



Nutrición Hospitalaria



Influencia del estado nutricional sobre el padecimiento de asma en la población *Influence of nutritional status on asthma condition in the population*

Elena Rodríguez-Rodríguez^{1,5}, Paula Rodríguez-Rodríguez², Liliana Guadalupe González-Rodríguez^{3,5} y Ana María López-Sobaler^{4,5}

¹Sección Departamental de Química Analítica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ²Servicio de Neumología. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ³Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Alfonso X El Sabio. Madrid. ⁴Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ⁵Grupo de investigación VALORNUT-UCM (920030). Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Resumen

El asma es una enfermedad crónica caracterizada por una obstrucción reversible de las vías aéreas debido a una inflamación de las mismas. Existen diferentes factores que pueden favorecer este proceso, pero el papel de la dieta es especialmente importante. De esta manera, una dieta incorrecta y la situación inadecuada en algunos nutrientes produce alteraciones de la función inmunitaria y de los mecanismos de defensa antioxidante que pueden facilitar la aparición de procesos inflamatorios en el árbol bronquial. En este sentido, con relación a los estudios de intervención con vitaminas antioxidantes, aunque en general han dado resultados variados, si se tiene en cuenta el bajo consumo de frutas y verduras de la población, así como la baja ingesta de nutrientes antioxidantes encontrados en un elevado porcentaje de la misma, un primer paso podría ser aproximar la dieta al ideal aconsejado y cubrir las ingestas recomendadas de dichos nutrientes. Hay que resaltar la importancia de cuidar la dieta durante el embarazo, ya que durante este periodo la dieta influye sobre el desarrollo fetal, que puede ser clave para sufrir asma o no en la edad infantil e incluso en la edad adulta. Además, con relación a otros nutrientes menos estudiados, como la vitamina D y aquellos nutrientes donadores de grupos metilo, sería interesante llevar a cabo ensayos clínicos controlados y aleatorizados en población con riesgo de presentar asma, o con asma ya establecido, para comprobar su efecto.

Palabras clave:

Nutrientes
antioxidantes.
Nutrientes
inmunomoduladores.
Asma.

Abstract

Asthma is a chronic disease characterized by airway inflammation and bronchoconstriction. There are different factors that can favor this process, but the role of diet is especially important. Thus, inadequate nutritional status in some nutrients causes alterations in immune function and antioxidant defense mechanisms that may facilitate the onset of inflammatory processes in the pulmonary system. Thus, intervention studies with antioxidant vitamins have shown mixed results. Nevertheless, having in mind the low consumption of fruits and vegetables and the low intake of antioxidant nutrients of the population, a first step could be to approximate the diet to the theoretical ideal to reach the recommended intakes. Furthermore, it is important follow an adequate diet during the pregnancy because during this period the diet affects fetal development, which can be related to the suffering of asthma in childhood, and even in adulthood. In addition, in relation with other less studied nutrients, such as vitamin D and those nutrients methyl donors, would be interesting to conduct randomized controlled trials in people with risk of asthma or with established asthma to test their effect.

Key words:

Antioxidants nutrients.
Immunomodulators
nutrients. Asthma.

Rodríguez-Rodríguez E, Rodríguez-Rodríguez P, González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM. Influencia del estado nutricional sobre el padecimiento de asma en la población. Nutr Hosp 2016;33(Supl. 4):63-67

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.349>

Correspondencia:

Elena Rodríguez-Rodríguez. Sección Departamental de Química Analítica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Plaza Ramón y Cajal, s/n. 28040 Madrid
e-mail: elerodri@ucm.es / grupo920030@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica caracterizada por una obstrucción reversible de las vías aéreas, debido a una inflamación e hiperrespuesta bronquial, que conduce a episodios recurrentes de disnea, sibilancias, opresión torácica y tos, y que varían en severidad y frecuencia de una persona a otra (1).

