

“Asma y Obesidad”

Dr. Ignacio Esteban Gorgojo.
Hospital General de Villalba (Madrid).

El asma y la obesidad son dos de las enfermedades más prevalentes en la sociedad actual y una posible relación entre ellas es conocida desde hace muchos años. En un primer momento solo se concebía que la obesidad podía exacerbar el asma. Ya en los años 90 existen estudios en los que se objetivan alteraciones en la función pulmonar de los obesos sin obstrucción bronquial^{1,2} y también posteriormente aparecieron estudios en los que se objetivaba aumento de hiperreactividad bronquial en estos pacientes asmáticos y obesos^{3,4,5}. En la actualidad la visión sobre esta relación está cambiando y hay estudios que sostienen que la relación entre estas dos enfermedades no solo es exacerbadora, sino también etiológica.

Los estudios poblacionales de Haldar⁶ en 2008 y el SARP III⁷ en 2017 encuentran un fenotipo de asma y obesidad relacionando un comienzo más tardío del asma con el aumento del índice de masa corporal (IMC) de los pacientes y encontrando que es más común en mujeres, es muy sintomático, con escasas alteraciones en las pruebas de función pulmonar y tiene resistencia al tratamiento con corticoides. Estas conclusiones sugieren que el asma y la obesidad puedan tener una relación no solo circunstancial sino etiológica, por lo que esta relación está siendo estudiada para poder identificar posibles características y factores de riesgo que puedan derivar de la asociación de estas enfermedades y puedan facilitar el diagnóstico de estos pacientes para poder tratarles de la manera exacta que su fenotipo requiere.

El primer estudio que intenta explorar la asociación entre estas enfermedades de una forma exhaustiva, intentando analizar la relación entre la obesidad y el asma, no solo como factor exacerbador sino etiológico, es el estudio realizado por el grupo de Holguin⁸. En este estudio se tomaron los datos del Severe Asthma Research Program y con estudios de regresión logística multivariante se analizó la relación entre el (IMC) y la aparición del asma. Para analizar si existía un fenotipo de asma y obesidad que confirmara el inicio tardío, que sugerían los estudios poblacionales, se tomaron los 12 años como punto de corte para definir entre el asma de inicio temprano y tardío. Se analizó una muestra de 1.049 pacientes con una mediana de edad de inicio del asma de 10 años donde el 48% de ellos tenían un asma con aparición posterior a los 12 años y el 52% anterior. Tras el análisis de estos datos este grupo llegó a la conclusión de que no todos los asmáticos obesos pueden categorizarse dentro del mismo grupo y que el IMC puede afectar de diferente manera

a los diferentes pacientes según la edad del comienzo de la enfermedad. Particularmente, objetivan que en el asma de inicio temprano los pacientes presentan mucha más hiperreactividad bronquial, obstrucción de vía aérea y una mayor odds ratio de haber tenido que realizar mínimo 3 rescates con corticoides orales en el año anterior. En estos pacientes, además, había una correlación directa entre el aumento de síntomas y el empeoramiento de su enfermedad. Tras analizar todos los datos, sugieren que existen 2 tipos de relación entre el asma y la obesidad, explicando que en el asma de inicio temprano la obesidad suele actuar como factor exacerbador y se ve muy relacionada la sintomatología con el aumento de peso. Por el contrario, en el asma de inicio tardío la obesidad actúa como factor etiológico para la aparición de ésta, no estando tan relacionado el aumento de IMC con el aumento sintomatológico del cuadro asmático.

En contra de lo esperado, tras la sugerencia anteriormente mencionada, no se han llevado a cabo numerosos estudios acerca de la posible relación causal entre el asma y la obesidad, por lo que la hipótesis no ha podido ser comprobada. De hecho, el único estudio realizado diseñado para encontrar causalidad entre estas 2 enfermedades⁹ no solo no encuentra que la obesidad sea causa etiológica del asma, sino que llega a la conclusión que la relación causal es contraria, siendo el asma el factor etiológico para la aparición de obesidad. Esta asociación se explica por el cambio de estilo de vida que realizan muchos pacientes asmáticos por culpa de un mal control de su enfermedad, reduciendo la actividad física y ejercicio que realizan por sus síntomas bronquiales, favoreciendo, así, vidas mucho más sedentarias.

