

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Relación de la obesidad con el asma y la función pulmonar*****Relationship among obesity, asthma and pulmonary function***

Blanca Estela del Río Navarro, Arturo Berber Eslava, Juan José Luis Sierra Monge

**RESUMEN**

La obesidad y el asma son problemas de salud pública y muchos estudios han demostrado la relación entre estas dos enfermedades. Existe una correlación positiva entre el índice de masa corporal y el asma; el riesgo de padecer asma aumenta con el incremento de la masa corporal. La probabilidad de desarrollar asma de un escolar obeso puede ser hasta de 50%. La asociación entre la obesidad y el asma se ha descrito con más frecuencia en mujeres, particularmente en estudios de adultos. La obesidad puede afectar directamente el fenotipo del asma por efectos mecánicos en la vía aérea, por reflujo gastroesofágico, por la producción de citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo (interleucina 6, factor de necrosis tumoral, leptina, adiponectina), por la activación de genes comunes o por el aumento en la producción de estrógenos. La obesidad puede agravar los síntomas del asma y ser causante de su pobre control; la disminución del peso mejora los síntomas y la función pulmonar y reduce el uso de medicamentos antiastmáticos. Por lo tanto, es necesario que el manejo de los asmáticos obesos incluya un programa de control de peso.

**Palabras clave:** obesidad, asma, índice de masa corporal, fenotipo.

**ABSTRACT**

Obesity and asthma are public health issues. Many studies have demonstrated a relation between both conditions. There is a positive correlation between body mass index and asthma; the risk of suffering from asthma is greater as body mass increases. The probability for developing asthma in an obese school-age child may be as high as 50%. An association between obesity and asthma has been described more frequently in females, particularly in adult surveys. Obesity may directly affect asthma phenotype by mechanical effects in the respiratory tract, gastroesophageal reflux, production of proinflammatory cytokines in fat tissue (interleukin 6, tumor necrosis factor, leptin, adiponectin), activation of common genes, or by increased estrogen production. Obesity may worsen asthma symptoms as well as causing poor control of the condition. Weight loss improves symptomatology and pulmonary function, along with reducing the use of antiasthmatic medication. Therefore, it is necessary that management of obese asthmatic patients includes a weight control program.

**Key words:** obesity, asthma, body mass index, phenotype.

En las últimas décadas los casos de asma y obesidad han aumentado notablemente en diversos países.<sup>1,2</sup> Esta situación representa un problema de salud pública por la probabilidad de una muerte temprana en un gran número de individuos.<sup>3,4</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye a ambos padecimientos dentro de las principales enfermedades crónicas.<sup>5,6</sup>

**Obesidad**

La obesidad es el exceso de grasa acumulada que afecta a la salud.<sup>7</sup> La causa fundamental es un desequilibrio entre el ingreso y el gasto de energía. Está estrechamente ligada a un estilo de vida occidental donde hay una disminución de la actividad física y una inadecuada alimentación.<sup>8</sup> De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT) con los criterios de la *Internacional Obesity Task Force* (IOTF)<sup>9</sup> en el grupo de 12 a 18 años de edad, los varones presentaron una prevalencia de sobrepeso de 21.2% y de obesidad de 10.0% y las mujeres de 23.3% y 9.2%, respectivamente.<sup>4</sup>

En general, de acuerdo a la ENSANUT 2006, 70% de los adultos en México padecen sobrepeso y obesidad, mientras que en los adolescentes del área metropolitana,

---

Departamento de Alergia e Inmunología Clínica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
México D. F., México

Fecha de recepción: 08-11-10  
Fecha de aceptación: 01-02-11

la obesidad y el sobrepeso están presentes en 28% de los varones y 30% de las mujeres de 10 a 17 años.<sup>4</sup> Si bien no hubo un cambio significativo para este último grupo etario con respecto al reporte de la ENSANUT 2000,<sup>10</sup> la prevalencia es alta y esto preocupa ya que la obesidad y el sobrepeso están relacionados con el desarrollo de alteraciones pulmonares, ortopédicas, gastroenterológicas, neurológicas, la resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y diabetes tipo 2 (Figura 1).<sup>11-13</sup>

Para establecer el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad en la práctica clínica uno de los índices más accesibles y prácticos, para estimar el exceso de grasa, es el Índice de Masa Corporal (IMC), que es el valor del peso (en kilogramos) dividido entre el cuadrado del valor de la talla (en metros).

El comité de expertos para la evaluación, la prevención y el tratamiento del niño y del adolescente con sobrepeso y obesidad recomienda aplicar el IMC en niños de 2 a 18 años de edad.<sup>7</sup> El sobrepeso se define cuando el valor del IMC es  $\geq$  al percentil 85 y la obesidad cuando es  $\geq$  al percentil 95 para la edad y el sexo (en base a las tablas percentiladas de los CDC),<sup>14</sup> mientras que la obesidad mórbida se establece cuando el IMC es  $\geq$  al percentil 99 o,

en adolescentes, cuando hay un  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ . Este valor de corte se definió con base en la cohorte de Bogalusa, donde se identificaron a los sujetos con muy alto riesgo de tener mayores anomalías bioquímicas asociadas al desarrollo temprano de la diabetes, de la enfermedad cardiovascular y a la obesidad grave del adulto.<sup>12,14</sup> En esta última se han observado, de forma más temprana, manifestaciones de deslizamiento de la cabeza femoral (10%), esteatosis hepática (30%), síndrome metabólico (35%), trastornos respiratorios del sueño (70%) y alta frecuencia de resistencia a la insulina (65%).<sup>15,16</sup>

### Asma

El asma es un desorden inflamatorio crónico de las vías aéreas con la participación de muchas células y elementos de ellas (células cebadas, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T, macrófagos y células epiteliales) que originan episodios recurrentes de tos de predominio nocturno, sibilancias, dificultad respiratoria y sensación de opresión torácica. Estos síntomas se asocian generalmente con una extensa pero variable obstrucción bronquial, que es a menudo reversible espontáneamente o con el tratamiento.<sup>17</sup> Con relación al asma en la edad pediátrica la prevalencia varía

