

Obesidad y función pulmonar

P. de Lucas Ramos, J.M. Rodríguez González-Moro e Y. Rubio Socorro

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Introducción

La obesidad es una situación caracterizada por la presencia de un peso por encima de los valores adecuados a la edad y talla del sujeto. El aumento de peso puede expresarse con diferentes índices, pero habitualmente la obesidad se define y clasifica de acuerdo con los valores de índice de masa corporal, esto es, el cociente entre el peso del individuo expresado en kilogramos y el cuadrado de la talla expresada en metros. Se considera normal un índice de masa corporal entre 20 y 25 kg/m², sobrepeso cuando es mayor de 25 kg/m², obesidad si supera los 30 kg/m² y obesidad mórbida cuando es mayor de 40 kg/m².

Se trata de la enfermedad metabólica de mayor prevalencia en el mundo occidental y se asocia a una elevada morbilidad, por lo que constituye un grave problema de salud, social y económico. Actualmente se estima que hay 1.000 millones de personas con sobrepeso, de las que 300 presentan cifras de obesidad. En España la prevalencia de sobrepeso es del 19% y la de obesidad alcanza al 13,5%, cifras similares a las de nuestro entorno y muy inferiores a las encontradas en la población norteamericana¹.

Mientras que la relación existente entre obesidad e hipertensión, cardiopatía isquémica o diabetes es objetivo prioritario en programas de salud, la morbilidad respiratoria ligada a la enfermedad frecuentemente se pasa por alto, incluso en los informes técnicos elaborados por la Organización Mundial de la Salud². Sin embargo, la obesidad determina alteraciones importantes en la fisiología del sistema respiratorio que pueden dar lugar a un amplio espectro de manifestaciones clínicas: desde la disnea secundaria a la limitación ventilatoria restrictiva hasta la insuficiencia respiratoria característica del síndrome de obesidad-hipoventilación^{3,4}.

Obesidad y fisiología respiratoria

Los cambios observados en la fisiología respiratoria en relación con la obesidad incluyen alteraciones en la mecánica ventilatoria, músculos respiratorios, regulación de la ventilación y control de la respiración durante el sueño⁵⁻⁹. Aunque estos cambios están ampliamente reconocidos, en los últimos años se han abierto nuevos

campos de investigación dirigida que hacen referencia a 2 aspectos: la etiología del síndrome de obesidad-hipoventilación y la posible asociación entre obesidad y asma (fig. 1).

Mecánica ventilatoria

La ventilación se produce como consecuencia del cambio de presión generado por la actividad de los músculos respiratorios y las condiciones elásticas del tórax. Las fuerzas elásticas de la caja torácica generan una presión de resorte centrífuga, es decir, que tiende a la expansión del tórax, mientras que las fuerzas elásticas del pulmón generan una presión centrípeta que favorece el colapso pulmonar. La capacidad residual funcional representa el punto de equilibrio del sistema respiratorio, en el cual la presión elástica de la caja torácica y la presión elástica del tórax son iguales y de sentido opuesto; como consecuencia, el tórax se encuentra en reposo. En este punto existe una presión pleural negativa, resultado de las fuerzas gravitacionales que el pulmón ejerce sobre la cavidad virtual pleural, la cual equilibra la presión elástica pulmonar, de manera que la presión en los alvéolos es igual a la atmosférica y no existe flujo aéreo. Con la contracción de los músculos inspiratorios se ge-

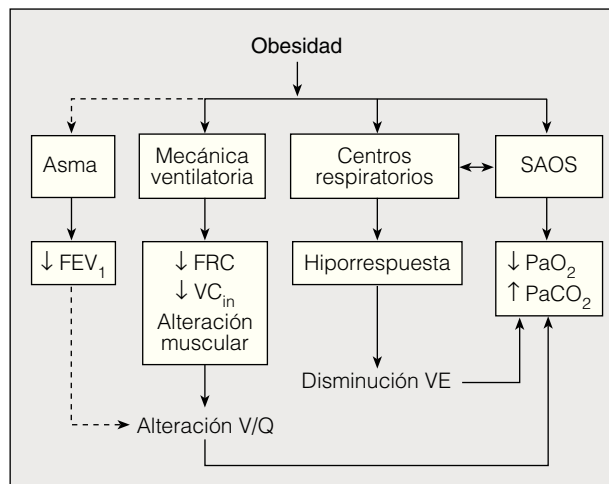


Fig. 1. Fisiopatología respiratoria asociada a la presencia de obesidad. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FRC: capacidad residual funcional; PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico; PaO₂: presión arterial de oxígeno; SAOS: síndrome de apnea obstructiva durante el sueño; VCin: capacidad vital inspiratoria; VE: ventilación-minuto; V/Q: relación ventilación-perfusión.

