

## Original

### Obesidad, dieta y asma infantil

JOSÉ A. CASTRO-RODRÍGUEZ

*Neumólogo Pediatra, Profesor Asistente, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Durante las últimas décadas, las prevalencias de obesidad<sup>(1)</sup> y asma<sup>(2)</sup> a nivel mundial han aumentado. Al comparar la fase III (2002-03) y la fase I (1994-95) del estudio internacional ISAAC, se aprecia que la prevalencia de asma se incrementó en alrededor de 1 error estándar en el 59% (para niños 6-7 años) y en el 77% (para los de 13-14 años) de los centros en todo el mundo<sup>(2)</sup>. LA OMS señala que la obesidad y el asma están entre las enfermedades crónicas prioritarias a nivel de salud pública en el mundo<sup>(3)</sup>. 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 al.<sup>(4)</sup> 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, independiente de la ingesta calórica o la actividad física. Castro-Rodríguez et al.<sup>(5)</sup> en el primer estudio longitudinal en población pediátrica (cohorte de Tucson) demostraron que las niñas, pero no los niños, que se volvían obesas entre los 6 y los 11 años de edad tenían 7 veces más riesgo de desarrollar asma (incidencia) que aquellas que se mantuvieron eutróficas, independiente de la actividad física y la alergia; además éstas niñas obesas presentaron una mayor respuesta broncodilatadora (FEV1) y mayor variabilidad del PEF que las eutróficas; lo cual hace postular que podría haber una anormalidad en la regulación del tono bronquial en las mujeres (*"el cuarto fenotipo de asma infantil"*).

En los últimos años, varios estudios epidemiológicos, tanto en adultos como en niños, han confirmado la existencia de esta conexión entre la obesidad y la incidencia/preva-

lencia del asma, principalmente en el género femenino y generalmente independiente de la dieta o actividad física o condición alérgica. Esta influencia de la obesidad se da principalmente con el asma pero no con otras enfermedades alérgicas<sup>(6)</sup>. También existen reportes y ensayos clínicos que demuestran que la pérdida de peso (ya sea por dieta ó por cirugía de by-pass gástrico) mejoran los síntomas del asma en adultos<sup>(7,8)</sup>.

Este escenario donde la obesidad precede y predice el desarrollo del asma (efecto de temporalidad) y no al revés, donde hay un efecto de dosis-respuesta (a mayor severidad de obesidad mayor riesgo de asma) y donde además hay una correlación entre obesidad y fenotipos intermedios de asma (cuarto fenotipo: obesas con menarquia temprana), hace postular que la relación obesidad-asma podría ser de tipo causal.

Sin embargo, la explicación para ésta relación es compleja y aún no muy precisa. Y al menos 5 posibles mecanismos biológicos se han postulado:

#### EFFECTOS DIRECTOS SOBRE LA MECÁNICA RESPIRATORIA FUNCIONAL

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 stress fisiológico, como al ejercicio, es obstaculizada por volúmenes corrientes pequeños, lo que altera la contracción del músculo liso y empeora la función pulmonar. En los obesos los ciclos excitación/con-

tracción del músculo liso son más cortos, esto asociado a una menor capacidad funcional resulta en una conversión de los ciclos rápidos de actina-miosina hacia ciclos más lentos<sup>(9)</sup>. 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 que la obesidad produciría en la mecánica respiratoria es un aumento de la prevalencia de reflujo gastroesofágico, principalmente en población adulta. La obesidad está asociada a una relajación del esfínter gastroesofágico, lo que causaría 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<sup>(10)</sup>.

## CAMBIOS EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA E INFLAMATORIA

La obesidad es un estado "pro inflamatorio"<sup>(11)</sup>. Existe una asociación entre obesidad y marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas (IL) como la IL-6, IL-1 $\beta$  y la proteína C-reactiva. Además, se ha demostrado que la IL-6 y el TNF se expresan en los adipositos y se correlacionan directamente con la grasa corporal total. Por otra parte, el TNF también está aumentado en el asma y esta relacionado con la producción de las IL-4 e IL-5 (del tipo Th2) por el epitelio bronquial y de las IL-6 e IL-1 $\beta$ , por lo que se postula que la vía inflamatoria del TNF sería la vía común tanto para la obesidad como para el asma.