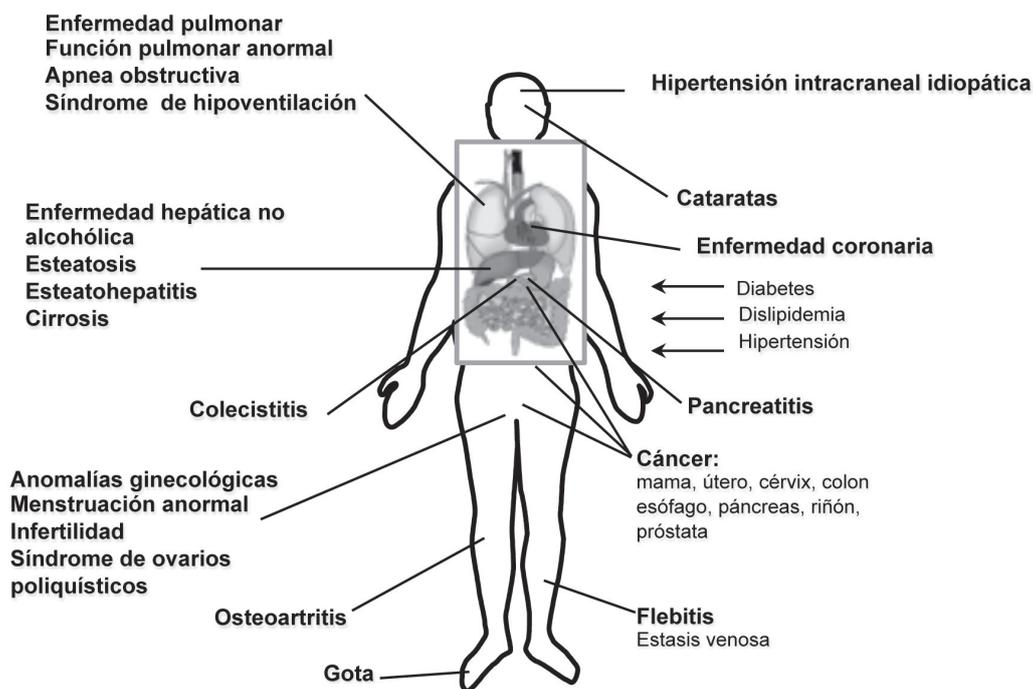


Figura 1. Complicaciones de la obesidad.

ampliamente a escala mundial; incluso en nuestro país, por ejemplo en Mérida, Tabasco y Ciudad Victoria, se presenta en un alto porcentaje de escolares (12%), mientras que en el norte del Distrito Federal se presenta en 9.9% de los adolescentes y en 8.5% de los escolares.<sup>18,19</sup>

Nuestro objetivo en esta revisión es mostrar las características principales de la obesidad y el asma y la relación causal entre ellas.

### Relación entre el asma y la obesidad

El incremento paralelo en la prevalencia del asma y la obesidad en diversas regiones ha dado origen al postulado de que ambas entidades tienen una relación causal.<sup>20-22</sup> Aunque esta relación no es del todo clara, probablemente por lo complejo de esta epidemia, ambos padecimientos tienen en común el proceso inflamatorio crónico.

Se ha descrito que la obesidad incrementa la incidencia del asma en adultos.<sup>23-38</sup> Sin embargo, existe una gran heterogeneidad en la magnitud e importancia de esta relación ya que hay diferencias en la duración del seguimiento, en el número de pacientes, en la distribución por sexos y edades y en el IMC, además de otras variables que podrían explicar las diferencias en las estimaciones puntuales.<sup>28,39</sup> Por ejemplo, la obesidad en las mujeres pospuberales antecede al asma y se ha demostrado que la relación entre la obesidad y el asma es significativa; sin embargo, en algunos estudios se ha encontrado que esta relación es similar para ambos sexos<sup>40,41</sup> y en otros, por el contrario, que esta situación sólo se presenta en varones.<sup>42</sup>

En varios estudios transversales se ha encontrado un incremento en la prevalencia del asma en pacientes obesos<sup>22</sup> aunque, para detectar mejor los efectos de la obesidad sobre el desarrollo del asma, los estudios prospectivos han sido de mayor valor.<sup>43</sup> A partir del año 2000, con un mejor diseño de los estudios, se ha demostrado un riesgo mayor en los obesos, que va de 1.1 a 3 veces, para desarrollar asma.<sup>24,40,44,45</sup>

Después de encontrar 2006 referencias en la literatura, Beuther y Sutherland realizaron el meta-análisis de tan sólo siete estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron evaluados adultos eutróficos con sobrepeso y obesidad para el desarrollo de asma ( $n = 333,102$ ). Cuando se comparó el IMC entre estos, el riesgo de asma (OR) fue de 1.5 (IC 95% 1.27-1.80) para los de mayor IMC (IMC > 25) con un efecto dosis respuesta de IMC en la incidencia de asma, tanto en hombres como en mujeres.<sup>46</sup>

Nosotros encontramos en trabajadores del Hospital General de México una relación significativa de síntomas de asma en mujeres con un IMC  $\geq 85\%$  y una cintura mayor de 80 cm.<sup>31</sup>

### Estudios en la población pediátrica

Los estudios que se han llevado a cabo en la población pediátrica son más heterogéneos tanto en términos de fuerza de sus resultados como en la dirección de la relación asma-obesidad. Gold y cols., en 9828 niños entre 6 y 14 años de edad con un seguimiento durante cinco años, reportaron un riesgo 2.2 veces mayor para asma, sobre todo en niñas, con exceso de peso.<sup>47</sup> En otro estudio, en 3792 niños, se encontró que el sobrepeso y la obesidad incrementaban el riesgo de asma, más en niños que en niñas.<sup>48</sup> Mannino y cols. realizaron el seguimiento de 4393 niños sin asma durante 14 años. En sus primeros 2 años de vida mostraron que el grupo con IMC elevados (arriba del percentil 85) tuvo un riesgo 2.4 veces mayor de desarrollar asma que el grupo que tenía IMC más bajos.<sup>49</sup> En el metaanálisis de Flaherman y Rutherford, donde se analizaron 12 estudios,<sup>50</sup> se observó que en cuatro de ellos hubo un riesgo 4 veces mayor para asma en los escolares con obesidad.<sup>51,52</sup> El efecto del peso al nacimiento y el desarrollo de asma en nueve de los 12 estudios fue 1.2 mayor cuando el peso era > 3,800 g,<sup>50</sup> aunque otros autores han demostrado que no sólo el peso alto al nacer (> 3500 g) es un factor de riesgo, sino también un peso < 2,500 g.<sup>53</sup>

En el cuadro I se resumen dos metaanálisis, uno de niños y otro de adultos, con riesgo de 1.5 e IC 95% de 1.2 a 1.8.<sup>46,50</sup> Contrario a lo descrito hasta aquí, no se detectó ningún efecto en un número menor de estudios.<sup>51,52</sup>

La hipótesis de Godfrey y Barker plantea que hay una programación fetal que puede originar el subsecuente desarrollo de enfermedades crónicas como obesidad y asma.<sup>54</sup> El resultado programado de un estímulo dañino durante un periodo crítico (sensible) en el desarrollo fetal temprano puede verse reflejado en la etapa adulta.<sup>55</sup>

En los obesos se ha observado una relación del fenotipo de asma no alérgico con síntomas más intensos: el mayor uso de medicamentos antiasmáticos y la mala respuesta a antiinflamatorios esteroides inhalados.<sup>56</sup> Otra forma de evaluar la relación entre el asma y la obesidad es el efecto benéfico que tiene la disminución del peso en la reducción de los síntomas, en el uso de medicamentos y en el número de visitas a urgencias por crisis.<sup>57,58</sup> Además de lo