Aunque estos estudios de causalidad brillan por su ausencia otras características del asma y obesidad sí que han sido más estudiadas y justifican bioquímicamente la posible existencia de este fenotipo asmático. Numerosos estudios relacionan las alteraciones metabólicas producidas en personas obesas con la aparición de mediadores que tienen un efecto directo sobre las células de los diferentes tejidos pulmonares haciendo posible y plausible esta relación. Se han descrito numerosas adipocinas, que son moléculas cuyo metabolismo va a estar aumentado o disminuido en pacientes obesos, que tiene efectos directos sobre el tejido muscular e incluso algunas de ellas se consideran factores de riesgo o pueden ser marcadores para una pobre respuesta a corticoides.

Dentro de estas moléculas, quizás, la más destacada es la leptina. Esta molécula es similar a la IL-6 y ya en 1999 se vio que estaba elevada en obesos y tenía efectos sistémicos, favoreciendo la creación de neovasos¹⁰. En 2003 el grupo de Shore¹¹ ya encuentra relación entre el aumento de la leptina sanguínea y el aumento de inflamación de vías respiratorias en ratones a los que se les realizaba pruebas de respuesta pulmonar inducidas por ozono, relacionándola ya, también, con efectos sobre el tejido respiratorio. Posteriormente se han realizado múltiples estudios a este respecto en los que se objetiva que la leptina es capaz de realizar una inducción de vía inflamatoria Th2 por desdoblamiento de factor XBP1s en células proalérgicas TOR- y MAPK-dependientes¹², teniendo un efecto directo sobre la hiperreactividad bronquial, inflamación de vía aérea y es un predictor de mala respuesta a corticoides^{13,14}. No obstante, en un estudio realizado en el año 2006 por el grupo de Sood¹⁵ encuentra un aumento de la gravedad de asma en mujeres obesas adultas y también en mujeres con una leptina elevada, pero la relación entre aumento de

IMC y gravedad del asma desaparecía cuando se realizaban ajustes a los niveles de leptina. Estos hallazgos les hicieron concluir que tanto la obesidad como los niveles elevados de leptina eran predictores de gravedad en asma, pero éstos son independientes entre ellos, no viéndose afectados los niveles de leptina por el IMC de las pacientes asmáticas.

Otra adipocina que merece una mención especial es la adiponectina. Esta molécula, al revés que la leptina anteriormente mencionada, se ve disminuida en los pacientes obesos y es un modulador del apetito. Ya en el año 2001 el grupo de Yamauchi¹⁶ describió que esta molécula estaba descendida en pacientes obesos y su descenso creaba una resistencia a la insulina que favorecía la aparición de diabetes tipo II. Posteriormente, a partir del año 2006 se constata que la presencia de adiponectina se encontraba reducida en ratones durante reacciones alérgicas con afectación pulmonar y que la presencia de adiponectina atenúa la inflamación pulmonar y favorece la hiporrespuesta pulmonar, sugiriendo que la adiponectina podía tener un rol clave en la relación entre el asma y la obesidad¹⁷. Posteriormente múltiples estudios se llevaron a cabo de la relación entre los niveles de adiponectina y asma, donde cabe mencionar que metaanálisis como los realizados por Zang¹³ y Leivo-Korpela¹⁴ establecen que la evidencia que relaciona tanto los niveles altos de leptina como los disminuidos de adiponectina con la aparición de asma y su relación con la obesidad es robusta. Merece ser resaltado, no obstante, el estudio llevado a cabo por el grupo de Nasiri Kalmarzi¹⁸ en el que se establece que los niveles de leptina y adiponectina son importantes, pero que el marcador que se va a erigir de una manera más exacta como factor de gravedad en el asma no van a ser estas moléculas por separado, sino el cociente entre ellas, que se ve alterado, tanto por un aumento de leptina como por una disminución de adiponectina.