La leptina, una proteína del gene *Lep*, es una hormona producida por los adipositos y 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 corporal<sup>(12)</sup>. La leptina también cumple una importante función en la estimulación de la liberación de citoquinas pro-inflamatorias como IL-6 y el TNF- $\alpha$  por el adiposito; y promueve también la respuesta inmune del tipo Th1 con una mayor secreción de proteínas tipo IFN- $\gamma$ <sup>(13)</sup>. También se han descrito que existe una correlación entre niveles elevados de leptina y de IFN- $\gamma$ ; y que la leptina incrementa la expresión y secreción de IFN- $\gamma$  por las células periféricas mononucleares. Por otra parte, se ha demostrado que la malnutrición asociada a hipoleptinemia existe una menor respuesta del tipo Th1<sup>(14)</sup>.

En estudios experimentales con ratones con déficit de leptina se observó hipoplasia pulmonar, lo que sugiere una existiría una relación entre la baja concentración de leptina y un menor desarrollo pulmonar<sup>(15)</sup>. Sin embargo, en

humanos los altos niveles de leptina circulante se asociaron con un déficit de la función pulmonar<sup>(16)</sup>. Mai y cols.<sup>(17)</sup> reportaron que los niños asmáticos con sobrepeso 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– estos resultados nos sugieren del potencial rol de la leptina. Estos hallazgos tienen que ser confirmados por otros estudios.

Finalmente, hay otras hormonas relacionadas con la obesidad que necesitan estudiarse en el asma (ej. insulina y su factor de liberación, la adiponectina, resistina y los neuropéptidos).

## ACTIVACIÓN DE GENES COMUNES

Dado el pleomorfismo de los genes, 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, como por ejemplo los cromosomas 5q, 6, 11q13 y 12q<sup>(18)</sup>.

El cromosoma 5q, contiene los genes *ADRB2* y *NR3C1*. El gen *ADRB2*, que codifica para el receptor  $\beta$ -2 adrenérgico, tiene influencia en la actividad del sistema nervioso simpático y es importante para el control del tono de la vía área 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 (Ej. IFN-gama, *LTA4H*, *NOS1*) como con la obesidad (Ej. *STAT6*, *IGF1*, *CD361*).

## INFLUENCIA HORMONAL Y DE GÉNERO

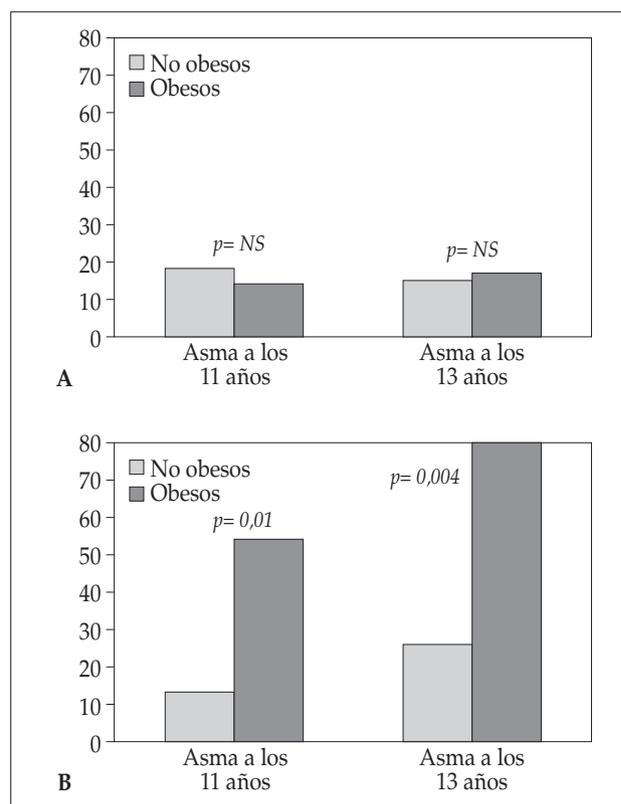
Es algo remarcable que desde los primeros estudios longitudinales se ha evidenciado que el efecto de la obesidad

sobre el asma se da más en mujeres que en hombres<sup>(4,5)</sup>. Sabemos que la enzima aromatasasa, responsable de convertir andrógenos a estrógenos, se encuentra presente en el tejido adiposo. En general en la obesidad se incrementa la producción de estrógenos, los cual se asocian con una menarquia precoz en mujeres y con una pubertad retardada en hombres<sup>(19,20)</sup>.