**Cuadro I.** Resultados del meta-análisis sobre la obesidad y el asma

<i>Autores</i>	<i>Número de estudios</i>	<i>Método</i>	<i>Conclusiones</i>
Flaherman y Rutherford <sup>50</sup>	12 estudios prospectivos y retrospectivos en niños	Revisión en Medline de enero de 1996 a octubre de 2004 IMC > percentil 85 Índice ponderal $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> Peso al nacimiento $\geq 3,800$ g	Cuatro estudios verificaron que los niños obesos tuvieron un RR 1.5 veces más asma (IC 95% 1.2-1.8) El IMC mayor del percentil 85 fue más alto para los niños con asma Nueve de 12 estudios tuvieron un RR = 1.2 para asma en niños con peso mayor de 3800 g al nacimiento (IC 95% 1.1-1.3)
Beuther y Sutherland <sup>46</sup>	7 estudios prospectivos en adultos	De 2006 referencias inidentificadas se incluyeron 7 estudios IMC de 25 a 29.9 kg/m <sup>2</sup> para sobrepeso y $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> para obesidad	El riesgo para asma OR fue de 1.51 con un IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> Con respecto a la incidencia de asma entre eutróficos y con sobrepeso el OR fue de 1.38 (IC 95% 1.17-1.62) En la comparación de obesos vs. eutróficos el OR fue de 1.92 para los obesos (IC 95% 1.43-2.59)

RR: riesgo relativo; OR: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza de 95%; IMC: índice de masa corporal

anterior, los pacientes obesos presentan una combinación de efectos mecánicos e inflamatorios que pueden producir discapacidad pulmonar.

Las pruebas de función pulmonar más empleadas en la clínica son la espirometría forzada y la pletismografía. Para la primera, se requiere de un espirómetro que muestra de manera numérica y gráfica una curva de flujo/volumen y de volumen/tiempo con el aire espirado e inspirado, la cual determina el volumen y la velocidad del aire que se moviliza desde los pulmones hacia el exterior durante una maniobra de espiración forzada. Con esta prueba se calculan los siguientes datos: la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), el flujo espiratorio forzado obtenido de 25-75% de la capacidad vital exhalada (FEF 25-75%) y la relación FEV1/%FVC (índice de Tiffeneau). Existen principalmente dos patrones espirométricos, el restrictivo y el obstructivo. En el restrictivo existe una limitación de la expansión del pulmón que puede ser originada por alteraciones del parénquima, de la pleura, de la pared torácica o del aparato neuromuscular. En el obstructivo hay aumento de la resistencia al flujo de aire y están reducidos el FEV1 y la relación FEV1/%FVC.

La pletismografía es un procedimiento más sofisticado y costoso. La técnica se basa en las leyes de los gases. Además de determinar los volúmenes y flujos (igual que la espirometría), mide las capacidades pulmonares. De éstas, las de mayor utilidad clínica son la capacidad pulmonar

total (TLC), la capacidad residual funcional (FRC) y el volumen residual (RV).

#### **Principales alteraciones en la función pulmonar por la obesidad**

La obesidad puede causar síntomas respiratorios como: disnea al ejercicio, aumento del esfuerzo respiratorio y alteraciones en la capacidad pulmonar; estos podrían ser interpretados como síntomas sugestivos de asma (sibilancias) sin ser asma, por lo que es necesario, mediante pruebas de reto pulmonar, confirmar si existen alteraciones de la reactividad bronquial sumadas a los síntomas respiratorios crónicos de tos, sibilancias y opresión torácica.<sup>59</sup>

En la obesidad se presenta el endurecimiento de las vías aéreas debido a una combinación de los efectos sobre los pulmones y el trabajo de la pared torácica para respirar. La distendibilidad pulmonar está disminuida y parece ser exponencial con relación al IMC.<sup>60</sup>

También puede presentarse un mayor volumen sanguíneo pulmonar que, junto con la alteración del cierre de la vía aérea por los volúmenes disminuidos, ocasiona pequeñas áreas de atelectasia o de aumento de la tensión superficial alveolar debido a la reducción de la FRC.<sup>60</sup>

La gran cantidad de trabajo que cuesta mover un cuerpo obeso, más la disminución de la distendibilidad o *compliance* de la pared torácica por la infiltración de grasa en los músculos accesorios de la respiración, llevan a una sensación subjetiva de disnea. Esta "batalla para respirar"

puede ocasionar debilidad en los músculos respiratorios y disminuir la presión inspiratoria máxima a diferencia de sujetos no obesos. Por estas razones no es difícil entender que, con músculos débiles, pobre *compliance* o distendibilidad de la pared torácica y una masa corporal grande, la tolerancia al ejercicio sea pobre.<sup>61</sup> Además, la adiposidad central incrementa la presión intraabdominal, que desplaza al diafragma. Esto origina un síndrome compartimental abdominal crónico que da lugar a una disminución en los volúmenes y en las dinámicas pulmonares.<sup>60</sup>

De acuerdo con el grado de adiposidad puede o no haber alteraciones de la función pulmonar; el patrón respiratorio que predomina en la obesidad es el restrictivo, pero puede incluso ser mixto (restrictivo y obstructivo).

El tejido adiposo alrededor de la caja torácica y del abdomen (grasa visceral) origina una carga sobre la pared torácica y reduce la FRC. Esta reducción y la del volumen de reserva espiratorio (ERV) son detectables incluso con un aumento modesto de peso.<sup>60</sup>

En cuanto a la intensidad de la alteración del calibre de la vía aérea se ha visto una discreta disminución de los volúmenes pulmonares; sin embargo, rara vez se encuentran por debajo de los parámetros normales, incluso en los pacientes extremadamente obesos.<sup>60</sup>

Una baja FRC aumenta el riesgo de limitación del flujo espiratorio y del cierre de las vías aéreas. La marcada disminución del ERV puede conducir a alteraciones en la ventilación, la distribución, el cierre de las vías aéreas en las zonas dependientes del pulmón y originar diferencias en la ventilación perfusión que traen un cambio en la balanza de las presiones de inflado y desinflado del pulmón (Figura 2).<sup>60</sup> Existe una relación exponencial entre el IMC

y la FRC con una reducción de ésta, incluso en personas con sobrepeso, la cual puede llegar a ser tan marcada que sea igual al volumen residual.<sup>62</sup> Sin embargo, los efectos de la obesidad en los volúmenes pulmonares, en la TLC y en el RV pueden ser modestos.<sup>60</sup>

