



Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Universidade do Porto Centro Hospitalar do Porto

Tese de Mestrado Integrado em Medicina

Asma e Obesidade Infantil:

Revisão da Literatura

Tese do Mestrado Integrado de Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto, realizado sob orientação da
Doutora Fernanda Manuela Costa,
Chefe de Serviço de Pediatria Médica do Centro Hospitalar do Porto,
Professora Associada Convidada do ICBAS

Ana Sofia Rodrigues Nina

Porto, Junho de 2009

Artigo de Revisão

Asma-Obesidade Infantil: Revisão da literatura

Nina, Sofia; Costa, Fernanda Manuela Dr.^a

ABSTRACT

Nas últimas duas décadas verificou-se um incremento quer na incidência da obesidade infantil quer na de asma. Estes aumentos com proporções epidémicas ocorreram de forma paralela, motivando curiosidade quanto à relação entre as duas patologias e múltiplos estudos.

Este artigo tem como objectivo a síntese do actual conhecimento científico sobre a provável relação entre asma e obesidade/excesso de peso (EP) na população infantil. Abordam-se os possíveis mecanismos envolvidos, tipo e severidade da asma, impacto do género, idade e factores socio-económicos nessa relação, bem como o potencial benefício da dieta mediterrânica, actividade física e perda ponderal.

De modo a alcançar a meta proposta, foi efectuada uma análise da literatura existente sobre o tema, com auxílio da *PubMed*, considerando-se artigos publicados desde 2001.

No âmbito desta revisão, pode concluir-se a complexidade dos contornos da relação asma-obesidade e a insuficiência dos dados actuais para a dissipação de múltiplas dúvidas sobre esta problemática. Novos estudos, mais homogéneos e metodologicamente mais rigorosos, são necessários para um grau de saber mais elevado, que permita adequar práticas de prevenção a estes dois problemas de saúde pública de grande impacto na saúde infantil.

Conteúdo

Considerações Gerais.....	03
Tipos de Asma e Obesidade.....	04
Severidade da Asma e Obesidade.....	04
Patofisiologia da Relação Asma-Obesidade: Factores Mecânicos, Inflamatórios, Comorbilidades e Hiper-Reactividade Aérea.....	04
Género, Idade e Factores Sócio-Económicos.....	06
Dieta Mediterrânica, Perda Ponderal e Actividade Física: Seus Potenciais.....	07
Conclusão.....	08

Palavras Chave

asthma, obesity, pediatrics, children

Abreviaturas

EP – Excesso de Peso
IMC – Índice de Massa Corporal
PANACEA – <i>Physical Activity, Nutrition and Allergies in Children Examined in Athens</i>
SU – Serviço de Urgência
GINA – <i>Global Initiative for Asthma</i>
FEV1 – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
CVF – Capacidade Vital Forçada
HRA – Hiper-Reactividade Aérea
RGE – Refluxo Gastroesofágico
Th1 – Células T <i>Helper</i> tipo 1
Th2 – Células T <i>Helper</i> tipo 2
M2 – Receptores Muscarínicos tipo 2
LEP – Gene da Leptina
LEPR – Gene do Receptor da Leptina
GHRL – Gene da Grelina
LODO – <i>Effectiveness of Low Dose Theophylline as Add-on Treatment in Asthma</i>
AF – Actividade Física
DM – Dieta Mediterrânica

Nas últimas duas décadas verificou-se um incremento paralelo nas incidências de obesidade e asma infantil, com proporções epidémicas.

Da análise da bibliografia consultada sobre a relação entre estas duas patologias, verifica-se que não é isenta de incongruências e incertezas, desde o desenho dos estudos disponíveis, à definição de conceitos, à real existência de relação e influência do género, idade e factores socio-económicos. Analisa-se em seguida a informação disponível, procurando esclarecer todos estes tópicos.

