

## ¿EXISTE UNA RELACIÓN CAUSAL ENTRE ASMA Y OBESIDAD?

Dr. Pablo Matías Pascale\*

Durante las últimas décadas hemos presenciado un aumento sostenido de la prevalencia del asma y la obesidad en muchos países. Por ejemplo, en Estados Unidos de Norteamérica entre 1980 y 1996 la prevalencia del asma se incrementó un 73,9 % (1) y la obesidad de un 15,8% a un 33,2% en mujeres y de 13,4% a 27,6% en hombres, durante el período comprendido entre 1960-2000 (2). El aumento paralelo de estas dos entidades permite suponer la posibilidad de una interrelación entre ambas patologías.

En los últimos 20 años varios estudios epidemiológicos establecieron la existencia de una conexión entre la obesidad y la incidencia-prevalencia del asma. Pareciera que tener un índice de masa corporal (IMC) elevado precede y predice el desarrollo del asma o hiperreactividad bronquial. No ha sido observado el fenómeno inverso (asma como predictor de obesidad), ni la asociación de obesidad y otras entidades alérgicas (3). Además existen estudios que demuestran que a mayor obesidad, es mayor el efecto sobre el asma (efecto de dosis-respuesta).

La obesidad incide negativamente sobre la mecánica respiratoria, aumentando el

esfuerzo espiratorio, la compresión mecánica, y la restricción torácica (4).

El nuevo desafío planteado en la actualidad es esclarecer la asociación inflamatoria directa entre ambas patologías.

La síntesis adiposa de citoquinas proinflamatorias en pacientes obesos explica que un proceso inflamatorio sea más intenso en estos que en pacientes delgados y que el mismo disminuya con la pérdida de peso (5), ya sea por dieta o por cirugía de by pass gástrico, mejorando en los asmáticos su cuadro clínico. En base a estas afirmaciones debemos plantearnos una pregunta: ¿podemos establecer una relación causal a partir de datos obtenidos de inflamaciones crónicas en otros órganos? El asma como proceso inflamatorio crónico, presenta particularidades relacionadas con la orientación de una respuesta inmunológica específica (citoquinas Th2, infiltración eosinofílica, etc.). En la actualidad, existen datos que permiten establecer una conexión directa entre ambas entidades, a través del mejor conocimiento del carácter proinflamatorio de algunas adipocinas y las particularidades de la inflamación bronquial asmática.

\* Unidad de Neumonología, hospital HIGA "Pedro Fiorito" Avellaneda. Buenos Aires.

## OBESIDAD: INFLUENCIA SOBRE LA MECANICA RESPIRATORIA

La obesidad genera trastornos de la mecánica respiratoria no relacionados con la inflamación del árbol bronquial.

En el obeso se observa una disminución del volumen corriente y de la capacidad residual funcional, provocado por la restricción torácica y la compresión mecánica. Estos cambios tienen como consecuencia una reducción en el estiramiento del músculo liso (hipótesis de latching). El músculo liso tiene intrínsecamente, en condiciones fisiológicas, un ciclo de excitación y otro de contracción. Estos ciclos son más cortos en los obesos, lo que asociado a una capacidad funcional disminuida, da como resultado una conversión de ciclos rápidos de actina-miosina hacia ciclos más lentos (6). Estos fenómenos provocan hiperreactividad y obstrucción persistente de la vía aérea.

Otro efecto provocado por la obesidad es el aumento del reflujo gastroesofágico, que se observa tanto en obesos como en asmáticos y principalmente en los adultos. El mecanismo fisiopatogénico de este proceso, se asocia a la relajación del esfínter gastroesofágico, permitiendo el reflujo del contenido ácido gástrico hacia la tráquea y las vías aéreas generando broncoconstricción por dos mecanismos (7):

1. microaspiración: efecto directo sobre la mucosa traqueobronquial
2. reflejo vagal: pasaje de contenido líquido a la vía aérea

### EL TEJIDO ADIPOSO

En la actualidad el estudio exhaustivo del funcionamiento del tejido adiposo, ha permitido descubrir un complejo engranaje compuesto por las células adiposas, a las cuales ya no se les atribuye solamente un rol relacionado con la reserva energética, sino que son las encargadas de la secreción de múlti-

ples citoquinas, conocidas como adipocinas. Estas citoquinas presentan características pleiotrópicas, entre las cuales se destaca el rol que cumplen en el proceso inflamatorio tisular. La mayoría de ellas están aumentadas en la obesidad. Una excepción es la adiponectina, a la que se le atribuyen funciones antiinflamatorias, encontrándose sus niveles disminuidos en los obesos.