Correspondencia: Dra. P. de Lucas.
Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: plucasr.hgugm@salud.madrid.org

nera una presión del mismo signo que la presión elástica del tórax y que es capaz de vencer la presión elástica del pulmón; es entonces cuando se produce la inspiración. Cuando el volumen del tórax alcanza el 70% de la capacidad pulmonar total, la presión elástica de la caja torácica cambia de signo y se opone a la expansión del tórax. Al cesar el esfuerzo muscular inspiratorio, la espiración se produce de forma pasiva, como resultado de la presión de retracción elástica pulmonar. Por debajo de la capacidad residual funcional la espiración precisa la colaboración de un esfuerzo muscular para sobrevenir la presión elástica del tórax.

La obesidad incide de varias maneras^{5,7,9}. En primer lugar, la sobrecarga de masa se traduce en un cambio de las características elásticas de la caja torácica, de manera que, a un nivel de capacidad residual funcional, disminuye su capacidad de oposición a las fuerzas de retracción elástica del pulmón, mientras que por encima del 70% de la capacidad pulmonar total se observa un incremento de la resistencia elástica del tórax. Además, la obesidad determina un aumento de las fuerzas de retracción elástica del pulmón, probablemente secundario a una plétora circulatoria. Existe, por tanto, un incremento de las resistencias elásticas tanto del pulmón como de la caja torácica que condiciona un aumento del trabajo de la respiración¹⁰.

Músculos respiratorios

La obesidad puede incidir en la función de los músculos respiratorios por diversos mecanismos⁶. En primer lugar, puede ocasionar una hipertrofia secundaria al incremento del trabajo respiratorio que supone la sobrecarga mecánica. Por otra parte, se ha descrito algún caso de infiltración grasa de los músculos inspiratorios que se acompañaría de disfunción muscular. Por último, los cambios en la configuración del tórax pueden dar lugar a una inadecuada relación longitud-tensión y, en consecuencia, a una pérdida de la capacidad de generar una presión inspiratoria adecuada.

El impacto real de estas alteraciones en los pacientes con obesidad varía de unos a otros, probablemente en función tanto del grado de sobrepeso como del tiempo de evolución de éste o de la coexistencia de alteraciones en el comportamiento de los centros respiratorios. En general, se reconoce la existencia de una disfunción muscular puesta en evidencia por diferentes alteraciones. Se ha objetivado un incremento en la actividad del electromiograma diafragmático que no se traduce en una mayor presión muscular inspiratoria, lo que expresa una ineficacia de la contracción. En ocasiones los pacientes con obesidad muestran un patrón respiratorio rápido y superficial similar al observado en situaciones de debilidad muscular. También se ha observado el desarrollo de patrones de contracción e índice de tensión-tiempo de fatiga muscular en pacientes obesos sometidos a reinhalación de anhídrido carbónico.

La valoración de estos hallazgos es difícil al superponerse a posibles alteraciones en el control de la respiración también observadas en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Control de la respiración

El comportamiento de los centros respiratorios en los pacientes con obesidad tampoco resulta homogéneo. Se ha puesto de manifiesto la existencia de una elevada presión de oclusión ($P_{0,1}$), un parámetro que refleja el estado del impulso respiratorio central, probablemente como consecuencia del incremento de las resistencias elásticas del tórax⁸. Este incremento de la $P_{0,1}$ aparece en condiciones basales pero, cuando se somete al paciente a estímulo químico, ya sea hipóxico o hipercápnico, de nuevo existen patrones de comportamiento variables^{11,12}. Así, mientras que en la mayoría de los obesos se observa un incremento normal o incluso elevado de la $P_{0,1}$, hay un grupo de pacientes que muestran una baja respuesta a los estímulos químicos, sobre todo al estímulo hipercápnico, lo que traduce una hiposensibilidad de los quimiorreceptores centrales.