Considerações Gerais

Vários estudos, incluindo uma meta-análise, encontraram relação entre o percentil do índice de massa corporal (IMC) e asma.¹⁻⁶

O EP duplica o risco de asma na idade escolar, e 6,6% da asma infantil atribui-se à obesidade.^{7,8} Numa *cohort*, após 10 anos, o EP duplicou e a obesidade triplicou e, paralelamente, duplicou a frequência de asma, sibilância e uso de medicação.⁹ O estudo *Physical Activity, Nutrition and Allergies in Children Examined in Athens* (PANACEA) refere que o aumento de 1Kg está associado a um aumento de 13% na asma.¹⁰ O facto de a obesidade preceder a asma é a favor da causalidade.⁸

Ultimamente aumentou a controvérsia sobre esta relação porque se tem verificado um abrandamento no crescimento da prevalência de asma, mas não da obesidade - serão as tendências realmente paralelas?^{11,12}

Um estudo realizado entre 1982 e 1994 mostrou que a obesidade não explicava o aumento da asma. Seriam as alterações do estilo de vida que estariam na base do aumento das duas patologias¹³, ou que favoreceriam a clínica *asma-like*.¹⁴ Dois estudos longitudinais, comparando o IMC de asmáticos com não asmáticos, não encontraram prevalência aumentada de obesidade/EP nos asmáticos e o IMC era independente do sexo, atopia, comorbilidades de foro alérgico ou medicação para asma.^{15,16}

Alguns estudos são controversos por não utilizarem critérios objectivos de diagnóstico^{4, 17} e porque o IMC na infância tem menor fiabilidade do que a prega cutânea no diagnóstico de obesidade. Na puberdade, pelas alterações corporais, o perímetro abdominal pode não prever correctamente a gordura visceral.^{12, 18} Por outro lado, mesmo recorrendo à utilização de critérios de diagnóstico estritos, já se concluiu que os doentes com sintomatologia *asma-like* tinham até menos EP do que o grupo com asma.³

Também o *cut-off* do IMC utilizado pode induzir a erro, se a relação só existir a partir de certo valor^{8,19,20}, porém, outros autores não encontraram diferenças nos resultados utilizando IMC como variável contínua ou categórica.¹⁸

Tipo de Asma e Obesidade

Na heterogeneidade da asma distinguem-se vários fenótipos: sibilância transitória, asma não atópica e asma atópica. É proposto um quarto fenótipo, de sibilância relacionada com o EP/obesidade, sobretudo no sexo feminino, com menarca precoce, em que a obesidade afecta a produção de hormonas femininas ou a sua sensibilização.²¹

A relação obesidade-atopia não é pacífica. A inflamação verificada não é, necessariamente, induzida pela sensibilização alérgica.^{7, 15} Um estudo nega relação entre obesidade e dermatite alérgica e menor prevalência de conjuntivite e rinite alérgicas nas crianças obesas, e outro acrescenta proposta de mecanismos não atópicos.^{4,13}

Alguns autores revelaram que as crianças obesas são mais sintomáticas e recorrem mais aos cuidados de saúde, mas não apresentam mais alterações na função pulmonar por espirometria do que as crianças não obesas^{6, 17}, o que não é comprovado noutro estudo.¹⁸

Severidade da Asma e Obesidade

Múltiplas fontes referem que a obesidade não interfere na severidade da doença.^{22- 26} Através da análise de absentismo escolar, recurso ao SU (Serviço de Urgência), necessidade de corticoterapia/hospitalizações e contagem de eosinófilos ou IgE, é negada a relação entre IMC e o controle da asma.²⁶ Doentes com maior IMC que recorriam ao SU, apesar

de mais sintomáticos e de requerer mais medicação, apresentavam funções respiratórias melhores.¹⁴