Aunque con menor evidencia que las dos adipocinas anteriores, en el momento actual, existen también otras de estas moléculas que también justifican esta relación entre el asma y la obesidad. El aumento de visfatina también está relacionado con el aumento del riesgo de aparición de asma y la hiperreactividad bronquial^{19,20,21}. La resistina, otra molécula implicada, no solo va a estar relacionada con la aparición de asma, sino que va a aumentar la gravedad del asma cuando sus niveles se aumentan, está implicada en la patogénesis y remodelado del asma y aumenta la secreción mucosa bronquial^{22,23}. Además de esto, es importante recalcar que es especialmente útil el índice resistina/adiponectina, al igual que pasaba con la resistina²⁴. Al revés que en la mayoría de adipocinas, su presencia está relacionada con una buena respuesta al tratamiento con corticoides²⁵. Finalmente, también merece la pena resaltar la relación de la ghrelina con el asma. Al igual que en el caso de la adiponectina su relación con la aparición de asma es inversa, siendo el descenso de sus niveles el factor de riesgo para la aparición de esta enfermedad. Aunque su descenso se observa en pacientes asmáticos respecto a controles no se ha encontrado relación con la gravedad del asma²⁶. Esta molécula previene la activación del retículo endoplasmático por estrés mediante la ruta Akt²⁷ e inhibe la formación de IgE²⁸.

Además de esta justificación molecular, también se han realizado estudios que han intentado encontrar una justificación genética para esta relación, pero aunque se han encontrado asociaciones de genes que podrían existir en paciente asmáticos con obesidad, no se dispone de datos suficientes para poder sacar una conclusión al respecto²⁹.

Desde el punto de vista clínico se han llevado a cabo múltiples estudios, pero no se ha llegado a una conclusión clara sobre las características de este fenotipo. Como he comentado anteriormente existen trabajos que acreditan que en pacientes asmáticos obesos se haya aumentada la hiperreactividad bronquial, pero por el contrario también existen múltiples estudios en los que no se ha encontrado esta relación. Los grupos de Schachter³⁰ y Barranco³¹ realizaron estudios en los que se realizó provocación con histamina o metacolina respectivamente a los pacientes asmáticos y obesos, pero no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el aumento de IMC y la hiperreactividad bronquial. Además, también se han realizado estudios en población pediátrica en los que tampoco se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre el IMC y la hiperreactividad bronquial^{32,33}, descartando esta asociación en ambas poblaciones.

En los estudios realizados para comprobar los datos obtenidos en los estudios poblacionales mencionados al principio también se ha creado controversia entre la distribución por sexos de este asma y obesidad. Existen estudios realizados en los que se objetiva el predominio de este fenotipo en mujeres (como se extrae de los estudios poblacionales) como son los realizados por el grupo de Sutherland³⁴ o por el grupo de McLachlan³⁵, donde se objetiva una relación entre el aumento de IMC y la obstrucción bronquial en mujeres, pero no en hombres. No obstante, no se encuentra relación entre el aumento de IMC y la inflamación bronquial en ninguno de los 2 sexos. Por el contrario, el estudio antes mencionado del grupo de Barranco³¹ no encuentra mayor prevalencia de asma en mujeres entre pacientes asmáticos con IMC elevado, siendo incluso más frecuente en hombres y el grupo de Beuther³⁶ tampoco encontró diferencias importantes entre sexos en pacientes asmáticos con un IMC elevado.

Como se puede apreciar, en estos momentos y tras los estudios realizados hasta el momento, no queda claro si el fenotipo de asma y obesidad existe como tal o si la obesidad solo es un factor exacerbador del asma. En las guías actuales como la GEMA³⁷ y la GINA³⁸ la obesidad figura tanto como exacerbador como causante etiológico, pero no se hace una clara diferenciación entre estas dos interacciones. Esta visión sobre la interrelación entre ambas enfermedades, en que puede ser concebida de ambas maneras, pero con la ambigüedad que genera el que no haya una explicación que nos permita diferenciar entre ambos supuestos, nos hace ver que son necesarios más estudios al respecto y una mejor definición de ambos supuestos.