La interpretación de estos hallazgos tampoco está exenta de controversia. Podría estar en relación con una lesión del sistema nervioso central, pero en la mayor parte de los pacientes obesos no existen alteraciones neurológicas que hagan plausible esta interpretación. Se ha postulado una causa genética, pero todavía no se ha podido demostrar la relación entre una disminución de la respuesta ventilatoria y factores genéticos¹³. Por el contrario, si se trata de una modificación adquirida, la obesidad no podría ser en sí misma la causa, ya que la hipoventilación es infrecuente en personas obesas y no se correlaciona con el grado de obesidad⁷. En resumen, nos enfrentamos a 2 hipótesis: por un lado, es posible que algunos pacientes obesos presenten una alteración primaria de los centros respiratorios; por otro, esta conducta podría expresar un mecanismo de adaptación destinado a prevenir la fatiga muscular.

Obesidad y síndrome de apnea del sueño

La obesidad constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo del síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (SAOS), hasta el extremo de que estudios llevados a cabo en unidades destinadas a la atención de la obesidad mórbida ponen de manifiesto una prevalencia de SAOS en estos pacientes en torno al 40%⁷. Probablemente esta asociación tiene una base morfológica. La obesidad determina una infiltración grasa submucosa de la vía respiratoria superior que condiciona una disminución de su calibre y una pérdida del tono muscular que va a favorecer el colapso. Por otra parte, el incremento del impulso inspiratorio secundario a las elevadas cargas torácicas también contribuye a la pérdida del equilibrio de presiones necesario para mantener la permeabilidad de la vía respiratoria durante la inspiración¹⁴.

Síndrome de obesidad-hipoventilación

El síndrome de obesidad-hipoventilación (SOH) constituye la expresión máxima de las consecuencias que la obesidad tiene sobre la función respiratoria. Probablemente su patogenia sea multifactorial^{3,14-18}, de modo que estarían implicados todos los mecanismos antes expuestos, los cuales, por sí solos o más probablemente como

resultado de una interacción, desembocan en la aparición de hipoxemia e hipercapnia crónicas. Se ha visto que la alteración mecánica y la reducción de los volúmenes pulmonares que ésta comporta es mayor en los pacientes con SOH que en los sujetos obesos no hipercápnicos⁵. De la misma manera, las personas obesas con insuficiencia respiratoria hipercápnica muestran frecuentemente una disfunción de los músculos inspiratorios⁵. Sin embargo, los aspectos de mayor interés en relación con la patogenia del SOH, y aquellos en los que se centra la investigación actualmente en marcha, son los relativos a la implicación de las alteraciones del sueño y del control de la ventilación.

Se ha visto que el 15% de los pacientes con SAOS presentan obesidad, hipercapnia e hipoxemia diurnas, es decir, SOH. Por otra parte, la mayoría de los pacientes obesos con hipercapnia presentan SAOS, lo que permite conjeturar que probablemente el SOH no representa sino una fase evolutiva de aquél¹⁶⁻¹⁹. En un estudio de reciente publicación, se observó que un grupo de pacientes inicialmente diagnosticados de SOH, en quienes el estudio polisomnográfico había excluido la coexistencia de SAOS, tras recibir tratamiento con ventilación mecánica no invasiva y corregirse la situación de insuficiencia respiratoria desarrolló apnea del sueño. Esta evolución apoya la teoría de que el SOH expresaría una fase avanzada del SAOS, el cual se pondría de manifiesto una vez recuperada la sensibilidad de los centros respiratorios²⁰.

En cuanto a qué mecanismos podrían explicar la relación entre el SAOS y el SOH, se puede hipotetizar que la hipoxemia e hipercapnia frecuentes e intensas que aparecen en el SAOS grave, principalmente en el sueño REM, podrían actuar como mecanismos favorecedores del desarrollo de hipoventilación alveolar diurna en algunos obesos. Otra posibilidad es que el aumento del trabajo respiratorio y la ineficacia de los músculos respiratorios en las personas obesas imposibiliten la respuesta compensadora de hiperventilación postapnea, lo que determinaría la aparición de alteración gasométrica, al principio nocturna y finalmente durante el día. Ambas teorías se ven apoyadas por el incremento de la respuesta ventilatoria y la corrección de la hipercapnia que se observan como respuesta al tratamiento con presión positiva continua de la vía respiratoria en una gran parte de pacientes con SAOS.