Já outros trabalhos reportam uma associação entre severidade da asma e obesidade.^{17-19,22} 75% dos doentes asmáticos que recorrem ao SU por asma têm EP/obesidade: EP é frequente na asma severa.²² Crianças obesas apresentam mais broncoconstrição e inflamação sistémica.⁴ A associação das duas patologias (asma e obesidade) daria origem a um curso mais severo nos obesos com asma, considerando o *score* de morbilidade na asma de *Rosier* e da *Global Initiative for Asthma* (GINA).³

Alguns estudos alertam para o papel das comorbilidades e/ou efeitos mecânicos da obesidade na gravidade da asma, além do contributo da libertação das citocinas e manutenção do estado inflamatório¹⁴. As crianças obesas terão, pelo menos, uma percepção mais severa da asma.⁷

Patofisiologia da Relação Asma-Obesidade: Factores Mecânicos, Inflamatórios, Comorbilidades, Hiper-Reactividade Aérea (HRA)

Factores Mecânicos

A obesidade acarreta um impacto negativo na fisiologia pulmonar, sem alterações na relação entre volume expiratório forçado no 1º segundo e capacidade vital forçada (FEV1/CVF), sugerindo perturbação restritiva, sem a inflamação e a HRA típicas da asma mas com sintomas *asma-like*. A *compliance* está diminuída pela

compressão da parede torácica e infiltração de gordura. Os volumes respiratórios reduzidos condicionam uma diminuição do diâmetro da via aérea periférica, obstrução, HRA e maior consumo de oxigénio.^{7, 14}

Comorbilidades

A presença de comorbilidades como o refluxo gastroesofágico (RGE) e a apneia do sono podem ser responsáveis pela sintomatologia *asma-like*, facto a ter em conta no diagnóstico diferencial.^{17, 22}

Factores Inflamatórios

A obesidade leva a uma elevação de citocinas inflamatórias, adipoquinas, proteínas de fase aguda⁷, neutrófilos e plaquetas, promovendo um estado inflamatório sistémico, incluindo da via aérea, conduzindo a HRA e asma.⁴

No entanto, estes achados não são consensuais, havendo estudos que não os comprovam, como um realizado com óxido nítrico exalado, que é um marcador inflamatório, que não revelou aumento nos obesos.⁷

A leptina é pró-inflamatória e está elevada na obesidade, aumentando as células Thelper tipo 1 (Th1) e gerando um desequilíbrio em relação às Thelper tipo 2 (Th2). Sendo a asma atópica associada às células Th2, acredita-se que o efeito da obesidade não está relacionado com atopia.^{13, 17, 27}

Outros autores não registaram diferenças nos níveis séricos das adipoquinas nos diferentes grupos: asmáticos atópicos, não atópicos e controles, o que contraria a relação directa entre IMC e função pulmonar, HRA, asma ou atopia.²⁸ O ratio

leptina/adiponectina foi relacionado com o IMC unicamente nos doentes asmáticos, rigorosamente seleccionados pelos critérios de diagnóstico GINA.²⁹

Outros apenas relacionam os níveis de leptina e adiponectina, e o *ratio* entre as duas, com a obesidade e o género, e não com a asma. A leptina geralmente é baixa antes da puberdade, aumentando em ambos géneros nessa etapa, mantendo-se o aumento nas raparigas e decrescendo nos rapazes (mulheres têm maior proporção de massa gorda). A leptina isolada não se relaciona directamente com a asma, pelo que se admite que o efeito do IMC na asma não deve ser exclusivamente através da acção da leptina.²⁹

Um mecanismo pró-inflamatório envolve a insulino-resistência. A insulina age como anti-inflamatório a nível celular e molecular. A frequência de asma aumenta significativamente com a insulino-resistência, que é superior na população hispânica e na de raça negra, consistente com as tendências de maior frequência de asma nestas populações. Mecanismo de acção alternativo é a interferência no sistema nervoso autónomo. A insulina diminui os receptores muscarínicos tipo 2 (M2) levando a um estado de HRA e broncoconstrição.³⁰