La existencia de un fenotipo de asma y obesidad, que además se encuadra entre los fenotipos de asma grave, pues son pacientes muy sintomáticos y con resistencia a tratamiento corticoideo, no implica que todos los pacientes obesos tengan asma y obesidad. Esta reflexión nos tiene que hacer comprender que hay dos enfoques, completamente distintos, que hay que diferenciar para poder abordar esta relación de una forma productiva. Por un lado, se deberán realizar estudios que describan los efectos que la obesidad tiene sobre el asma. De esta manera se podrá saber si los pacientes asmáticos y obesos requieren algún tipo de tratamiento o seguimiento diferenciado del resto de pacientes por el mero hecho de ser obesos y las consecuencias que ese hecho tendrá sobre su actividad pulmonar. Por otro lado, habrá pacientes que presenten un fenotipo de asma y obesidad y estos pacientes no solo tendrán las características que todo obeso puede tener implícita-

mente por ser obesos, donde la relación no es causal, sino que en estos casos la obesidad será la causa etiológica del asma y por ello tendrán características diferenciadas, incluso del resto de los obesos. Los esfuerzos en el futuro deben ir encaminados a no meter a todos los pacientes asmáticos y obesos en el mismo saco, sino a intentar diferenciar entre los pacientes con asma y obesidad como cofactor y los pacientes con asma y obesidad, un fenotipo concreto, pudiendo así reconocer las características que los definen y diferencian y pudiendo así establecer cuidados especializados e individualizados para cada paciente y el cuadro exacto que presenta.

Bibliografía

1. Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci.* 1999 Nov;318(5):293-7.
2. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med.* 2002 Jul 8;162(13):1477-81.
3. Chinn S, Jarvis D, Burney P; European Community Respiratory Health Survey. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *European Community Respiratory Health Survey. Thorax.* 2002 Dec;57(12):1028-33.
4. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon 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 Jul;57(7):581-5.
5. Sood A, Dawson BK, Eid W, Eagleton LE, Henkle JQ, Hopkins-Price P. Obesity is associated with bronchial hyper-responsiveness in women. *J Asthma.* 2005 Dec;42(10):847-52.
6. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 1;178(3):218-224.
7. Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM, Moore WC, Hastie AT, Bleecker ER, Meyers DA, Peters SP, Castro M, Coverstone AM, Bacharier LB, Ly NP, Peters MC, Denlinger LC, Ramratnam S, Sorkness RL, Gaston BM, Erzurum SC, Comhair SAA, Myers RE, Zein J, DeBoer MD, Irani AM, Israel E, Levy B, Cardet JC, Phipatanakul W, Gaffin JM, Holguin F, Fajt ML, Aujla SJ, Mauger DT, Jarjour NN. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: Differences with Age. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 2018 Mar - Apr;6(2):545-554.e4.
8. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, Fitzpatrick AM, Gaston B, Israel E, Jarjour NN, Moore WC, Peters SP, Yonas M, Teague WG, Wenzel SE. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;127(6):1486-93.
9. Hasler G, Gergen PJ, Ajdacic V, Gamma A, Eich D, Rössler W, Angst J. Asthma and body weight change: a 20-year prospective community study of young adults. *Int J Obes.* 2006 Jul;30(7):1111-8.
10. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, García-Cerdeña G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science.* 1998 Sep 11;281(5383):1683-6.
11. Shore SA, Rivera-Sanchez YM, Schwartzman IN, Johnston RA. Responses to ozone are increased in obese mice. *J Appl Physiol.* 2003 Sep;95(3):938-45.
12. Zheng, Wu D, Wu X, Zhang X, Zhou Q, Luo Y, Yang X, Chock CJ, Liu M, Yang XO. Leptin Promotes Allergic Airway Inflammation through Targeting the Unfolded Protein Response Pathway. *Sci Rep.* 2018 Jun 11;8(1):8905.
13. Zhang L, Yin Y, Zhang H, Zhong W, Zhang J. Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med.* 2017 Jan;65(1):57-64.
14. Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Vuolteenaho K, Nieminen R, Kankaanranta H, Saarelainen S, Moilanen E. Adipokine resistin predicts anti-inflammatory effect of glucocorticoids in asthma. *J Inflamm.* 2011 May 26;8:12.
15. Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax.* 2006 Apr;61(4):300-5.
16. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001 2001 Aug;7(8):941-6.
17. 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 Aug;118(2):389-95.