Sin embargo, incluso considerando que el SOH pueda representar una forma final de SAOS, la teoría más en boga es la que lo relaciona con las alteraciones en el control de la respiración¹⁵. Además, se ha demostrado que hasta un 12% de los pacientes con obesidad e hipercapnia no presentan SAOS, por lo que en estos casos habría que buscar otra explicación a la pérdida de sensibilidad de los centros respiratorios. Una teoría interesante es la posible existencia de un factor familiar en el desarrollo del SOH. Mientras que en pacientes obesos eucápnicos la respuesta de los centros respiratorios a los estímulos químicos, medida tanto por cambios en la ventilación-minuto como por la presión de oclusión, es normal, en los sujetos con SOH esta respuesta se encuentra disminuida, sobre todo la respuesta a la hipercapnia que refleja el estado de los quimiorreceptores centrales. Se ha evidencia-

do que la obesidad se asocia a concentraciones elevadas de leptina circulante, algo que también se ha observado en ratones a los que se provoca obesidad²¹. Por otra parte, existe una raza de ratones con déficit congénito de leptina en los cuales se observa una práctica abolición de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia²². En estos ratones la infusión de leptina es capaz de revertir esta situación de hipoventilación²³. Sobre la base de estos hallazgos, se ha elaborado una teoría de acuerdo con la cual esta proteína actuaría como un estimulante ventilatorio y, en consecuencia, en los pacientes obesos que presentan concentraciones elevadas de leptina, ésta podría protegerlos del desarrollo de hipoventilación²⁴. Sin embargo, el déficit de leptina resulta excepcional en obesos, incluso en presencia de SOH. Así, recientemente se ha postulado que lo que podría existir es una resistencia central a la leptina, en presencia de cifras normales o elevadas de esta proteína. La administración de leptina por vía intravenosa sería capaz de vencer esta resistencia y constituirse en un tratamiento eficaz del SOH. Aunque se trata de una hipótesis de trabajo, ya se han publicado algunos datos que avalan esta teoría²⁵.

Obesidad y asma bronquial

La relación existente entre obesidad y asma ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años, conforme han ido incrementándose las prevalencias poblacionales de ambos procesos. No existen todavía suficientes datos para poder afirmar que no se trata de una asociación casual²⁶ y, por otra parte, podría ocurrir que la reducción de la actividad física de los pacientes asmáticos fuese lo que condicionase una ganancia de peso. Sin embargo, un estudio europeo reciente muestra que, aunque con alguna discrepancia entre países, la obesidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de hiperreactividad bronquial²⁷.

Son numerosos los mecanismos que pueden invocar-se para explicar esta asociación, desde los puramente mecánicos, pasando por componentes inflamatorios, hasta llegar a una etiología genética²⁸ (tabla I). En primer lugar, las vías respiratorias de los pacientes obesos

TABLE I
Mecanismos propuestos para explicar la asociación existente entre la presencia de obesidad y el desarrollo de asma²⁸

Mecánicos
Cambios en la tensión muscular
Reflujo gastroesofágico
Factores inflamatorios
Factor de necrosis tumoral alfa
Interleucina 1b
Interleucina 6
Leptina
Determinantes genéticos
Expresión de receptores betaadrenérgicos
Expresión de receptores de factores inmunomoduladores
Regiones génicas compartidas: 5q, 6p, 11q, 121
Sexo
Tamaño de la vía respiratoria
Factores hormonales
Desarrollo fetal