CLASIFICACIÓN

Según la Global Initiative for Asthma (2), el asma se puede clasificar en intermitente o persistente (leve, moderado y grave/severo), tal y como aparece en la tabla I. Cabe destacar que para la clasificación, uno de los parámetros usados es el Volumen Espirado Forzado en el primer segundo (FEV_1), que es el volumen de aire que se expulsa durante el primer segundo de una espiración forzada, siendo considerado como normal si es superior al 80% de su valor teórico. Otros parámetros fundamentales para su clasificación son la frecuencia de síntomas diurnos y nocturnos y la necesidad de utilización de medicación de rescate.

PREVALENCIA

Se estima que hay 235 millones de pacientes con asma, a nivel mundial siendo la enfermedad crónica más frecuente en los niños (3). Los estudios realizados en España muestran que entre un 3 y un 7% de la población tiene asma. Esta cifra es algo más elevada (5-10%) en población menor de 6 años (4).

ETIOPATOGENIA

FACTORES INDIVIDUALES

Genéticos

Aún no se conocen bien los patrones genéticos de transmisión del asma, aunque existen regiones del genoma que se han relacionado con la enfermedad (5,6).

Sexo

El ser del sexo masculino es un factor de riesgo para tener asma en la infancia. Antes de los 14 años de edad, la prevalencia del asma es casi dos veces mayor en niños que en niñas. En la edad adulta la prevalencia del asma es mayor en mujeres que en hombres (5).

Obesidad

Los motivos principales que han llevado a relacionar la mayor prevalencia de asma en sujetos obesos pueden ser la disminución de la capacidad funcional pulmonar y el aumento del reflujo gastroesofágico presente con frecuencia en estos pacientes, el estado proinflamatorio descrito en obesidad, así como la existencia de cromosomas que están relacionados con la obesidad y con el asma (7,8).

FACTORES AMBIENTALES

Factores inflamatorios

El 80-85% de los casos de asma se deben a la exposición a alérgenos (ácaros, los epitelios de los animales, esporas de hongos, pólenes, etc.) (9).

El hábito tabáquico incrementa las concentraciones séricas de inmunoglobulina E (IgE) y de sustancias inflamatorias en la vía aérea, lo que parece estar relacionado con una mayor susceptibilidad a la aparición de cuadros asmáticos (10). Además, se ha observado que el consumo de tabaco durante y después del embarazo puede aumentar la incidencia de asma infantil y que los niños que son asmáticos fumadores pasivos presentan mayores síntomas respiratorios que aquellos que no lo son (11).

FISIOPATOLOGÍA

El asma se produce por una inflamación del árbol bronquial debida a la hiperrespuesta del sistema inmune, en la que aumenta

Tabla I. Clasificación del asma en función del grado de severidad (2)

	Intermitente	Persistente		
		Leve	Moderado	Grave/severo
Síntomas diurnos	< 2 veces/semana	> 2 veces/semana	Diarios	Varias veces/día
Síntomas nocturnos	2 veces/mes	≥ 2 veces/mes	Bastantes al mes	Frecuentes
Uso de β -agonistas	< 2 dosis/semana	> 2 dosis/semana	1 vez/día	≥ 2 veces/día
Limita la actividad	Nunca	Algo	Bastante	Mucho
FEV_1	> 80%	< 80%	60-80%	≤ 60%
Exacerbaciones	Ninguna	1 año	≥ 2 al año	≥ 2 al año

FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo.

la producción de interleucinas (IL), se produce la activación de linfocitos T cooperadores (LTh2) y B (LB), así como la producción de IgE, histamina, leucotrienos y prostaglandinas (12), y un aumento del estrés oxidativo en el organismo debido al aumento de las especies reactivas de oxígeno (ERO) con respecto al sistema de defensa antioxidante del organismo (13).

DIETA Y ASMA BRONQUIAL

Debido a que el asma se produce por una inflamación bronquial, aquellos nutrientes y alimentos que estén implicados en la respuesta inmune o antioxidante del organismo podrán tener un papel importante en la aparición y la gravedad del asma.