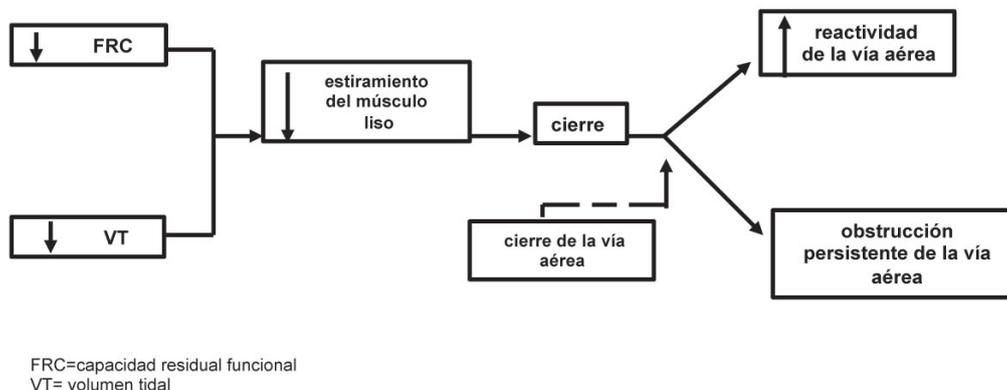
Se ha reportado una asociación entre el exceso de peso y la disminución de la TLC, aunque los cambios son pequeños; por lo general se mantienen por encima del límite inferior de la normalidad, incluso en la obesidad grave.<sup>62</sup> El RV está generalmente bien conservado y la relación RV-TLC se mantiene normal o ligeramente mayor.<sup>56,62,63</sup>

La reducción de la TLC probablemente se deba al efecto mecánico de la grasa, que reduce el descenso del movimiento del diafragma por aumento de la masa abdominal y limita el margen de pulmón para expandirse durante el inflado. Todo esto se corrige cuando hay pérdida de peso.<sup>60,64</sup>

Cuando se presenta una ligera reducción de la TLC y un buen estado de conservación del RV, la reducción de la FRC se manifiesta por un aumento de la capacidad inspiratoria y una disminución muy marcada del ERV.<sup>62</sup>

Con respecto a los volúmenes pulmonares, el FEV1 y la FVC pueden verse o no afectados; si se alteran, la afectación es muy leve en adultos y niños<sup>59,65</sup> y la relación FEV1/%FVC está generalmente bien conservada o, incluso, aumentada.<sup>65-67</sup> Sin embargo, hoy en día hay controversias que han servido para sustentar que en niños con obesidad sí puede haber un patrón obstructivo con una disminución del FEV1/%FVC;<sup>68</sup> esto llama la atención ya que es un hallazgo frecuente en el asma.<sup>69</sup>

A pesar de las consideraciones sobre la modesta reducción en los volúmenes pulmonares, en caso de haber una reducción del diámetro de la vía aérea periférica por



**Figura 2.** Efectos mecánicos de la obesidad sobre la función pulmonar.

infiltración grasa, habrá cambios en la función del músculo liso bronquial con la incoordinación subsiguiente en el ciclo de entrecruzamiento de actina y miosina, que potencialmente incrementa la obstrucción y altera la respuesta ante un estímulo como el ejercicio o el reto bronquial, claves en el diagnóstico de la hiperreactividad bronquial (HRB) (Figura 2).<sup>70</sup>

Entre los estudios en favor del desarrollo de HRB en obesos se encuentra el de Kaplan y Montana, quienes corroboraron HRB al ejercicio en niños obesos vs. niños sanos.<sup>71</sup> De igual forma, Gennuso y cols. describen una mayor frecuencia de HRB en asmáticos obesos vs. asmáticos sin obesidad.<sup>72</sup> En la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea se observó un incremento en la HRB en hombres obesos<sup>73</sup> y en un estudio longitudinal (*Normative Aging Study*) hubo también una asociación entre el IMC y la HRB con una razón de momios (OR) reportada de 7.<sup>74</sup> En nuestra experiencia, en un grupo de niños obesos sometidos a una prueba de reto al ejercicio, observamos patrones de HRB similares a los niños asmáticos eutróficos y una caída mayor del FEV1 en niños asmáticos con sobrepeso y obesos vs. los asmáticos no obesos.<sup>75</sup>

La reducción en los volúmenes pulmonares con restricción de la pared torácica y el aumento del consumo de oxígeno por la respiración contribuyen a condiciones comórbidas como lo son el reflujo gastroesofágico y la apnea del sueño (SAOS).<sup>76-78</sup>

Los pacientes obesos tienen un riesgo seis veces mayor de manifestar apnea obstructiva del sueño. Esta condición puede, por sí misma, predisponer al riesgo del desarrollo de hipertensión arterial, de enfermedad cardiovascular, de trastornos del comportamiento, de bajo rendimiento escolar y de una pobre calidad de vida.

### **Trastornos respiratorios en la obesidad**

La pérdida de peso ha mostrado que mejora la función pulmonar y que disminuye los síntomas del asma, pero no necesariamente en la obstrucción del flujo aéreo o en la HRB.<sup>79-81</sup>

En niños se ha observado que la limitación respiratoria de la obesidad no mórbida está más relacionada con su percepción sintomática que con el agravamiento del asma. De igual manera, los niveles de actividad y la potencia aeróbica máxima están más bajos.<sup>82</sup>

En un estudio de niños asmáticos de 3 a 5 años de edad se encontró una asociación entre el aumento del IMC con

mayor ausentismo escolar, más consultas de urgencia y mayor limitación de su actividad física.<sup>83</sup>

También se ha observado que en una unidad de terapia intensiva las crisis asmáticas fueron más en niños obesos, además de que tuvieron una estancia más prolongada y requirieron un curso más largo de suplementos de oxígeno, de salbutamol continuo y de esteroides por vía intravenosa.<sup>84</sup>

### **Influencia del género y su relación hormonal**

Como se mencionó al inicio, la conexión entre la obesidad y el asma ha sido más favorecida en mujeres pospuberales que en hombres, mientras que en los niños algunos estudios lo demuestran y otros no.<sup>24,28,31,34,85</sup> En el estudio cohorte de Tucson, Castro-Rodríguez y cols. encontraron que la prevalencia de síntomas de asma fue mayor en aquellas niñas obesas que tenían menarca temprana (antes de los 11 años de edad) que entre aquéllas que la presentaban en edades posteriores.<sup>86</sup> Una probable explicación es que esto se debe a los estrógenos.<sup>87,88</sup> En la obesidad existe un aumento de la enzima aromataasa, que está en el tejido adiposo y convierte los andrógenos en estrógenos, los cuales tienen una acción broncoconstrictora y se asocian con la menarca precoz y con un retraso de la pubertad en los varones.<sup>88</sup> A partir de este hecho se ha postulado que la obesidad altera la producción de las hormonas relacionadas con la pubertad; una producción incrementada de las hormonas femeninas (o de su sensibilidad) altera el desarrollo pulmonar y la regulación del tono de la vía aérea en las niñas púberes. Sin embargo, este mecanismo no se conoce con exactitud.