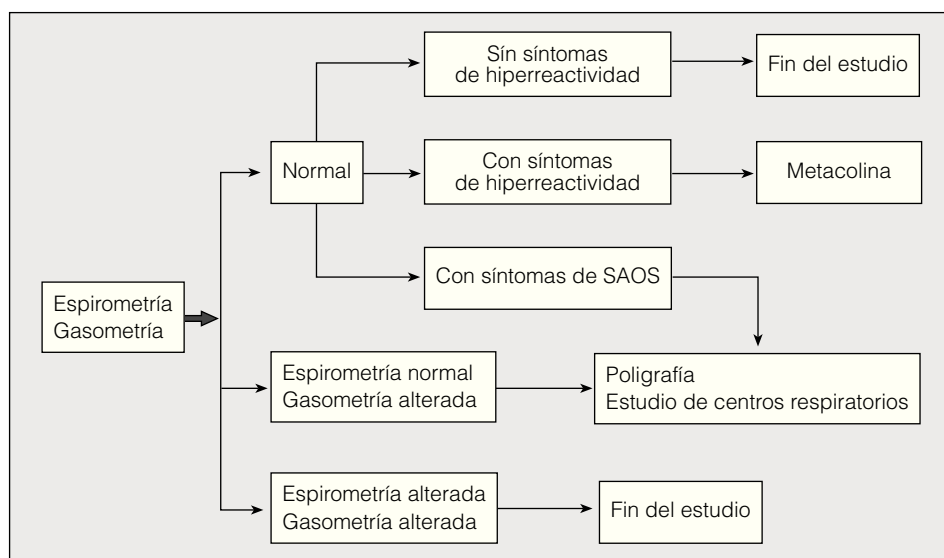


Fig. 2. Árbol de decisión en la valoración de la función pulmonar de los pacientes con obesidad. SAOS: síndrome de apnea obstructiva durante el sueño.

pueden tener una reducción de calibre, cambio geométrico que posibilitaría una sobreexpresión en la respuesta broncopástica a determinados estímulos, la cual, en ausencia de obesidad, no se habría manifestado. Otra posible explicación iría ligada a la cada vez mayor evidencia de que la obesidad supone un estado inflamatorio que se manifiesta por la presencia de valores elevados de mediadores de la inflamación. Por último, cada vez tiene más aceptación la posibilidad de que esta asociación esté genéticamente determinada y se deba a la expresión de diferentes polimorfismos que podrían dar lugar al desarrollo de obesidad y asma. Estos factores genéticos podrían determinar obesidad y asma, aparte de favorecer la interacción entre ambos procesos. Recientemente se ha planteado la posibilidad de que la obesidad se asocie a una mayor gravedad del asma, asociación que estaría también genéticamente determinada por cambios en la expresión de polimorfismos de recep-

tores beta. Un estudio reciente muestra, además, que estos cambios favorecen la aparición de asma y obesidad en personas sedentarias²⁹.

Exploración de la función pulmonar en los pacientes con obesidad

El estudio de la función pulmonar es un aspecto fundamental en la evaluación de los pacientes obesos. Las pruebas de función pulmonar a realizar han de ir dirigidas a detectar y cuantificar las alteraciones antes descritas, las cuales pueden afectar la mecánica ventilatoria, la función muscular y el control de la ventilación. Su realización debe organizarse de forma escalonada, de acuerdo con los síntomas de los pacientes y con los hallazgos que se vayan encontrando (fig. 2; tabla II).

Mecánica ventilatoria

El estudio de la mecánica ventilatoria debe incluir la valoración de los volúmenes pulmonares, a través de la espirometría y la pletismografía, y el estudio de la distensibilidad pulmonar, realizando la curva de la elasticidad estática.

Característicamente, la obesidad se asocia a una disminución de volúmenes pulmonares dinámicos, con afectación de la capacidad inspiratoria, el volumen de reserva espiratorio y la capacidad vital. La capacidad funcional residual se encuentra reducida, mientras que el volumen residual permanece normal o sólo ligeramente disminuido³⁰. Además del grado de obesidad, la distribución de la grasa corporal desempeña un papel importante en la gravedad de la alteración funcional^{31,32}. Aunque habitualmente los flujos espiratorios y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo son normales, se encuentran alteraciones en las pruebas de hiperreactividad bronquial hasta en un 30% de los pacientes. Por otra parte, la pérdida de peso se acompaña de una normalización de los volúmenes respiratorios^{33,34}. El estudio de la elasticidad pulmonar pone de

TABLA II
Pruebas de función pulmonar a considerar en el estudio de las alteraciones respiratorias secundarias a la obesidad