Factores Genéticos

A investigação do papel dos polimorfismos do gene da leptina (LEP), do receptor da leptina (LEPR) e também no gene da grelina (GHRL) no aparecimento e severidade da asma revelou diferença significativa entre pacientes asmáticos e controles quanto aos polimorfismos do LEP, mas não em

relação aos do LEPR ou GHRL, excepto no subgrupo de asma severa, em que não se registaram diferenças significativas também para o gene GHRL.³¹

No campo da genética, vários outros genes foram considerados, quer os genes que codificam as citoquinas, quer os que se encontram agrupados em regiões cromossómicas conectadas à asma. Esta proximidade pode indicar a tendência para a herança simultânea de ambos os traços.²³

Hiper-Reactividade Aérea (HRA)

Muitos defendem que a obesidade não conduz a HRA ou inflamação aumentada na via aérea, mas que promove alterações no seu crescimento e maturação, através de uma respiração mais superficial e rápida.^{4,7,17}

Num teste de provocação de reactividade aérea por nebulização com solução salina hipertónica, ocorreu uma maior sibilância nos obesos, mas não foi comprovada associação entre HRA e IMC.¹⁶ Numa outra investigação, apesar de o IMC ser mais elevado entre o grupo de asmáticos, a resposta à provocação com metacolina entre asmáticos e não asmáticos não era significativamente distinta.²⁵

Outros estudos com metacolina assinalam uma diminuição acentuada de FEV1 nos obesos durante o teste, o que indicia que a obesidade pode cursar com HRA, numa população não asmática, sem se verificar relação digna de nota entre os grupos de asmáticos e não asmáticos.^{7, 17} Num outro estudo apenas se verificou relação de IMC com HRA nos obesos não asmáticos.²² O broncoespasmo induzido pelo exercício

também é mais frequente em crianças obesas.²

A HRA pode, igualmente, ser avaliada pela resposta a broncodilatadores. A resposta a estes fármacos em obesos foi maior do que nos indivíduos do sexo masculino de peso normal. Não foi encontrada diferença no grupo do sexo feminino.³² Outros estudos não encontraram maior resposta nos obesos.^{6, 25}

Género, Idade e Factores Sócio-Económicos

Género e Idade

Com relação ao género, a associação parece mais forte no sexo feminino.^{7, 10, 14} No estudo *Effectiveness of Low Dose Theophylline as Add-on Treatment in Asthma* (LODO) os doentes obesos eram mais velhos, predominantemente do sexo feminino e de minoria étnica (hispanicos e de raça negra).¹⁷

No sexo feminino parece existir um ponto de viragem na puberdade, a favor da teoria hormonal. O aumento de estrogénios eleva as interleucinas IL3 e IL4, a leptina e a inflamação eosinofílica. A asma modifica-se nos primeiros anos reprodutivos, na gravidez e menopausa, ou até durante o ciclo menstrual.^{22,33}

Será somente uma diferença na percepção? As mulheres reportam mais sintomas e menor qualidade de vida, mesmo com melhores funções pulmonares. Mas têm mais HRA e menor diâmetro das vias, além de que a força muscular respiratória é menor e maior a dispneia.³³

Alguns estudos apenas encontraram relação no sexo feminino (asma mais severa, maior utilização de cuidados intensivos e medicação) e a partir dos 11 anos as alterações espirométricas e sintomas são mais acentuados, porém sem mais atopia.^{18, 33, 34}

Os diferentes resultados obtidos relacionam-se com a idade das populações estudadas. Após a puberdade o risco feminino aumenta. Maior incidência e severidade de asma tem sido associada com a pré-adolescência em rapazes, e o sexo feminino adquire maior risco durante ou após esta fase.^{1,7,8,21,24,33} Na tentativa de compreensão do papel da puberdade na associação asma-obesidade, um estudo encontrou relação entre sibilância-IMC em indivíduos do sexo feminino, com menarca precoce (≤ 11 anos).³⁵ No entanto, estudos em adolescentes não denotaram diferenças significativas entre os sexos.^{9,20}