### **Factores genéticos**

Biológicamente es posible que ciertos genes que estén relacionados con una enfermedad particular puedan estar relacionados con otras. Se ha determinado que ciertas regiones específicas del genoma humano están relacionadas tanto con el asma como con la obesidad, por ejemplo los *loci* 5q, 6, 11q13 y 12q (Cuadro II).<sup>68</sup>

### **La influencia de la dieta**

Se ha reportado que la dieta influye en la prevalencia del asma. Por ejemplo, los antioxidantes (vitaminas C y E), los carotenos, la riboflavina y la piridoxina pueden tener un efecto importante al incrementar la función inmune, reducir los síntomas de asma/eccema y mejorar la función

**Cuadro II.** Genes candidatos con relevancia potencial tanto para asma como para obesidad

Locus	Genes candidatos	Relevancia para asma	Relevancia para obesidad
5q	ADRB2	Control del tono de la vía aérea	Control de la tasa metabólica
	NR3C1	Modulación de la inflamación	Modulación de inflamación
6p	TNF, HLA	Modulación inmune y respuesta inflamatoria	Modulación inmune y respuesta inflamatoria
11q13	UCP2, UCP3	Desconocido	Control de la tasa metabólica
12q	IgE (FCεRB)	Respuesta inflamatoria Th2	Desconocido
	STAT6, IGF1, IL1A, LTA4H	Modulación de la respuesta inmune	Modulación de inflamación

ADRB2: receptor beta-2 adrenérgico; NR3C1: receptor glucocorticoide; TNF: factor de necrosis tumoral; HLA: antígenos leucocitarios humanos; UCP: proteína desacopladora; IgE (FCεRB): receptor de baja afinidad para inmunoglobulina E; STAT6: gen transductor de señales y activador de la transcripción; IGF: factor de crecimiento tipo insulina; IL1A: interleucina 1-α; LTA4H: hidroxilasa del leucotrieno 4H.

pulmonar. Romieu y cols. han reportado que mujeres adultas que consumían frutas y vegetales tuvieron una prevalencia baja de asma.<sup>89</sup>

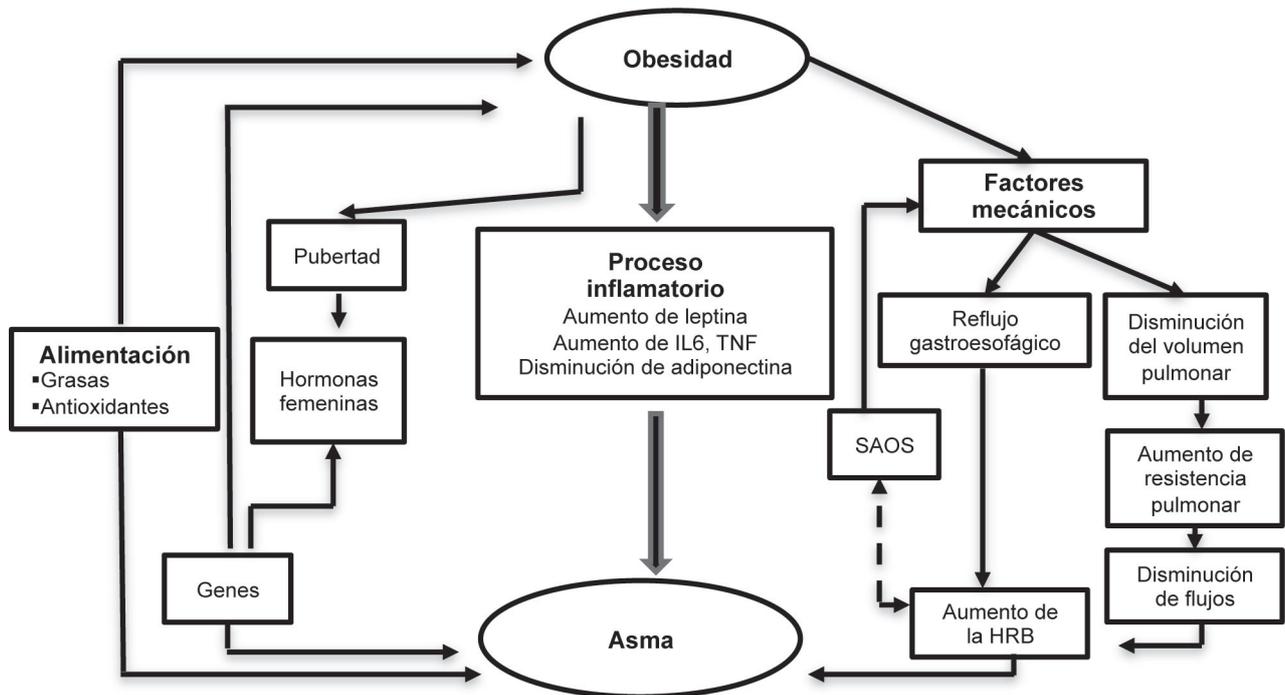
**Asma, obesidad y ambiente**

La influencia de los ambientes intra y extradomiciliarios como factores desencadenantes de las crisis asmáticas está ampliamente documentada.<sup>90</sup> En las figuras 3 y 4 se mues-

tran las principales relaciones entre el asma, la obesidad y los factores ambientales.

**Asma, obesidad y atopia**

Existe una diversidad de factores que pueden desencadenar el asma; uno de ellos es el mediado por la inmunoglobulina E (IgE) pero este no se ha relacionado con mayor IMC. Aunque el fenotipo del asma que se ha relacionado con la



SAOS: apnea del sueño; IL6: interleucina 6; TNF: factor de necrosis tumoral; HRB: hiperreactividad bronquial

**Figura 3.** Interrelación de diversos factores en obesidad y asma.

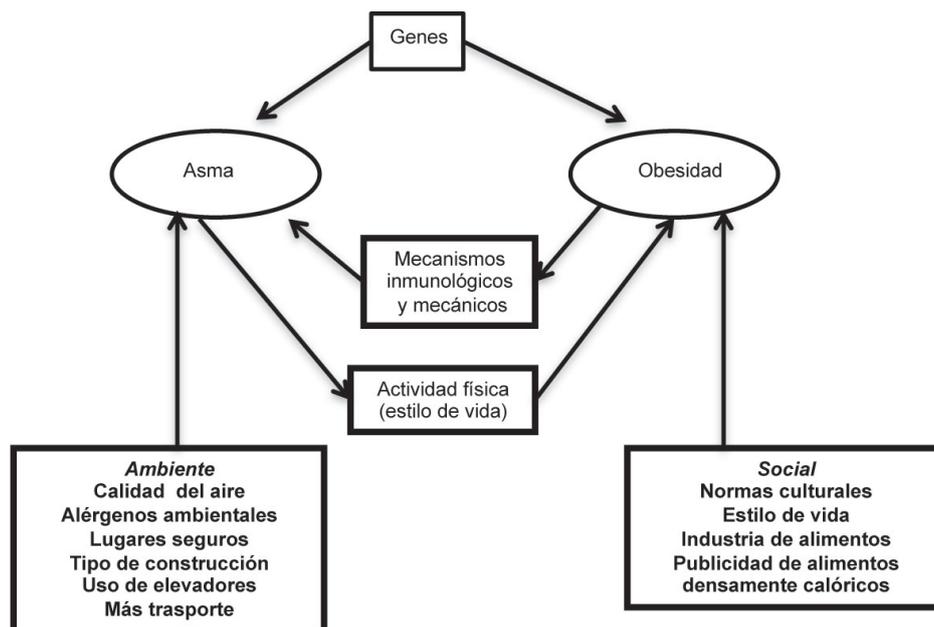


Figura 4. Influencia de los factores ambientales y sociales sobre la obesidad y el asma.