Castro-Rodríguez et al<sup>(6)</sup>, reportaron que la mayor prevalencia de asma fue mas marcada entre las niñas obesas que tuvieron menarquia antes de los 11 años de edad que entre las que la tuvieron después de esa edad (Fig. 1). Lo que hablaría que la obesidad altera la producción (o sensibilización periférica) de las hormonas relacionadas con la pubertad en las niñas, ó 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 (mayor respuesta broncodilatadora). Posteriormente, Varraso et al.<sup>(21)</sup> en población adulta y Herrera-Trujillo et al.<sup>(22)</sup> en población pediátrica también reportaron que la asociación entre obesidad y asma era más evidente entre las mujeres con menarquia precoz. También se ha reportado que el uso de estrógenos exógenos es un factor de riesgo para una mayor incidencia de asma en mujeres<sup>(23)</sup>. 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 severa refractaria asociada con una obesidad mórbida; y curiosamente el género femenino está también comúnmente asociado a mayor severidad 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 severa está relacionada con los efectos metabólicos del asma, al incremento de la inflamación o a efectos estrogénicos. Guerra et al.<sup>(24)</sup> reportaron que tanto el sobrepeso/obesidad a los 11 años de edad como la menarquia temprana fueron factores de riesgo para la persistencia de asma después de la pubertad.

#### INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA, DIETA Y "PROGRAMACIÓN FETAL"

Se postula que algunos factores que actúan en las mujeres embarazadas probablemente también tienen un considerable efecto en el desarrollo del feto a través del peso de nacimiento y la programación genética, estos eventos "in útero" tendrían repercusión en el desarrollo ulterior del asma y la obesidad. La fortaleza de esta hipótesis esta basada en



**Figura 1.** Relación entre obesidad y asma en niñas con menarquia después de los 11 años (A) y con menarquia precoz ó antes de los 11 años (B). (Castro-Rodríguez JA et al. AJRCCM 2001)

el reconocimiento que la mayoría de casos de asma ocurren precozmente en los niños, antes de los 6 años, y que muchos de los episodios de asma que sucede después en la vida son sólo una reactivación.

Mientras que estudios prospectivos<sup>(4,5)</sup> no han podido demostrar que la actividad física influya en la relación entre obesidad y asma (probablemente por que no es fácil medir la actividad física en estudios epidemiológicos, especialmente en niños); la actividad física de la madre gestante puede tener importancia en el desarrollo del sistema nervioso simpático "in útero". Se sabe que 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. Se conocen 3 tipos de receptores beta-adrenérgicos que se expresan en el tejido adiposo.

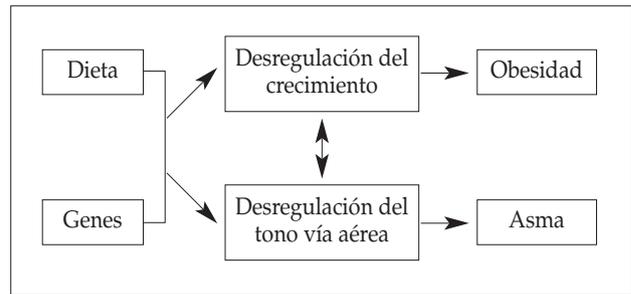
Se ha reportado que una variedad de factores dietéticos tienen relación con la prevalencia del asma en adultos y niños. Así por ejemplo, los antioxidantes (vitamina C y E), caroteno, riboflavina y piridoxina pueden tener un efecto importante aumentando la función inmunológica, reduciendo los

síntomas del asma/eczema y mejorando la función pulmonar. Romieu et al. demostraron que mujeres adultas que consumían frutas y verduras (tomate, zanahorias y vegetales de hoja) tuvieron una menor prevalencia de asma<sup>(25)</sup>. También, el mayor consumo de ácido grasos-trans en población pediátrica se ha relacionado con una reducción en la prevalencia del asma (26). Garcia-Marcos et al.<sup>(27)</sup> reportaron en España que el alto consumo de *dieta mediterránea*, dieta que es rica en antioxidantes y ácidos grasos cis-monoin saturados (debido al alto consumo de verduras, frutas, legumbres y granos; y moderado consumo de carnes y productos lácteos) es un factor protector para asma severa en niñas escolares (6-7 años de edad), mientras que obesidad resultó ser un factor de riesgo. Chatzi et al.<sup>(28)</sup> también demostraron el efecto protector de la *dieta mediterránea* sobre el asma y la rinoconjuntivitis alérgica en escolares (7 a 18 años de edad) en Grecia. Y Castro-Rodriguez et al.<sup>(29)</sup> estudiando preescolares españoles (de 4,1 ± 0,8 años de edad) reportaron que la *dieta mediterránea* es un factor protector para sibilancias, independiente de la obesidad y actividad física.