18. Nasiri Kalmarzi R, Ataee P, Mansori M, Moradi G, Ahmadi S, Kaviani Z, Khalafi B, Kooti W. Serum levels of adiponectin and leptin in asthmatic patients and its relation with asthma severity, lung function and BMI. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 May - Jun;45(3):258-264.
19. Keyhanmanesh R, Alipour MR, Ebrahimi H, Aslani MR. Effects of Diet-Induced Obesity on Tracheal Responsiveness to Methacholine, Tracheal Visfatin Level, and Lung Histological Changes in Ovalbumin-Sensitized Female Wistar Rats. *Inflammation* 2018 Jun;41(3):846-858.
20. Aslani MR, Keyhanmanesh R, Alipour MR. Increased Visfatin Expression Is Associated with Nuclear Factor- κ B in Obese Ovalbumin-Sensitized Male Wistar Rat Tracheae. *Med Princ Pract*. 2017;26(4):351-358.
21. Toru Ü, Ayada C, Genç O, Sahin S, Arik Ö, acat M, Bulut L, Çetinkaya E. Visfatin and ghrelin: can they be forthcoming biomarkers or new drug targets for asthma?. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Apr 15;8(4):6257-61.
22. Ziora D, Machura E, Ziora KT, Swietochowska E, Oswiecimska JM, Kasperska-Zajac A. Serum resistin levels are elevated in schoolchildren with atopic asthma. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(3):212-6.
23. Kwak S, Kim YD, Na HG, Bae CH, Song SY, Choi YS. Resistin upregulates MUC5AC/B mucin gene expression in human airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 May 15;499(3):655-661.
24. Ballantyne D, Scott H, MacDonald-Wicks L, Gibson PG, Wood LG. Resistin is a predictor of asthma risk and resistin:adiponectin ratio is a negative predictor of lung function in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2016 Aug;46(8):1056-65.
25. Laroche J, Freiler J, Dice J, Hagan L. Plasma resistin levels in asthmatics as a marker of disease state. *J Asthma*. 2007 Sep;44(7):509-13.
26. Matsuda K, Nishi Y, Okamatsu Y, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy?. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Mar;117(3):705-6.
27. Fu T, Wang L, Zeng Q, Zhang Y, Sheng B, Han L. Ghrelin Ameliorates Asthma by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress. *Am J Med Sci*, 2017 Dec;354(6):617-625.
28. Tsaroucha A, Daniil Z, Malli F, Georgoulas P, Minas M, Kostikas K, Bargiota A, Zintzaras E, Gourgoulanis KI. Leptin, adiponectin, and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods. *J asthma*, 2013 Mar;50(2):188-97.
29. Croteau-Chonka DC, Chen Z, Barnes KC, Barraza-Villarreal A, Celedón JC, Gauderman WJ, Gilliland FD, Krishnan JA, Liu AH, London SJ, Martinez FD, Millstein J, Naureckas ET, Nicolae DL, White SR, Ober C, Weiss ST, Raby BA. Gene Coexpression Networks in Whole Blood Implicate Multiple Interrelated Molecular Pathways in Obesity in People with Asthma. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Dec;26(12):1938-1948.
30. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax*. 2001 Jan;56(1):4-8.
31. Barranco P, García-Río F, Olivares J, López-Carrasco V, Alvarez-Sala R, Quirce S. Asthma diagnosis is not associated with obesity in a population of adults from Madrid. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011;21(7):540-5.
32. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Genis M, Friger M, Peled R, Sharff S. The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis?. *J Asthma* 2004 Jun;41(4):403-10.
33. Tantisiria KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL; Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax*. 2003 Dec;58(12):1036-41
34. Sutherland ER. Obesity and asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008 Aug;28(3):589-602.
35. McLachlan CR, Poulton R, Car G, Cowan J, Filsell S, Greene JM, Taylor DR, Welch D, Williamson A, Sears MR, Hancox Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Mar;119(3):634-9.
36. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7):661-6
37. <https://www.gemasma.com/>
38. <https://ginasthma.org>