obesidad es de tipo grave éste, muy probablemente, podría estar mediado por otro mecanismo.<sup>91</sup>

#### Obesidad y mediadores de la inflamación

La inflamación silenciosa y dañina que produce la obesidad puede verse incrementada cuando coexiste con el asma. El incremento en la función del tejido adiposo en los sujetos obesos conlleva a un estado proinflamatorio sistémico en el que las concentraciones séricas de citocinas, de fracciones solubles de sus receptores y de quimiocinas se encuentran aumentadas.<sup>92</sup> Muchos de estos mediadores son sintetizados y secretados por células del tejido adiposo y se les ha dado el nombre genérico de adipocinas; se incluyen en este grupo a la IL-6, la IL-10, la eotaxina, el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β1), la proteína C reactiva, la leptina y la adiponectina.

El TNF se encuentra en los adipocitos, se relaciona directamente con la grasa corporal, se eleva en el asma y está relacionado con la producción de citocinas T<sub>H</sub>2 (IL-4, IL-6) en el epitelio bronquial. Los niveles séricos de IL-6 están elevados en sujetos obesos y se asocian con la gravedad del asma.<sup>93</sup>

Uno de los mayores avances es el conocimiento de la vía de señalización de la leptina; hay ciertas mutaciones de

inactivación que afectan los genes que codifican esta vía, lo que condiciona un pequeño porcentaje de la presencia de obesidad grave de inicio temprano.<sup>94</sup>

La leptina se produce en el tejido adiposo y se une a su receptor en el núcleo arcuato. Su concentración aumenta con el incremento de la masa grasa, en cambio, en los individuos con masa grasa baja (p. ej. síndromes de lipodistrofia o anorexia nerviosa) los niveles de leptina son bajos. El ayuno disminuye la concentración de leptina de manera aguda y su deficiencia provoca una señal que estimula la búsqueda de alimento, las conductas de consumo y el gasto de energía. La restauración de los niveles normales lleva a limitar la ingesta de alimentos y cambia las regiones de activación involucradas en el control del apetito.<sup>94</sup>

Muchos trabajos orientados hacia la investigación de la relación entre el asma y la obesidad se han enfocado en el papel de la leptina porque se cree que actúa como lipostato; cuando las cantidades de grasa almacenada en los adipocitos se incrementan se libera al torrente circulatorio. Esto constituye una señal de retroalimentación negativa para el hipotálamo, que responde con la liberación de péptidos anorexigénicos y suprime la producción de péptidos orexigénicos. El gasto energético se incrementa al igual que la tasa del metabolismo basal y la temperatura corpo-

ral. Al mismo tiempo se modifica el punto de equilibrio basal para la reducción de la lipogénesis y se incrementa la lipólisis en el tejido adiposo.<sup>95</sup>

Otro papel que desempeña la leptina es que posee una considerable homología estructural con las citocinas de cadena larga, como la IL-6, y es capaz de regular la proliferación y la activación de los linfocitos T, promover la angiogénesis y el reclutamiento de monocitos y macrófagos activados.<sup>96</sup> Además, es importante para el desarrollo normal de los pulmones y actúa como un mediador en la diferenciación entre lipofibroblastos y fibroblastos y en la síntesis de surfactante pulmonar.<sup>97</sup>

A diferencia de otras adipocinas, los niveles séricos de adiponectina están reducidos en sujetos obesos y más aún en obesos asmáticos.<sup>98</sup> Se ha demostrado que esta hormona posee propiedades antiinflamatorias, incluso en las vías aéreas.<sup>99</sup>

Un incremento sistemático de la eotaxina se ha encontrado en individuos obesos. Parte de esta quimiocina es sintetizada en los adipocitos y sugiere un papel potencial de riesgo de asma en pacientes obesos.<sup>100</sup>

### Obesidad y alteraciones metabólicas

Aparte de las alteraciones en la función pulmonar en el obeso asmático se pueden encontrar las complicaciones inherentes de la obesidad como son las alteraciones en la glucemia, en la presión arterial, en los lípidos y en la resistencia a la insulina.<sup>101</sup> En comparación con los trastornos metabólicos que origina la obesidad existen pocos estudios que evalúen al mismo tiempo asma y obesidad. En un grupo de adolescentes obesos, con y sin asma, y asmáticos sin obesidad, así como controles sanos, nuestro grupo encontró que los varones obesos asmáticos tuvieron mayor frecuencia de síndrome metabólico.<sup>102</sup>

La mayoría de los estudios epidemiológicos prospectivos indican que la obesidad puede aumentar la prevalencia y la incidencia del asma, con predominio en mujeres pospúberes. La probabilidad de desarrollar asma en un escolar obeso puede ser de hasta 50%. Existe una clara relación entre el mayor IMC y el asma, lo que sugiere que el riesgo aumenta a medida que aumenta el peso. Esto se confirma con el efecto de las intervenciones para perder peso, que se asocian con una disminución en los síntomas del asma. Las complejas relaciones entre estos dos padecimientos son un ejemplo de la interacción, en su patogénesis, entre la genética y el ambiente. Es

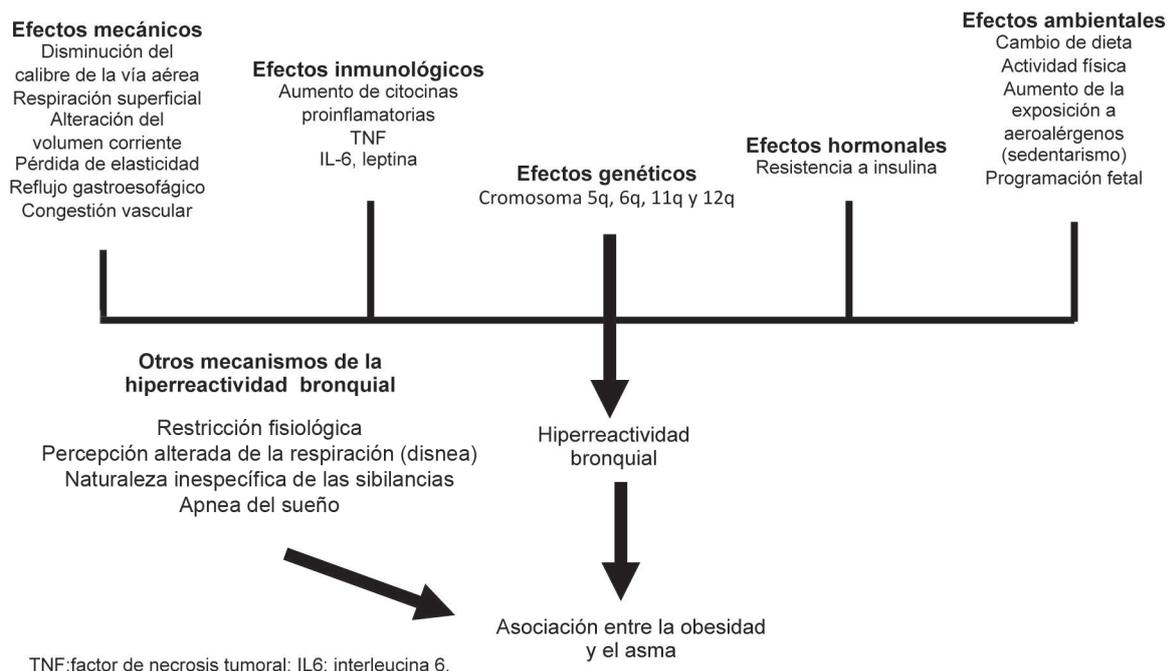
muy probable que esté involucrado más de un mecanismo biológico (Figura 5).