Algunos tipos de nutrientes/dieta en gestantes se han relacionado a asma/sibilancias en los hijos. Así la ingesta rica en aceite de pescado (alto contenido de n-3 PUFA) durante la gestación redujo el riesgo de enfermedades alérgicas<sup>(30-31)</sup> y sibilancias persistentes en niños con lactancia artificial<sup>(32)</sup>. La concentración baja de selenio en sangre materna/fetal y en cordón umbilical<sup>(33)</sup> se asoció a un mayor riesgo de sibilancias persistentes en los hijos hasta la edad preescolar<sup>(34)</sup>. Y la baja ingesta de vitaminas E, D, y zinc durante la gestación se asoció a un incremento del riesgo de sibilancias a los 2<sup>(35-39)</sup> y 5 años<sup>(35-37)</sup>. Recientemente, Chatzi et al. en un estudio realizado en Menorca, reportó que los niños de madres que durante su gestación tuvieron un alto consumo de *dieta mediterránea*, tenían menor riesgo de sufrir sibilancias persistentes y atopia durante los primeros 6 años de vida<sup>(40)</sup>. Todo lo anterior sugiere que la “programación fetal” podría tener alguna repercusión en el desarrollo ulterior de la obesidad y asma. Se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos.

## CONCLUSIONES

La compleja interrelación entre obesidad y asma, es un ejemplo de como interactúan los genes y el ambiente en la origen de estas prevalentes enfermedades y es muy probable que más de un mecanismo biológico estén involucrados. La obesidad a través de mecanismos inflamatorios/cambios en el estilo de vida puede desencadenar los síntomas



**Figura 2.** Mecanismos propuestos de la interrelación entre la genética y el medio ambiente para la explicar la correspondencia existente entre la obesidad y el asma.

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 (Fig. 2).

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva (Switzerland): WHO; 2000.
2. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 733-743.
3. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva, Switzerland: WHO; 2005.
4. 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: 2582-8.
5. 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.
6. Schaub B, von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5:185-193.
7. 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.
8. Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2000; 10: 428-35.
9. 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.
10. Sontag SJ. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30(3 Suppl): S9-30.
  11. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.* 2001; 107: E13.
  12. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395:763-70.
  13. 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.
  14. Palacio A, Lopez M, Perez-Bravo F, Monkeberg F, Schlesinger L. Leptin levels are associated with immune response in malnourished infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3040-6.
  15. 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.
  16. 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.
  17. Mai XM, Bottcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 523-30.
  18. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax.* 2001; 56(Suppl 2): ii64-73.
  19. Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103: 814-7.
  20. Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr.* 1998; 133: 745-9.
  21. 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.
  22. Herrera-Trujillo M, Barraza-Villarreal A, Lazcano-Ponce E, Hernández B, Sanín LH, Romieu I. Current wheezing, puberty, and obesity among Mexican adolescent females and young women. *J Asthma.* 2005; 42: 705-9.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Garcia-Marcos L, Miner I, Batlles J, Lopez-Silvarrey V, Garcia G, Guillen F, et al. The relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish school-children 6-7 years old. *Thorax.* 2007; 62: 503-8.
  28. Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I, Bibaki-Liakou V, Tzanakis T, et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax.* 2007; 62: 677-83.
  29. Castro-Rodriguez JA, García-Marcos L, Alfonseda JD, Valverde-Molina J, Sanchez-Soliz M. Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. *J Pediatr.* 2008; 152: 823-8.
  30. Willers SM, Devereux G, Craig LC McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax.* 2007; 62: 773-9.
  31. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, Herbarth O, et al. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 530-7.
  32. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fitó N, Antó JM, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 518-25.
  33. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Emmett PM, Sherriff A, Cooke M; ALSPAC Study Team. Umbilical cord trace elements and minerals and risk of early childhood wheezing and eczema. *Eur Respir J.* 2004; 24: 292-7.
  34. Devereux G, McNeill G, Newman G, Turner S, Craig L, Martindale S, et al. Early childhood wheezing symptoms in relation to plasma selenium in pregnant mothers and neonates. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 1000-8.
  35. Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G, Seaton A. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 121-8.
  36. Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 499-507.
  37. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 853-9.
  38. Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA Jr, et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 903-11.
  39. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 788-95.
  40. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, García-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, et al. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax* 2008; 63: 507-13.