



Sábado 21 de octubre de 2006
Conferencia especial:
“Asma y enfermedades relacionadas”

Presentador:

Manuel Praena Crespo
Pediatra, CS Candelaria, Sevilla.

Asma y obesidad

José A. Castro-Rodríguez
Neumólogo Pediatra.
Profesor Asistente, Jefe de Investigación
Departamento de Medicina Respiratoria
Infantil, Universidad de Santiago de Chile.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Castro-Rodríguez JA. Asma y obesidad. En: AEPap ed, Curso de Actualización Pediatría 2006. Madrid: Exlibris Ediciones; 2006. p. 119-24.



Asma y obesidad

José A. Castro-Rodríguez

*Neumólogo Pediatra. Profesor Asistente, Jefe de Investigación.
Departamento de Medicina Respiratoria Infantil,
Universidad de Santiago de Chile.
jacastro17@hotmail.com*

Durante las últimas décadas hemos presenciado un aumento sostenido de la prevalencia de asma y de obesidad en muchos países¹. Por ejemplo, en los Estados Unidos entre los años 1980 y 1996 la prevalencia de asma se incrementó en un 73,9%² y la de obesidad se elevó de 15,8% a 33,2% en mujeres y de 13,4% a 27,6% en hombres durante el período 1960-2000³. Este incremento paralelo de estas dos enfermedades ha dado origen a que se postule que ambas entidades podrían estar de algún modo relacionadas.

Camargo et al⁴ realizaron uno de los primeros estudios longitudinales en adultos y demostraron que aquellas mujeres que ganaban peso después de los 18 años tenían un mayor riesgo de desarrollar asma (incidencia) en los próximos cuatro años, independientemente de la ingesta calórica o la actividad física. Castro-Rodríguez et al⁵ en el primer estudio longitudinal en población pediátrica demostraron que las niñas, pero no los niños, que se volvían obesas/con sobrepeso entre los 6 y los 11 años de edad tenían siete veces más riesgo de desarrollar asma (incidencia) que aquellas que se mantuvieron eutróficas, independientemente de la actividad física y de la condición alérgica; además, estas niñas obesas/con sobrepeso presentaron una mayor respuesta broncodilatadora (FEV1) y una mayor variabilidad del PEF que las eutróficas, lo cual les hizo postular que podría haber una anomalía en la regulación del tono bronquial en las mujeres (“el cuarto fenotipo de asma infantil”).

En los últimos años, más de 20 estudios epidemiológicos, tanto en adultos como en niños, han confirmado la existencia de esta conexión entre la obesidad y la incidencia/prevalencia del asma, principalmente en el género femenino e independientemente de la dieta, la actividad física o la

condición alérgica. Y esta influencia de la obesidad ocurre principalmente con el asma y con la hiperreactividad bronquial pero no con otras enfermedades alérgicas⁶.

También existen informes y ensayos clínicos que demuestran que la pérdida de peso (ya sea por dieta o por cirugía de *by pass* gástrico) mejora los síntomas del asma^{7,8}. Por tanto, si, como los estudios epidemiológicos demostraron, la obesidad precede y predice el desarrollo del asma (efecto de temporalidad) y no al revés, si además existen estudios que demuestran que a mayor obesidad, es mayor el efecto sobre el asma (efecto de dosis-respuesta) y si hay una correlación entre la obesidad, con fenotipos intermedios de asma (cuarto fenotipo: púberes obesas con menarquia precoz no atópicas), podemos insinuar que la relación obesidad-asma sería de tipo causal.

Sin embargo, la explicación para esta relación es muy compleja y se han postulado al menos cinco posibles mecanismos biológicos:

EFFECTOS DIRECTOS SOBRE LA MECÁNICA RESPIRATORIA FUNCIONAL

Los efectos mecánicos de la obesidad sobre el aparato respiratorio parecen ser los más fáciles de entender. La obesidad produce una disminución del volumen corriente y de la capacidad residual funcional; estos cambios tienen como consecuencia una reducción en el estiramiento del músculo liso (hipótesis del *latching*) y, de esta forma, la habilidad para responder al estrés fisiológico, como el ejercicio, es obstaculizada por el pequeño volumen corriente, lo que altera la contracción del músculo liso y empeora la función pulmonar. El músculo liso intrínsecamente tiene un ciclo de excitación y contracción; sin embargo, en los obesos estos ciclos son más cortos, lo que asociado a la capacidad funcional disminuida que ellos tienen da como resultado una conversión de los ciclos rápidos de actina-miosina hacia ciclos más lentos⁹. Sin embargo, la exacta relación de dosis-efecto entre la cantidad y/o distribución de la grasa corporal y los cambios en la mecánica respiratoria aún son desconocidos.