O estudo PANACEA¹ estuda a relação asma-sedentarismo e apenas encontra significado no sexo masculino. Outros falam em mais sibilância, mais visitas ao SU, hospitalizações e absentismo escolar exclusivamente no sexo masculino.^{1,3,6,16,24,32,36}

Uma meta-análise provou que as diferenças verificadas entre os dois géneros eram abolidas quando os estudos eram analisados em simultâneo.¹⁴

Factores Sócio-Económicos

A exposição a alérgenos predomina nas classes mais baixas, sendo o sexo masculino mais susceptível. Os estudos efectuados revelam maior risco de asma somente no sexo masculino nos

níveis sócio-económicos mais desfavorecidos. O sub-diagnóstico de asma no sexo feminino (por razão desconhecida) ou a sobre-representação do sexo feminino nos estudos conduzidos em meios desfavorecidos poderiam estar na base da diferença.⁸

Vários autores não encontram relação entre asma e etnia^{3,20,26}, e outros demonstraram que as crianças hispânicas e afro-americanas tinham uma relação mais forte, e mais morbilidade.^{5,20,24} O risco dos jovens negros aumentava 3% por cada elevação de categoria de IMC (hispânicos - 4%, caucasianos - 5% e 6% para asiáticos, jovens das ilhas do Pacífico e nativos americanos).⁶

Dieta Mediterrânica, Perda Ponderal e Actividade física: Seus Potenciais

Perda Ponderal

Se o EP é um factor de risco para a asma, a diminuição ponderal deveria diminuir a sua prevalência, ou melhorar os sintomas por redução do RGE, diminuição das citocinas e melhoria da mecânica da parede torácica.³⁷

A redução ponderal nos asmáticos obesos parece melhorar clinicamente a asma, sem alterações na HRA.^{22,36} Um estudo comparou dois grupos, um deles submetido a dieta, tendo este melhorado a função pulmonar, com menos medicação de urgência, dispneia e impacto na vida diária. O uso de medicação também diminui no pós-operatório de doentes submetidos a *bypass* gástrico. É consensual que, quer

médicas quer cirúrgicas, as estratégias de perda ponderal têm melhorado os parâmetros da asma.²³

Actividade Física *versus* Sedentarismo

A actividade física (AF) pode induzir broncoespasmo, mas melhora a função pulmonar e reduz a insulino-resistência. Um estudo demonstrou menor HRA nos indivíduos que realizavam actividade física.³⁸ Embora os doentes obesos sejam mais inactivos, o que se poderia dever à sintomatologia respiratória, não se verificou maior sedentarismo nas crianças com asma, relativamente às saudáveis.³⁹

Uma outra análise mostrou associação entre sintomas respiratórios, IMC e sedentarismo no sexo feminino, porque os rapazes tendem a ser mais activos. Um grande estudo longitudinal anunciou relação entre sedentarismo aos 3,5 anos e presença de asma aos 11,5.³⁹

Persistem dúvidas sobre o modo de avaliar a AF e os mecanismos subjacentes a esta relação: AF traduz melhor saúde em geral? Interfere com a fisiologia pulmonar? Ou diminui o estado inflamatório?³⁸

Dieta Mediterrânica (DM)

A ligação entre dieta, obesidade e asma é complexa.³⁷ O desenvolvimento da via aérea na infância parece ser vulnerável ao stress oxidativo.⁴⁰ Na dieta ocidental, estes são em menor quantidade, e o excesso calórico fomenta a obesidade.¹⁰ Excluindo-se os alimentos ricos em antioxidantes, demonstra-se o agravamento da sintomatologia, com maior influxo de neutrófilos na via aérea. Os antioxidantes também protegem da

resposta imune dos asmáticos às exposições infecciosas.¹⁰

A DM predomina nos países do sul da Europa, e os ácidos gordos *trans* tendem a aumentar com a progressão para o norte da Europa, contrariamente ao que se passa com a asma. Estudos demonstram o poder protector desta dieta, sobretudo das formas severas de asma e no sexo feminino. O nível de adesão à DM estava relacionado de forma inversa com reactividade aérea. Foi admitido que a alimentação *fast-food* se associava a maior prevalência de asma grave, mas outros autores não encontraram esta relação.^{2,34, 40} O estudo PANACEA confirmou o efeito negativo do consumo de *snacks* ricos em dióxido de enxofre, factor pró-asma identificado.¹