NUTRIENTES ANTIOXIDANTES Y CON ACTIVIDAD INMUNOMODULADORA

Vitamina A

En una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Allen (14), que agrupaba adultos y niños, se observó una menor ingesta diaria de la vitamina A en adultos asmáticos que en controles, así como unos niveles séricos menores en niños asmáticos que en controles sanos. En relación con esto, en otra revisión sistemática y metaanálisis realizada en niños se observó un riesgo 25% menor de desarrollar asma en los niños con ingestas más altas de vitamina A que en los que presentaban ingestas más bajas de la vitamina (15). Además, al comparar pacientes con asma severo y moderado se observaron menores ingestas y niveles séricos en los primeros que en los segundos. A la vista de estos resultados, y teniendo en cuenta la falta de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (RCT) realizados con esta vitamina, sería necesario realizar estudios de este tipo para comprobar su eficacia en la prevención y el tratamiento de la enfermedad.

Vitamina C

Se ha visto que ingestas menores de 60 mg/día, que es la ingesta recomendada para adultos, se asocia con un incremento del 12% en el riesgo de asma y que los niveles séricos de la vitamina tienden a ser menores en asmáticos que en controles sanos (14). Sin embargo, aunque estos resultados parecen esperanzadores, es necesario realizar RCT para comprobar su uso en la prevención del asma. En cuanto al uso de la vitamina en tratamiento de la enfermedad, no se han encontrado diferencias ni en la ingesta y niveles séricos de la vitamina en función del grado de severidad del asma, y en una revisión de 9 RCT, el uso de suplementos de vitamina C no supuso ningún beneficio en la mejora de los síntomas, la función pulmonar, los niveles de IgE ni el uso de esteroides inhalados, por lo que no existe evidencia suficiente como para recomendar la suplementación con esta vitamina en el tratamiento del asma (16). Por otra parte, teniendo

en cuenta la bien establecida actividad de la vitamina C como inmunoestimulante para la prevención de las infecciones respiratorias o del tracto gastrointestinal que frecuentemente aparecen después de la realización del ejercicio intenso, se plantearon estudios para comprobar el efecto de la vitamina en pacientes asmáticos que sufrían broncoconstricción inducida por el ejercicio, y se comprobó que, efectivamente, la administración de 0,5 a 2 g de vitamina C previa al ejercicio mejoraba el FEV₁ postejercicio (17), lo que demuestra el papel beneficioso de esta vitamina en pacientes que sufren asma inducido por el ejercicio.

Vitamina E

No parece que ni la ingesta ni los niveles séricos de vitamina E se asocien con la prevalencia de asma (14,15). Sin embargo, si se ha observado que una ingesta de más de 9,7 mg/día durante el embarazo se asocia con un 68% menor riesgo de sibilancias en los descendientes a los 2 años de edad (15). Teniendo en cuenta esta situación y la baja ingesta de vitamina E que se ha observado en las gestantes (18), y sobre todo cuando son fumadoras, un primer paso sería recomendar ingerir a las mujeres embarazadas, como mínimo, los 10 mg/día recomendados (19) y, por otra parte, realizar RCT para comprobar la efectividad de suplementos durante el embarazo.

Selenio (Se)

No hay metaanálisis realizados en adultos, y en niños no se ha encontrado ninguna asociación entre el estatus en este mineral y el padecimiento de la enfermedad, posiblemente debido a las diferencias metodológicas de los estudios analizados. Sin embargo, en algunos estudios observacionales sí se ha observado una menor concentración de Se en sangre y de la actividad de la enzima glutatión peroxidasa en niños con asma (20,21). Teniendo en cuenta lo anterior, y que se ha comprobado que un elevado porcentaje de escolares españoles tienen cifras séricas de selenio insuficientes (< 70 µg/L), en especial aquellos niños con exceso de peso (22), que ya de por sí tienen más riesgo de presentar asma, la situación en este nutriente debe ser mejorada en este grupo de población.

