel TJ et al. Simulated obesity-related changes in lung volume increases airway responsiveness in lean, nonasthmatic subjects. *Chest* 2006; 130: 834-40.
51. Dixon AE, Shade DM, Cohen RI et al. Effect of obesity and clinical presentation and response to treatment in asthma. *J Asthma* 2006; 43: 553-8.
52. Lang JE, Williams E, Flynt L et al. IL-6 contributes to airway responses to acute ozone exposure in lean and obese mice [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: A821.
53. Lilly CM, Woodruff PG, Camargo CA Jr et al. Elevated plasma eotaxin levels in patients with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 786-90.
54. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C et al. Biological action of leptin as an angiogenetic factor. *Science* 1999; 281: 1683-86.
55. Torday JS, Sun H, Wang L. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L405-L410.
56. Shore SA, Rivera-Sánchez YM, Schwartzman IN et al. Responses to ozone are increased in obese mice. *J Appl Physiol* 2003; 95: 938-45.
57. Shore SA, Schwartzman IN, Mellena MS et al. Effect of leptin on allergic airways responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 103-9.
58. Guler N, Kirerleri E, Ones U et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 254-9.
59. Sood A, Ford ES, Camargo CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006; 61: 300-5.
60. Nair PN, Radford K, Fanat A et al. The effects of leptin on airway smooth muscle responses. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 39: 475-81.
61. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-6.
62. Shore SA, Terry RD, Flynt L et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 389-95.
63. Medoff BD, Okamoto Y, Leyton P et al. Adiponectin-deficiency increases allergy airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41: 397-406.
64. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001; 56 (Suppl. 2): 64-73.
65. Clement K, Vaisse C, Manning BG et al. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995; 333: 352-4.
66. Hall IP, Wheatley A, Wilding P et al. Association of Glu 27 beta 2-adrenoreceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 1995; 345: 1213-4.
67. Ishiyama-Shigemoto S, Yamada K, Yuan X et al. Association of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia, and diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 98-101.
68. Cooper C, Kuh D, Egger P et al. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 814-7.
69. Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr* 1998; 133: 745-9.
70. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ et al. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1344-9.
71. Haley NM, Morice AH. Bronchial hyperresponsiveness (BHR) and physical activity. *Thorax* 2008; 63: 89-90.
72. Lucas SR, Platts-Mills TA. Paediatric asthma and obesity. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 233-8.
73. McKeever TM, Britton J. Diet and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 725-9.
74. Fogarty A, Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 615-27.
75. Devereux G, Seaton A. Diet as risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-17.
76. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 869-74.
77. Gao J, Gao X, Li W et al. Observational studies on the effect of dietary antioxidants on asthma: A meta-analysis. *Respirology* 2008; 13: 528-36.
78. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systemic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 724-33.
79. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1717S-20S.
80. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL et al. Oral magnesium and Vitamin C supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1355-9.

81. Pearson PJ, Lewis Sa, Britton J et al. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. *Thorax* 2004; 59: 652-6.
82. Feary J, Britton J. Dietary supplements and asthma: another one bites the dust. *Thorax* 2007; 62: 466-8.
83. Galan P, Viteri FE, Bertrais S et al. Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1181-90.
84. Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC et al. Association between body mass index and the prevalence of low micronutrient level among US adults. *MEDGenMed* 2006; 8: 59.
85. Litonjua AA, Gold DR. Asthma and obesity: Common early-life influences in the inception of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1075-84.
86. Packer L. Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1050S-5S.
87. Miwa K, Okinaga S, Fujita M. Low serum alpha-tocopherol concentrations in subjects with various coronary risk factors. *Circ J* 2004; 68: 542-6.
88. Kimlin M, Harrison S, Nowak M et al. Does a high UV environment ensure adequate vitamin D status? *J Photobiol B* 2007; 89: 139-47.
89. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196-9.
90. Wortsman J, Matusuoka LY, Chen TC et al. Decreased bio-availability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-3.
91. Svanes C, Omennas E, Heuch JM et al. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J* 1998; 12: 1266-70.
92. 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.
93. Dixon AE, Shade DM, Cohen RI et al. Effect of obesity and clinical presentation and response to treatment in asthma. *J Asthma* 2006; 43: 553-8.
94. Loria-Koren V, Gómez-Candela C, Lourenço-Nogueira T et al. Evaluación de la utilidad de un Programa de Educación nutricional en Trastornos de la Conducta Alimentaria. *Nutr Hosp* 2009; 24: 558-67.
95. Jáuregui-Lobera I, Romero-Candau J, Bolaños-Ríos P et al. Conducta alimentaria e imagen corporal en una muestra de adolescentes de Sevilla. *Nutr Hosp* 2009; 24: 568-73.