Os maiores níveis de obesidade infantil na Europa, curiosamente, registam-se nos países mediterrânicos, onde as taxas de asma são menores.^{1,4}

Conclusão

Ao longo deste artigo foi possível apurar a existência de várias incongruências na literatura. Os investigadores continuam a divergir acerca da existência ou não de relação causal entre obesidade e asma e dos mecanismos subjacentes a tal relação.¹⁶

É pouco provável que a obesidade, por si só, conduza a asma, mas a relação também não é completamente explicada pela maior percepção de sintomas pelos obesos ou por efeitos mecânicos. A atopia como mecanismo não parece ser plausível.¹²

Parece haver, efectivamente, alguma conexão entre asma/HRA e EP/obesidade. Os contornos dessa correspondência já são mais obscuros, permanecendo muitas dúvidas que requerem investigação futura, com recurso a metodologias que permitam retirar um nexo de causalidade, com uniformidade de critérios e instrumentos de avaliação rigorosos.

Sendo hoje em dia a obesidade uma pandemia, com repercussões na saúde pública relevantes, as conclusões até agora tiradas dos estudos permitem apontar para um benefício das iniciativas de combate à obesidade, tentando dessa forma diminuir a sua prevalência e as patologias associadas, como a asma, a diabetes e as doenças cardiovasculares.

Defende-se a perda ponderal como medida adjuvante no tratamento da asma, assim como a promoção da informação e de medidas preventivas aos cuidadores, pais e escolas, sobre este tema complexo: obesidade-asma.

4,20

Agradecimentos

Deixo um muito obrigado à Dr.ª Fernanda Manuela, por toda a disponibilidade e paciência ao longo deste percurso.

Referências

1. Priftis K, *et al.* Factors associated with asthma symptoms in schoolchildren from Greece: The physical activity, nutrition and allergies

in children examined in Athens (PANACEA) study. *Journal of Asthma*. 2007; 44:521-527.

2. Hong S, *et al.* High body mass index and dietary pattern are associated with childhood asthma. *Pediatric Pneumology*. 2006; 41:1118-1124.
3. Abramson N, *et al.* Frequency and correlates of overweight status in adolescent asthma. *Journal of Asthma*. 2008; 45:135-139.
4. Lang J, *et al.* Body mass index-percentile and diagnostic accuracy of childhood asthma. *Journal of Asthma*. 2009; 46:291-299.
5. Kwon H, *et al.* Childhood asthma and extreme values of body mass index: The Harlem Children's Zone Asthma Initiative. *Journal of Urban Health*. 2006; 83(3):421-433.
6. Bibi, H. *et al* – The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis? *Journal of Asthma*. 2004; 41:403-411
7. Story R. Asthma and obesity in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19: 680-684.
8. Sithole F, *et al.* Body mass index and childhood asthma: a linear association? *Journal of Asthma*. 2008; 45:473-477.
9. Wickens K, *et al.* Obesity and asthma in 11-12 year old New Zealand children in 1989 and 2000. *Thorax*. 2005;60:7-12.
10. Wood L, Gibson P. Dietary factors lead to innate immune activation in asthma. *Pharmacology and Therapeutics*. 2009; 123(1):37-53