Diferentes estudios demuestran la asociación entre obesidad y diversos marcadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), la interleuquina-1 (IL-1), la interleuquina-6 (IL-6), la Proteína C Reactiva (PCR), entre otros. El TNF $\alpha$  también se encuentra aumentado en el asma y está ligado a la producción de interleuquinas 4 y 5 (estirpe Th2) por el epitelio bronquial, por lo cual participaría en una vía inflamatoria común entre la obesidad y asma.

La **leptina** es una hormona producida principalmente por el tejido adiposo, encargada de regular el metabolismo basal a nivel periférico, aumentando el gasto energético. A nivel central inhibiría en parte tanto las acciones del neuropeptido Y, como de las orexinas A y B a nivel hipotalámico (8). Su concentración se encuentra aumentada en personas obesas (9). La leptina cumple un rol crucial estimulando la liberación de citoquinas proinflamatorias por el adipocito (IL-6, TNF $\alpha$ ). También actúa en la activación del sistema nervioso simpático, específicamente en la vía de activación del metabolismo de la grasa parda. Si bien su estimulación es dirigida a esta vía metabólica, el sistema simpático tiene un papel relevante en el control del tono y el calibre de la vía aérea.

La **resistina**, es una nueva adipocina, la cual probablemente se encuentre relacionada con el mecanismo de resistencia a la insulina. Se ha probado su acción proinflamatoria en la activación de la vía NF-KB (10, 11) (nuclear factor kappa beta), estimulando a los macrófagos del tejido adiposo, lo que provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias como el TNF $\alpha$  y la IL-12, entre otras.

La **adiponectina**, es una citoquina con funciones principalmente antiinflamatorias, por lo cual presenta una asociación antagónica con la leptina, además de un mecanismo de retroalimentación negativo con citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-6), vía activada por la propia leptina. Entre las funciones antiinflamatorias, induce la producción de citoquinas como la IL-10, suprime la actividad citotóxica de las células NK inducida por la IL-2 e inhibe la activación de los TLR (toll like receptors) que utilizan la vía NF-KB. La adiponectina es producida exclusivamente por el adipocito (12) y sus niveles se encuentran disminuidos en la obesidad.

Estudios recientes demuestran que la administración de adiponectina en ratones previene la sensibilización con ovoalbúmina y disminuye la inflamación de la vía aérea.

La **eotaxina** es una quimiocina CC (quimio-attractante celular), la cual cumple un rol fundamental en la atracción de eosinófilos desde el torrente circulatorio hacia los tejidos periféricos, también participa en la activación de los mismos y en la orientación hacia una respuesta Th2 (13). Esta quimiocina se encuentra aumentada en asmáticos y especialmente en los corticodependientes graves (14).

Vasudevan y cols. (13) comprobaron la síntesis de eotaxina y la expresión de su ARNm en grasa de ratones. Además identificaron que sus niveles se triplicaban cuando el animal era obeso. Los estudios en humanos encontraron concentraciones sanguíneas de eotaxina aumentados, los cuales disminuían al bajar de peso.

### **Acción de las adipocinas sobre el sistema inmune**

#### **Leptina (proinflamatoria)**

- Aumenta la activación y proliferación de linf. T
- Promueve la respuesta Th1

- Activa la citotoxicidad NK
- Activa a los macrófagos con liberación de TNF  $\Rightarrow$  IL-6 etc.)
- Activa el quimiotactismo y fagocitosis de neutrófilos

#### **Adiponectina (antiinflamatoria)**

- Disminuye la activación y proliferación de linf. T
- Inhibe la liberación de citocinas vía NFkB (TNF $\Rightarrow$ , IL-6 etc.)
- Aumenta la IL-10
- Inhibe la fagocitosis de los neutrófilos (?)

#### **Resistina (proinflamatoria)**

- Activa la liberación de citocinas vía NFkB (TNF $\Rightarrow$ , IL-6; etc.)
- Activa moléculas de adhesión

### **INFLUENCIA HORMONAL**

La asociación obesidad-asma resulta más frecuente en mujeres que en hombres. (15,16). Esta diferencia de género parecería estar relacionada con una influencia hormonal, asociada a un aumento de las concentraciones de estrógenos.