Otro efecto de la obesidad en la mecánica respiratoria es el aumento del reflujo gastroesofágico que se observa en los obesos y que también se ha descrito en asmáticos, principalmente adultos. Se sabe que la obesidad está asociada a una relajación del esfínter gastroesofágico, lo que resulta en un reflujo del ácido del esófago a la tráquea/vía aérea. El contacto directo del ácido gástrico con la vía aérea origina broncoconstricción debido a la microaspiración o al reflejo vagal que se produce¹⁰.

CAMBIOS EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA E INFLAMATORIA

Cada vez hay más evidencias de que la obesidad es un estado "pro inflamatorio"¹¹. Los estudios iniciales demostraron que existe una asociación entre obesidad y diversos marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas (IL) como la IL-6, IL-1, y la proteína C-reactiva. Se ha demostrado que la IL-6 y el TNF se expresan en los adipocitos y se correlacionan directamente con la grasa corporal total. Por otra parte, el TNF también está aumentado en el asma y esta relación con la producción de las IL-4 e IL-5 (interleucinas del tipo Th2) por el epitelio bronquial y de las IL-6 e IL-1. Por lo expuesto, se puede inferir que la vía inflamatoria del TNF sería la vía común tanto para la obesidad como para el asma.

La leptina, una proteína del gen *Lep*, es una hormona producida por los adipocitos que actúa sobre el hipotálamo como un indicador de saciedad e incrementando el metabolismo basal. La concentración circulante de leptina se ha correlacionado positivamente con la grasa corporal¹². Además, se ha demostrado que la leptina también cumple una importante función en la estimulación de la liberación de citoquinas pro-inflamatorias como IL-6 y el TNF- α por el adipocito. La leptina promueve también la respuesta inmune del tipo Th1 con una mayor secreción de proteínas tipo IFN- γ ¹³. También se ha descrito que existe una correlación entre niveles elevados de leptina y de IFN- γ ; y que la leptina incrementa la expresión y la secreción de IFN- γ por las células periféricas mononucleares. Por otra parte, se ha demostrado que en la malnutrición asociada a hipoleptinemia existe una menor

respuesta del tipo Th1¹⁴. En estudios experimentales con ratones con déficit de leptina se observó hipoplasia pulmonar; lo que sugiere que existiría una relación entre la baja concentración de leptina y una reducción en el desarrollo pulmonar¹⁵.

Sin embargo, en la vida posnatal el efecto de la leptina en el desarrollo pulmonar es distinto; así, por ejemplo, en humanos los altos niveles de leptina circulante se asociaron con un déficit de la función pulmonar¹⁶. Además, los efectos de la leptina pueden variar según las diferentes condiciones de la alimentación; por ejemplo, en el ayuno hay una menor concentración de leptina en los ratones no obesos. La leptina también actúa en la activación del sistema nervioso simpático, específicamente vía activación del metabolismo de la grasa parda. Tanto el sistema nervioso simpático como la grasa parda controlan el metabolismo basal; sin embargo, el sistema nervioso simpático es también crucial en el control del tono y el diámetro de la vía aérea, los cuales son marcadores importantes en el asma. Mai et al¹⁷ informaron de que, entre los niños con sobrepeso, aquellos con diagnóstico de asma tuvieron casi dos veces más concentración de leptina sérica que los eutróficos, aunque esta diferencia no fue significativa –probablemente debido al tamaño de la muestra o a que la obesidad fue evaluada con el índice de masa corporal (IMC)–, estos resultados nos hablarían de un rol potencial de la leptina que tiene que ser confirmada por otros estudios. Si bien el IMC es el parámetro más usado para evaluar la obesidad, no correlaciona del todo bien con la grasa corporal y actualmente se postula que la combinación del IMC y el grosor del pliegue cutáneo pueden ser un mejor reflejo de obesidad. Finalmente, hay otras hormonas relacionadas con la obesidad (por ejemplo, la insulina y su factor de liberación, la adiponectina y los neuropéptidos) y que necesitan estudiarse en el asma.