11. Chinn S. Obesity and asthma: for and against a causal relation. *Journal of Asthma*. 2003; 40:1-16.
12. Chinn S. Current trends in asthma and obesity. *Thorax*. 2005; 60:3-4.
13. Kusunoki T, et al. Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008; 19:527-534.
14. Sin D, Sutherland E. Obesity and the lung: 4 – Obesity and asthma. *Thorax*. 2008; 63: 1018-1023.
15. Vignolo M, et al. Relationship between body mass index and asthma characteristics in a group of Italian children and adolescents. *Journal of Asthma*. 2005;42:185-189.
16. Eneli I, et al. Airway responsiveness and body mass index: The Child Health and Environment Cohort Study. Hesse, Germany. *Pediatric Pneumology*. 2006; 41:530-537.
17. Dixon A, et al. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. *Journal of Asthma*. 2006; 43: 553-558.
18. Spathopoulos D, et al. The effect of obesity on pulmonary lung function of school aged children in Greece. *Pediatric Pneumology*. 2009; 44:473-480.
19. Akerman M, et al. Relationship between asthma severity and obesity. *Journal of Asthma*. 2004; 41:521-526.
20. Davis A, et al. An association between asthma and BMI in adolescents: Results from the California Healthy Kids Survey. *Journal of Asthma*. 2007; 44:873-879.
21. Castro-Rodriguez J, Garcia-Marcos L. Wheezing and asthma in childhood: an epidemiology approach. *Allergol et Immunopathol*. 2008; 36(5): 280-290.
22. Sood A, et al. Obesity, asthma and airway responsiveness. *Journal of Asthma*. 2006; 43:447-452.
23. Tantisira K, Weiss S. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax*. 2001; 56:64-74.
24. Joseph C, et al. Gender differences in the association of overweight and asthma morbidity among urban adolescents with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 20:362-369.
25. Mansell A, et al. Effect of body mass index on response to methacholine bronchial provocation in healthy and asthmatic adolescents. *Pediatric Pneumology*. 2006; 41:434-440.
26. Kwong K, et al. Ability to control persistent asthma in obese versus non-obese children enrolled in Asthma-Specific Disease Management Program (Breathmobile). *Journal of Asthma*. 2006;43:661-666.
27. Leung T, et al. Clinical and atopic parameters and airway inflammatory markers in childhood asthma: a factor analysis. *Thorax*. 2005; 60:822-826.
28. Kim K, et al. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Pediatr Allergy and Immunol*. 2008;19:535-540.

29. Jang A, *et al.* Association of serum leptin and adiponectin with obesity in asthmatics. *Journal of Asthma*. 2009; 46:59-63.
30. Al-Shawwa B, *et al.* Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *Journal of Asthma*. 2007;44:469-473.
31. Szczepankiewicz A, *et al.* Are genes associated with energy metabolism important in asthma and BMI? *Journal of Asthma*. 2009;46:53-68.
32. Yoo Y, *et al.* The prevalence of atopy and asthma among university freshmen in Seoul, Korea: association with obesity. *Journal of Asthma*. 2007;44:45-49.
33. McCallister J, Mastronarde J. Sex differences in asthma. *Journal of Asthma*. 2008; 45:853-861.
34. Garcia-Marcos L, *et al.* Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax*. 2007; 62:503-508.
35. Herrera-Trujillo M, *et al.* Current wheezing, puberty, and obesity among Mexican adolescent females and young women. *Journal of Asthma*. 2005; 42:705-709.
36. Chu Y, *et al.* Extreme BMI predicts higher asthma prevalence and is associated with lung function impairment in school-aged children. *Pediatric Pneumology*. 2009; 44:472-749.
37. Eneli I, *et al.* Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008; 63:671-676.
38. Shaaban R, *et al.* Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II. *Thorax*. 2007; 62:403-410.
39. Sheriff A, *et al.* Association of duration of television viewing in early childhood with the subsequent development of asthma. *Thorax*. 2009; 64: 321-325.
40. Chatzi L, *et al.* Protective effect of fruits, vegetables and Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax*. 2007; 62:677-683