Zinc (Zn)

Se han observado niveles de Zn en suero más bajos en niños asmáticos que en controles y que existe una relación entre la ingesta o los niveles de Zn en plasma/cordón umbilical y la aparición temprana de sibilancias y asma en descendientes (15). De cualquier manera, a pesar de que los resultados parecen positivos, es necesario realizar RCT para comprobar la eficacia en la prevención del asma. Además, teniendo en cuenta que en España el 90% de escolares no cubre las ingestas recomendadas (18) de Zn (23) y que las concentraciones séricas de este mineral son significativamente inferiores cuando uno o los dos progenitores

fuman que cuando no son fumadores ninguno de los dos (24), se debe mejorar la situación de Zn en escolares, haciendo especial hincapié en aquellos con padres fumadores.

Antioxidantes totales

Numerosas evidencias señalan que el consumo de frutas y vegetales previene el desarrollo de asma, como consecuencia de su contenido en antioxidantes, como vitaminas C y E, betacaroteno y flavonoides (14,25). Así, el consumo total de frutas y verduras estuvo negativamente asociado con el padecimiento de asma en una revisión en la que se incluyeron estudios realizados tanto en niños como en adultos (RR = 0,54; 95% CI: 0,41-0,69) (26) y el riesgo de que los descendientes de un grupo de embarazadas presentara asma a los 3 años de edad era del 42% menor al comparar el primer y el cuarto cuartil del consumo de frutas y verduras realizado durante el embarazo (27). De forma similar, en una investigación realizada en escolares se comprobó que el valor medio del "Ferric Reducing-antioxidant Power modificado" de las dietas, que permite determinar la mayoría de antioxidantes hidro y liposolubles de los alimentos, fue superior en escolares sin asma respecto a los que tenían la enfermedad. Además, la capacidad antioxidante de la dieta resultó ser un factor de protección frente al padecimiento de asma en los niños estudiados (OR = 0,55; CI: 0,35-0,87; p = 0,01) (28). En cuanto a los RCT existentes en este respecto, también parecen demostrar los efectos beneficiosos de incluir frutas y verduras en la dieta (29). Ante esta situación, y teniendo en cuenta que un elevado porcentaje de la población no llega a consumir las 5 raciones al día de frutas y verduras que se aconsejan (30), se debe recomendar, como primer paso en el asma, incrementar dicho consumo.

OTROS NUTRIENTES

Ácidos grasos (AG)

En algunos estudios se ha relacionado el aumento de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) omega 6 y el descenso de la ingesta de AGP omega 3 producido en los últimos años como responsable del aumento de la prevalencia del asma debido a la intervención de estos AG en procesos inmunológicos e inflamatorios. En este sentido, parece que relaciones de omega 6/omega 3 de 5:1 serían beneficiosas en pacientes con asma (11).

En relación con los AG saturados, se ha observado que los escolares que siguen dietas con una energía procedente de los mismos superior al objetivo nutricional establecido tienen más riesgo de presentar asma que aquellos escolares con dietas en las que la energía procedente de los mismos es inferior (31).

Vitamina D

La vitamina D, al regular la respuesta inmune por inhibir proliferación de LT, estar involucrada en la prevención del exceso de

peso, mejorar la capacidad de respuesta a esteroides (sobre todo en niños) y participar en el desarrollo y maduración del pulmón durante el desarrollo fetal, podría ser de utilidad en el tratamiento y la prevención del asma (11). De hecho, en un estudio realizado en 560 escolares se vio que aquellos con niveles insuficientes de vitamina D (< 30 ng/ml) presentaban un 26% más de riesgo de presentar una o más exacerbaciones de su enfermedad en el año previo (32). Además, también se ha observado que el riesgo de sibilancias en niños se reduce a la mitad cuando la madre ingiere cantidades elevadas de vitamina D en el embarazo (15). Teniendo en cuenta esta situación y que un elevado porcentaje de la población presenta cifras insuficientes de la vitamina, sobre todo aquellos con una situación ponderal más inadecuada (33), la situación en vitamina D debe mejorarse, y en especial en aquellas personas con exceso de peso.