La enzima aromatasa, encargada de convertir andrógenos en estrógenos, se halla entre otros en el tejido adiposo. En general, en la obesidad los niveles de estrógenos se encuentran aumentados, por una mayor conversión periférica a cargo de esta enzima. Castro-Rodríguez et al (16) informaron que la mayor prevalencia de asma fue más marcada entre las niñas obesas que tuvieron menarca 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 estimula la sensibilización periférica de las hormonas relacionadas con la pubertad en la mujer. La síntesis incrementada de hormonas femeninas (o

su sensibilidad) alteraría el desarrollo pulmonar y la regulación del tono de la vía aérea en las púberes. Varraso. et. al. en Francia,(17) confirmaron idénticos hallazgos en mujeres adultas con menarca precoz.

Otros investigadores también alertaron sobre el uso de estrógenos exógenos, los que representarían un factor de riesgo para una mayor incidencia del asma. (18)

En la práctica clínica habitual también puede inferirse esta relación, donde no es infrecuente encontrar casos de mujeres con asma grave refractaria al tratamiento, asociada a obesidad mórbida. Curiosamente el sexo femenino está también asociado a mayor gravedad en la obstrucción del flujo aéreo, obstrucción fija y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

#### **ASMA-OBESIDAD: ACTIVACION DE GENES COMUNES**

Nuevos estudios han permitido el hallazgo de un gen que vincula asma, obesidad y diabetes. En estudios experimentales se ha descubierto un ácido graso que se encuentra unido a una proteína denominada AP2 (proteína citosólica transportadora de ácidos grasos libres), la que es conocida por su papel en la obesidad y la diabetes. Se demostró que la AP2 también se encuentra con niveles elevados en el pulmón, donde es crucial para controlar la inflamación en el proceso asmático. Al ser suprimido el gen de la AP2 en animales, estos mostraron estar protegidos contra los ataques de asma. (19)

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 pudiesen también estarlo con otra. Así, se han identificado regiones específicas del genoma humano que están relacionadas tanto con el asma como con la obesidad (20):

GEN	UBICACION CROMOSOMICA	ACCION
ADRB2	CROMOSOMA 5q	Codifica para el receptor $\beta$ 2 adrenérgico importante acción en el control del tono de la vía aérea y metabolismo basal
NR3C1	CROMOSOMA 5q	Codifica para el receptor de glucocorticoides
TNF	CROMOSOMA 6	Influencia en la respuesta inmune e inflamatoria
IFN-gama LTA4H, NOS1	CROMOSOMA 12q	Respuesta inflamatoria
STAT6, IGF1, CD361	CROMOSOMA 12q	Respuesta inflamatoria

## CONCLUSIONES

El conocimiento del tejido adiposo ha permitido descubrir una intrincada red de citoquinas, otorgándole significativa importancia desde el punto de vista inflamatorio, no sólo en relación con el asma, sino también con otras patologías asociadas a la obesidad, como por ejemplo, la diabetes. El estudio exhaustivo de las adipoquinas realizado hasta la actualidad, permite establecer algunos vínculos directos entre obesidad y asma.

El desafío que se presenta es el de comprobar la existencia de características fisiopatogénicas comunes, que no sólo permitan establecer una relación causal entre ambas entidades y otras comorbilidades asociadas, sino que además facilite ampliar el camino de la investigación hacia nuevas alternativas terapéuticas.

## Bibliografía

- 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.
- Schaub B, Von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005;5:185-93.
- Shore SA, Schwartzmann IN, Mellena MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 103-9.
- Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahrei M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma randomised controlled group. BMJ 2000; 320: 827-32.
- 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.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin Chem 2004; 50: 1511-25.
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998;395:763-70.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 911-9.
- Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? J Physiol Pharmacol 2006; 57: 505-28.
- Argente J, Martos-Moreno GA, Hernández M. El tejido adiposo como glándula endocrina. Bol Pediatr 2006; 46: 269-74.
- Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, Jones PH, Smith EO, Sweeney JF, Corry DB, Ballantyne CM. Eotaxin and obesity. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 256-61.
- Tateno H, Nakamura H, Minematsu N, Nakajima T, Takahashi S, Nakamura M, et al. Plasma eotaxin level and severity of asthma treated with corticosteroids. Resp Med 2004; 98: 782-90.
- 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-Rodriguez 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.
- 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.
- Bennett O.V. Shum, Charles R. Mackay, Cem Z. Gorgun, Melinda J. Frost, Rakesh K. Kumar, Gökhan S. Hotamisligil, Michael S. Rolph. The adipocyte fatty acid-binding protein aP2 is required in allergic airway inflammation. J. Clin. Invest., doi: 10.1172/JCI24767
- Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. Thorax. 2001;56 (Suppl 2):S64-73.