ACTIVACIÓN DE GENES COMUNES

Sabemos del pleomorfismo genético, es decir, que los genes tienen muchos efectos, por lo que es biológicamente posible plantear que ciertos genes que están relacionados con una determinada enfermedad pudie-

sen también estarlo con otra. Así, 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 12q¹⁸.

El cromosoma 5q contiene los genes *ADRB2* y *NR3C1*. El gen *ADRB2*, que codifica para el receptor β -2 adrenérgico, 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, está involucrado en la modulación inflamatoria tanto en el asma como en la obesidad.

El cromosoma 6 contiene los genes del HLA y del TNF, que, como señalamos anteriormente, ejercen influencias en la respuesta inmune e inflamatoria en el asma y en la obesidad. El cromosoma 11q13 contiene los genes para las proteínas UCP2-UCP3 y para el receptor de IgE de baja afinidad. Las proteínas UCP2-UCP3 influyen en el metabolismo basal, pero no en el asma. En cambio, el receptor de IgE de baja afinidad es parte de la respuesta inflamatoria de las células T-helper que se incrementan en el asma, pero no en la obesidad. Y, por último, el cromosoma 12q contiene genes para citoquinas inflamatorias relacionadas tanto con el asma (por ejemplo, IFN-gama, LTA4H, NOS1) como con la obesidad (por ejemplo, STAT6, IGF1, CD361).

INFLUENCIA HORMONAL Y DE GÉNERO

Es algo remarcable que desde los primeros estudios longitudinales se ha evidenciado que el efecto de la obesidad sobre el asma se da principalmente más en mujeres que en hombres^{4,5}. Sabemos que la enzima aromatasa, responsable de convertir andrógenos a estrógenos, se encuentra presente en el tejido adiposo. En general, en la obesidad se incrementa la producción de los estrógenos, lo cual se asocia con una menarquia precoz en las mujeres y con una pubertad retardada en los hombres^{19,20}.

En la cohorte de Tucson, Castro-Rodríguez et al⁵ informaron de que la mayor prevalencia de asma fue más

marcada entre las niñas obesas que tuvieron menarquia precoz (antes de los 11 años de edad) que entre las que la tuvieron después de esa edad, lo que hablaría de que la obesidad altera la producción (o sensibilización 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 (con una mayor respuesta broncodilatadora, como fue anteriormente explicado). Posteriormente, Varraso et al²¹ en Francia, en un estudio en adultos, confirmaron este hallazgo e informaron de que la asociación entre obesidad y asma fue más evidente entre las mujeres con menarquia precoz. También se ha informado de que el uso de estrógenos exógenos es un factor de riesgo para una mayor incidencia de asma en mujeres²². El mecanismo por el cual los estrógenos conducen a un incremento de la respuesta en la vía aérea en el asma aún se desconoce, pero no es infrecuente en la práctica clínica ver casos de mujeres con asma grave refractaria asociada con una obesidad mórbida; y curiosamente el género femenino está también comúnmente asociado a mayor gravedad de obstrucción fija de los flujos aéreos o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, se desconoce si la resistencia a corticoides inhalados en los casos de asma grave está relacionada con los efectos metabólicos del asma, el incremento de la inflamación o los efectos estrogénicos. Recientemente, Guerra et al²³, en la cohorte de Tucson, informaron de que tanto el sobrepeso/obesidad a los 11 años de edad como la menarquia precoz fueron factores de riesgo para la persistencia de asma después de la pubertad.

INFLUENCIA DE LA DIETA, ACTIVIDAD FÍSICA Y “PROGRAMACIÓN FETAL”

La dieta y la actividad física son dos factores que influyen en la obesidad y aparentemente también en el asma.