Nutrientes donadores de grupos metilo: folato, vitamina B₁₂ y colina

Folato, vitamina B₁₂ y colina se están estudiando de forma reciente porque intervienen en el ciclo de la homocisteína, a partir de la cual se obtiene 5-adenosil-metionina. Esta es un dador de grupos metilo e interviene por tanto en la metilación del ADN, siendo la metilación/demetilación del ADN un factor presente en las etapas iniciales de la respuesta alérgica inflamatoria (34).

En relación con estos nutrientes se ha observado que el uso de suplementos de ácido fólico en el segundo trimestre de embarazo se relaciona con un aumento de los casos de asma en los descendientes a los 3,5 años de edad (35). Sin embargo, cabe destacar que este riesgo no se ha encontrado cuando se usan los suplementos de fólico durante el primer trimestre de embarazo (36). En cuanto a la colina, existe muy poca información al respecto, pero de acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio realizado por Mehta y cols. (37), parece tener efectos beneficiosos en la enfermedad.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta que el asma es una patología crónica de prevalencia elevada y creciente, y aunque los estudios de intervención con vitaminas antioxidantes han dado resultados variados, si se tiene en cuenta el bajo consumo de frutas y verduras de la población, así como la baja ingesta de nutrientes antioxidantes encontrados en un elevado porcentaje de la misma, un primer paso podría ser aproximar la dieta al ideal aconsejado y cubrir las IR de dichos nutrientes. Además, sería interesante llevar a cabo RCT en los que se dieran dietas específicas o recomendaciones dietéticas a seguir (o suplementos en los casos que fuese necesario) en población en riesgo de presentar asma, o con asma ya establecido, para comprobar el efecto de aquellos nutrientes en los que en los estudios observacionales se ha visto algún efecto. Por último, hay que destacar que es especialmente importante cuidar la dieta durante el embarazo, ya que durante este periodo

esta influye sobre el desarrollo fetal, condicionando el desarrollo pulmonar del feto y la primera interacción entre el sistema inmune y los alérgenos, que puede ser clave para sufrir asma en la edad infantil e incluso en la edad adulta.