La obesidad puede afectar directamente el fenotipo del asma por efecto mecánico, por cierre de la vía aérea, por modulación de citocinas del tejido adiposo a través de genes comunes o de regiones genéticas o por otros efectos que incluyen a los estrógenos. Se necesitan más investigaciones para elucidar estos dos fenómenos y las múltiples interrelaciones existentes. Es claro que la disminución del peso mejora la salud respiratoria del asmático por lo que el tratamiento de los asmáticos obesos debe incluir un programa de control de peso, con la premisa de que la obesidad altera la respuesta normal al tratamiento antiasmático.

Es posible que el asma esté sobrediagnosticada en la población de pacientes obesos y sea fenotípicamente diferente a la que padecen los individuos con peso normal. Sin embargo, no se debe olvidar que la obesidad por sí sola causa impedimentos fisiológicos de la función pulmonar con predominio de un patrón restrictivo, como el reflujo gastroesofágico y la apnea del sueño que aumentan el consumo de oxígeno, y que el exceso de infiltración grasa contribuya a la comorbilidad.

### Puntos clave

- La obesidad se ha asociado con un aumento en la incidencia y en la prevalencia del asma en diversos estudios epidemiológicos.<sup>22-38</sup>
- La programación fetal puede afectar el subsecuente desarrollo de enfermedades crónicas, como la obesidad y el asma.<sup>54,55</sup>
- La obesidad puede afectar de forma directa el fenotipo del asma por efectos mecánicos, que originan cambios en la vía aérea, por reflujo gastroesofágico, por efecto inflamatorio crónico, por la producción de citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo y por acción hormonal con predominio de estrógenos.
- No se ha podido demostrar aún una asociación entre la obesidad y la atopia.<sup>91</sup>
- La obesidad puede estar relacionada con el asma por medio de interacciones genéticas y exposiciones ambientales (estilo de vida, tipo de alimentación).<sup>43</sup>
- La pérdida de peso en sujetos obesos resulta en una mejora de la función pulmonar y de los síntomas del asma, así como en un menor uso de medicamentos antiasmáticos.<sup>57</sup>



**Figura 5.** Relación entre la hiperreactividad y el asma. Factores comunes para su presentación.

- El tratamiento de los asmáticos obesos debe incluir un programa de control de peso, ya que la obesidad altera la respuesta normal al tratamiento farmacológico.<sup>17</sup>

*Autor de correspondencia:* Dra. Blanca Estela Del Río Navarro

Correo electrónico: [blancadelrionavarro@gmail.com](mailto:blancadelrionavarro@gmail.com)

## REFERENCIAS

- Waggoner D, Stokes J, Casale TB. Asthma and obesity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:641-643.
- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1:11-25.
- Pereira MA. Obesity epidemiology. *JAMA* 2009;301:2274-2275.
- Rivera-Dommarco J, Cuevas-Nasu L, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernandez S, Ávila-Arcos MA, Jiménez-Aguilar A. Estado Nutricio. En: Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Sepúlveda J (eds). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006. pp. 83-121.
- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva (Switzerland): WHO; 2000. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/trs/who\\_trs\\_894.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_894.pdf)
- Barlow SE, Expert Committe. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120(suppl 4):S164-S192.
- Wyllie R. Obesity in childhood: an overview. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:632-635.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-1243.
- Del Río-Navarro BE, Velázquez-Monroy O, Sánchez-Castillo C, Lara-Esqueda A, Berber A, Fanghanel G, et al. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. *Obes Res* 2004;12:215-223.
- Freedman DS, Mei ZG, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 2007;150:12-17.e2.
- Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child* 2003;88:748-752.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among

- children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175-1182.
14. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Growth Charts. Atlanta: Department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics; 2000. Report no. 314.
  15. Han TS, Williams K, Sattar N, Hunt KJ, Lean ME, Haffner SM. Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obes Res* 2002;10:923-931.
  16. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti A, et al. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes* 2002;51:144-151.
  17. NAEPP, NHLBI, NIH. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. USA: US Department of Health and Human Services; 2007.
  18. Del Río-Navarro B, Del Río-Chivardi JM, Berber A, Sienna-Monge JLL, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:334-340.
  19. Mallol J, Solé D, Baeza-Bacab M, Aguirre-Camposano V, Soto-Quiros M, Baena-Cagnani C, Latin American ISAAC Group. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. *J Asthma* 2010;47:644-650.
  20. Fernandez Camilo D, Dirceu Ribeiro J, Dalbo Contrera Toro A, Elias Baracat EC, Barrio Filho A. Obesity and asthma: association or coincidence? *J Pediatr (Rio J)* 2010;86:6-14
  21. Castro-Rodríguez JA. Relación entre obesidad y asma. *Arch Bronconeumol* 2007;43:171-175.
  22. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909.
  23. Young SY, Gunzenhauser JD, Malone KE, McTiernan A. Body mass index and asthma in the military population of the northwestern United States. *Arch Intern Med* 2001;161:1605-1611.
  24. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582-2588.
  25. Gilmore J. Body mass index and health. *Health Rep* 1999;11:31-43.
  26. Schachter LM, Salome C, Peat J, Woolcock A. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56:4-8.
  27. Celedón JC, Palmer LJ, Litonjua AA, Weiss ST, Wang B, Fang Z, et al. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1835-1840.
  28. Beckett WS, Jacobs DR Jr, Yu X, Iribarren C, Williams OD. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2045-2050.
  29. Von Behren J, Kreutzer R, Hernandez A. Self-reported asthma prevalence in adults in California. *J Asthma* 2002;39:429-440.
  30. Xu B, Pekkanen J, Laitinen J, Järvelin MR. Body build from birth to adulthood and risk of asthma. *Eur J Public Health* 2002;12:166-170.
  31. Del-Río-Navarro BE, Fanghanel G, Berber A, Sánchez-Reyes L, Estrada-Reyes E, Sienna-Monge JLL. The relationship between asthma symptoms and anthropometric markers of overweight in a Hispanic population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:118-123.
  32. Arif AA, Delclos GL, Lee ES, Tortolero SR, Whitehead LW. Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among US adults: an analysis of the NHANES III data. *Eur Respir J* 2003;21:827-833.
  33. Pérez-Perdomo R, Pérez-Cardona C, Disdier-Flores O, Citrón Y. Prevalence and correlates of asthma in the Puerto Rican population: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2000. *J Asthma* 2003;40:465-474.
  34. Kim S, Camargo CA Jr. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2000. *Ann Epidemiol* 2003;13:666-673.
  35. Santillan AA, Camargo CA. Body mass index and asthma among Mexican adults: the effect of using self-reported vs. measured weight and height. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1430-1433.
  36. Luder E, Ehrlich RI, Lou WY, Melnik TA, Kattan M. Body mass index and the risk of asthma in adults. *Respir Med* 2004;98:29-37.
  37. Mishra V. Effect of obesity on asthma among adult Indian women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1048-1058.
  38. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999;54:396-402.
  39. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol* 2002;155:191-197.
  40. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J* 2004;24:740-744.
  41. Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gíslason T, Norrman E, Olin AC, Jögi R, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004;24:116-121.
  42. Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med* 2003;97:273-280.
  43. Brisbon N, Plumb J, Brawer P, Paxman D. The asthma and obesity epidemics: the role played by the built environment — a public health perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1024-1028.
  44. Hasler G, Gergen PJ, Ajdacic V, Gamma A, Eich D, Rössler W, et al. Asthma and body weight change: a 20-year prospective community study of young adults. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1111-1118.
  45. McLachlan CR, Poulton R, Car G, Cowan J, Filsell S, Greene JM, et al. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:634-639.
  46. Beuther D, Sutherland R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-666.
  47. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:514-521.
  48. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003;158:406-415.

49. Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, Camargo CA, Friedman M, Greves HM, et al. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int J Obes (Lond)* 2006;30:6-13.
50. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91:334-339.
51. Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, Brich SM, Morrow AL. Asthma and obesity in adolescents: is there an association? *J Asthma* 2001;38:509-515.
52. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 2001;56:845-850.
53. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A, Martinez FD, Barbee RA. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002;122:1256-1263.
54. Godfrey KM, Barker DPJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl 5):1344S-1352S.
55. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res* 2003;11:496-506.
56. Luder E, Melnik TA, DiMaio M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr* 1998;132:699-703.
57. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008;63:671-676.
58. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827-832.
59. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002;162:1477-1481.
60. Salome CM, King GG, Berend Norbert. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* 2010;108:206-211.
61. Chlif M, Keochkerian D, Mourlhon C, Choquet D, Ahmadi S. Non-invasive assessment of the tension-time index of inspiratory muscles at rest in obese male subjects. *Int J Obs (Lond)* 2005;29:1478-1483.
62. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006;130:827-833.
63. Watson RA, Pride NB. Postural changes in lung volumes and respiratory resistance in subjects with obesity. *J Appl Physiol* 2005;98:512-517.
64. Thomas PS, Cowen ER, Hulands G, Milledge JS. Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. *Thorax* 1989;44:382-386.
65. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 2003;58:1031-1035.
66. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J* 2006;13:203-210.
67. Biring M, Lewis M, Liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999;318:293-297.
68. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56(suppl 2):64-73.
69. Verhulst SL, Aerts L, Jacobs S, Schrauwen N; Haentjens D, Claes R, et al. Sleep-disordered breathing, obesity, and airway inflammation in children and adolescents. *Chest* 2008;134:1169-1175.
70. Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;159:959-967.
71. Kaplan Ta, Montana E. Exercise-induced bronchospasm in non asthmatic obese children. *Clin Pediatr (Phila)* 1993;32:220-225.
72. Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA, Cerny F. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1197-1200.
73. Chinn S, Jarvis D, Burney P, European Community Respiratory Health Survey. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *Thorax* 2002;57:1028-1033.
74. Litonjua AA, Sparrow D, Celedón JC, DeMolles D, Weiss ST. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002;57:581-585.
75. Del Rio-Navarro B, Cisneros-Rivero M, Berber-Eslava A, Espínola-Reyna G, Sienna-Monge J. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non- asthmatic obese children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:5-11.
76. Beuther DA, Sutherland ER. Obesity and pulmonary function testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1100-1101.
77. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006;354:2340-2348.
78. Verhulst SL, Schrauwe N, Haentjens D, Suys B, Rooman RP, Van Gaal L, et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child* 2007;92:205-208.
79. Kohler MJ, van den Heuvel CJ. Is there a clear link between overweight/obesity and sleep disordered breathing in children? *Sleep Med Rev* 2008;12:347-361.
80. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijärvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000;118:1315-1321.
81. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004;125:2046-2052.
82. Kwong KY, Rhandhawa I, Saxena J, Morphew T, Jones CA. Ability to control persistent asthma in obese versus non-obese children enrolled in an asthma-specific disease management program (breathmobile). *J Asthma* 2006;43:661-666.
83. Vargas PA, Perry TT, Robles E, Jo CH, Simpson PM, Magee JM, et al. Relationship of body mass index with asthma indicators in head start children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:22-28.
84. Carroll CL, Bhandari A, Zucker AR, Schramm CM. Childhood obesity increases duration of therapy during severe asthma exacerbations. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:527-531.
85. Schaub B, von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:185-193.
86. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martínez FD. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1344-1349.
87. Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:814-817.
88. Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr* 1998;133:745-749.

89. Romieu I, Varraso R, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Fruit and vegetable intakes and asthma in the E3N study. *Thorax* 2006;61:209-215.
90. Nagel G, Linseisen J. Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:8-15.
91. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Asthma* 2010;47:822-829.
92. Shore SA. Obesity and asthma: cause for concern. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:230-236.
93. Dixon AE, Shade DM, Cohen RI, Skloot GS, Holbrook JT, Smith LJ, et al. Effect of obesity and clinical presentation and response to treatment in asthma. *J Asthma* 2006;43:553-558.
94. Crocker MK, Yanovsky JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:525-548.
95. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:420-425.
96. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;316:924-929.
97. 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.
98. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-946.
99. Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:389-395.
100. Lilly CM, Woodruff PG, Camargo CA Jr, Nakamura H, Drazen JM, Nadel ES, et al. Elevated plasma eotaxin levels in patients with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:786-790.
101. Al-Shawwa BA, Al-Hunithi NH, Demattia L, Gershan W. Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *J Asthma* 2007;44:469-473.
102. Del-Rio-Navarro BE, Castro-Rodriguez JA, Garibay Nieto N, Berber A, Toussaint G, Sienna-Monge JJ, et al. Higher metabolic syndrome in obese asthmatic compared to obese nonasthmatic adolescent males. *J Asthma* 2010;47:501-506.