Se postula que algunos factores que actúan en las mujeres embarazadas probablemente también tienen un considerable efecto en el desarrollo del feto vía peso de nacimiento y programación genética; estos eventos “in

útero” tendrían una repercusión en el desarrollo ulterior del asma y la obesidad. La fortaleza de esta hipótesis está basada en el reconocimiento de que la mayoría de casos de asma suceden precozmente en los niños, antes de los 6 años, y que mucho de lo que ocurre después en la vida es sólo recrudescencia de la niñez. Mientras que los estudios prospectivos no han podido demostrar que la actividad física influya en la relación entre obesidad y asma, la actividad física de la madre gestante puede tener importancia en el desarrollo del sistema nervioso simpático “in útero”. La activación de la grasa parda, que es generalmente regulada por el sistema nervioso simpático, es importante para incrementar la termogénesis y el metabolismo basal a través del desacoplamiento de proteínas. Por otra parte, sabemos que los tres tipos de receptores betaadrenérgicos se expresan en el tejido adiposo.

Además, se ha informado de que una variedad de factores dietéticos tienen relación con la prevalencia del asma en adultos y niños. Así, por ejemplo, los antioxidantes (vitamina C y E), caroteno, riboflavina y piridoxina pueden tener un efecto importante aumentando la función inmunológica, reduciendo los síntomas del asma/eczema y mejorando la función pulmonar. Muy recientemente, Romieu et al demostraron que mujeres adultas que consumían frutas y verduras (tomate, zanahorias y vegetales de hoja) tuvieron una menor prevalencia de asma²⁴. También, el mayor consumo de ácido grasos trans en población pediátrica se ha relacionado con una reducción en la prevalencia del asma²⁵. Sin embargo, es importante recalcar que muchos de los trabajos de dieta y asma fueron realizados en sujetos que ya tenían el diagnóstico de asma. No se sabe si la composición de la dieta materna durante la gestación puede influir en el desarrollo de obesidad del 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 tipo U, es decir, tanto el bajo como el alto peso al nacer presentaron mayor riesgo de asma^{26,27}; y también se describe una relación de curva tipo U entre los hombres con bajo y alto IMC y una mayor hiperreactividad bronquial²⁸, lo cual sugiere que la “programación fetal” podría tener alguna repercusión en el desarrollo ulterior de la obesidad y asma.

CONCLUSIONES

La compleja interrelación entre obesidad y asma es un ejemplo de cómo interactúan los genes y el ambiente en la génesis de éstas, y es muy probable que más de un mecanismo biológico esté involucrado. La obesidad, a través de mecanismos inflamatorios o cambios en el

estilo de vida, puede desencadenar los síntomas asmáticos en sujetos "susceptibles". La interacción dieta-genes puede causar alteraciones en los patrones de crecimiento corporal (originar obesidad) y/o desregulación en tono de la vía aérea en las mujeres (originar asma) y múltiples interrelaciones se pueden producir entre la obesidad y el asma.

Bibliografía

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva (Switzerland): WHO; 2000.
- Center for Disease Control and Prevention. Surveillance for asthma-US, 1980-1999. *MMWR*. 1998;51 (SS-1):1-14.
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA*. 2004;291:2847-50.
- Camargo Jr. CA, 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;159:2582-8.
- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez 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;163:1344-9.
- Schaub B, Von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:185-93.
- Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ*. 2000;320:827-32.
- Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2000;10:428-35.
- Fredberg JJ, Inouye D, Miller B, Nathan M, Jafari S, Raboudi SH, et al. Airway smooth muscle, tidal stretches, and dynamically determined contractile states. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1752-9.
- Sontag SJ. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30 (Suppl 3):S9-30.
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001;107:E13.
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-70.
- Matarese G, La Cava A, Sanna V, Lord GM, Lechler RI, Fontana S, et al. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? *Trends Immunol*. 2002;23:182-7.
- Palacio A, López M, Pérez-Bravo F, Monkeberg F, Schlesinger L. Leptin levels are associated with immune response in malnourished infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3040-6.
- Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;282:L405-10.
- Sin DD, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax*. 2003;58:695-8.
- Mai XM, Bottcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15: 523-30.
- Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax*. 2001;56 (Suppl 2):S64-73.
- Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103: 814-7.
- Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr*. 1998;133:745-9.
- Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:334-9.
- Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1183-8.
- Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:78-85.
- 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;61:209-15.
- Weiland SK, Von Mutius E, Husing A, Asher MI. Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. ISAAC Steering Committee. *Lancet*. 1999;353:2040-1.
- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*. 1991;303:671-5.

27. Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, Irgens LM, Gulsvik A. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J*. 1998;12:1366-70.
28. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC. Association of body mass index with the development of methacoline airway hyperreactivity in men. *Thorax* 2002;57:581-5.