BIBLIOGRAFÍA

- Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344(5):350-62.
- From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2010. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>
- OMS. Enfermedades respiratorias crónicas: asma, 2011. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/asthma/es/>
- Sastre J. ¿Qué es el asma? En: Zubeldia JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent CJ, editores. Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA. 1.ª edición. Bilbao: Fundación BBVA; 2012. p. 129-36.
- Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López A, Llauger MA, et al. Guía Española para el Manejo del Asma. *Arch Bronconeumol* 2003;39:3-42.
- Núñez B, García-Cosío B. Actualización en asma. *Medicine* 2006;9:4088-96.
- Castro-Rodríguez JA. Relación entre obesidad y asma. *Arch Bronconeumol* 2007;43:171-5.
- Kim S-H, Sutherland ER, Gelfand EW. Is There a Link Between Obesity and Asthma? *Allergy, Asthma & Immunology Research* 2014;6:189-95.
- Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999;402:B5-11.
- Romo V, Salazar MD, Melgar A, Romo C. Tabaquismo pasivo y asma infantil. *Bol Pediatr* 2005;45:185-91.
- Redondo R, Rodríguez-Rodríguez E. Asma bronquial. En: Ortega RM, Requejo AM, editores. *Nutriguía: Manual de nutrición clínica*. Madrid: Editorial Paramericana; 2015. p. 481-91.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18(5):716-25.
- Aldakheel FM, Thomas PS, Bourke JE, Matheson MC, Dharmage SC, Lowe AJ. Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath condensate: a systematic review. *Allergy* 2016;71(6):741-57. [Epub ahead of print].
- Allen S, Britton JR, Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64(7):610-9.
- Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):724-33.
- Kaur B, Rowe BH, Arnold E. Vitamin C supplementation for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD000993.
- Hemilä. Vitamin C may alleviate exercise-induced bronchoconstriction: a meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e002416.
- Rodríguez-Bernal CL, Ramón R, Quiles J, Murcia M, Navarrete-Muñoz EM, Vioque J, et al. Dietary intake in pregnant women in a Spanish Mediterranean area: as good as it is supposed to be? *Public Health Nutr* 2013;16:1379-89.
- Ortega RM, Navia B, López-Sobaler AM, Aparicio A. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para población española. Departamento de Nutrición. Universidad Complutense. Madrid, 2014.
- Allan K, Devereux G. Diet and Asthma: Nutrition Implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc* 2011;111:258-68.
- Thomson CD, Wickens K, Miller J, Ingham T, Lampshire P, Epton MJ, et al; Year six New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group (NZAACS6). Selenium status and allergic disease in a cohort of New Zealand children. *Clin Exp Allergy* 2012;42:560-7.
- Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Jiménez-Ortega AI, Palmeros C, Perea JM, et al. Young children with excess of weight show an impaired selenium status. *Int J Vitam Nutr Res* 2012;82:121-9.
- Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Jiménez AI, López-Sobaler AM, González-Rodríguez LG, et al. Poor zinc status is associated with increased risk of insulin resistance in Spanish children. *Br J Nutr* 2012;107:398-404.
- Jiménez-Ortega AI, González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM, Andrés P, Ortega RM. Influencia del hábito tabáquico de los padres en la situación en zinc de escolares españoles. *RENC* 2012;18:24-5.
- Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, et al. Diet, wheeze, and atopy in school children in Menorca, Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:480-5.
- Seyedrezazadeh E, Moghaddam MP, Ansarin K, Vafa MR, Sharma S, Kolahdooz F. Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2014;72:411-28.
- Fitzsimon N, Fallon U, O'Mahony D, Loftus BG, Bury G, Murphy AW, et al; Lifeways Cross Generation Cohort Study Steering Group. Mothers' dietary patterns during pregnancy and risk of asthma symptoms in children at 3 years. *Ir Med J* 2007;100:27-32.
- Rodríguez-Rodríguez E, Ortega RM, González-Rodríguez LG, Peñas-Ruiz C, Rodríguez-Rodríguez P. Dietary total antioxidant capacity and current asthma in Spanish schoolchildren: a case control-control study. *Eur J Pediatr* 2014;173(4):517-23.
- Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;96:534-43.
- Requejo AM, Ortega RM, Aparicio A, Lopez-Sobaler AM. El Rombo de la Alimentación. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, 2007.
- Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, Jiménez AI, Rodríguez-Rodríguez P, López-Sobaler AM, Ortega RM. Fat intake and asthma in Spanish schoolchildren. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1065-71.
- Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, Roeder K, Barmada M, Boutaoui N, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(2):140-6.
- Rodríguez-Rodríguez E, Navia B, López-Sobaler AM, Ortega RM. Vitamin D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(4):778-82.
- Vergara C, Sánchez J, Martínez B, Caraballo L. Epigenética en asma. *Iatreia* 2009;22:359-71.
- Håberg SE, London SJ, Nafstad P, Nilsen RM, Ueland PM, Vollset SE, et al. Maternal folate levels in pregnancy and asthma in children at age 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:262-4.
- Crider KS, Cordero AM, Qi YP, Mulinare J, Dowling NF, Berry RJ. Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;98(5):1272-81.
- Mehta AK, Singh BP, Arora N, Gaur SN. Choline attenuates immune inflammation and suppresses oxidative stress in patients with asthma. *Immunology* 2010;215(7):527-34.