Estudio	Sistemático	Electivo
Historia clínica y examen físico	×	
Gasometría arterial		
Diurna	×	
Nocturna		×
Mecánica respiratoria y función muscular		
Espirometría	×	
Pletismografía		×
Medida de la presión inspiratoria máxima	×	
Medida de la presión transdiafragmática		×
Evaluación del control de la ventilación		
Medida de la presión de oclusión		×
Respuesta a la hipercapnia		×
Respuesta a la hipoxemia		×
Estudios de sueño		
Oximetría	×	
Poligrafía	×	
Polisomnografía		×
Capnografía nocturna		×

manifiesto una presión elástica normal con un coeficiente de retracción elevado y una distensibilidad disminuida.

Estudio de la función muscular. Habitualmente la función de los músculos respiratorios no llega a afectarse. En ocasiones existe una disminución de la presión inspiratoria máxima, mientras que la presión espiratoria máxima es normal³⁵.

Estudio de los centros respiratorios. El estudio de los centros respiratorios se lleva a cabo mediante el estudio del patrón ventilatorio y la presión de oclusión, esto es, la presión en la boca medida con la vía respiratoria ocluida durante los primeros 100 ms de la inspiración. Aunque el estudio en condiciones basales, respirando aire ambiente, puede ser de alguna utilidad, reviste mayor interés realizarlo tras estímulo hipercápnico.

En condiciones basales los pacientes con obesidad suelen mostrar un patrón respiratorio lento y superficial, encaminado a reducir el trabajo respiratorio. La relación tiempo inspiratorio-tiempo total y el flujo inspiratorio medio (volumen corriente-tiempo inspiratorio) son normales. La presión de oclusión se encuentra habitualmente elevada debido al estímulo que supone el incremento de la carga elástica del tórax. Cuando el paciente respira bajo estímulo hipercápnico pueden observarse 2 patrones de comportamiento. Un subgrupo de pacientes muestra un incremento progresivo de $P_{0,1}$, hasta alcanzar los valores máximos. Esto se acompaña de un aumento del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria, con un incremento de las relaciones tiempo inspiratorio-tiempo total y volumen corriente-tiempo inspiratorio. Sin embargo, la ventilación-minuto, aunque aumenta, no alcanza las cifras máximas teóricas, lo que traduce un incremento de la impedancia del sistema respiratorio. Por el contrario, existe otro subgrupo de pacientes en los cuales no se observa un adecuado incremento de la presión de oclusión ni de la ventilación-minuto en relación con los cambios en la presión arterial de anhídrido carbónico. Éste es el comportamiento observado en los pacientes con SOH.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, n.º 894).
- World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, n.º 916).
- Shebami H. Dyspnea in obese healthy men. *Chest* 1998;114:1373-7.
- Burwell CS, Robin DE, Whaley R. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956;21:811-6.
- Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:501-6.
- Sharp JT. The chest wall and respiratory muscles in obesity, pregnancy and ascites. En: Roussos C, Macklem P, editors. *The thorax* (part B). New York: Marcel Dekker Inc., 1985; p. 999-1021.
- Laaban JP. La fonction respiratoire dans l'obésité massive. *Rev Prat* 1993;43:1911-7.
- Denpsey JA, Pack AI, editors. *Regulation of breathing*. New York: Marcel Dekker Inc., 1995.
- Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999;318:293-7.
- Kress JP, Pohlman AS, Averdy J, Hall JB. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO_{2RESP}) at rest. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:883-6.
- Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ, Creagh EM, Weil JV. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1975;59:343-8.
- Narkiewicz K, Kato M, Pesek CA, Somers VK. Human obesity is characterized by a selective potentiation of central chemoreflex sensitivity. *Hypertension* 1999;33:1153-8.
- Jokic R, Zintel T, Sridhar G, Gallagher CG, Fitzpatrick MF. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. *Thorax* 2000;55:940-5.
- Lopata M, Onal E. Mass loading, sleep apnea and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:640-5.
- Rochester DF, Enson Y. Current concepts on the pathogenesis of the obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1974;57:402-20.
- Martin TJ, Sanders MH. Chronic alveolar hypoventilation: a review for the clinician. *Sleep* 1995;18:617-34.
- Gibson GJ. Obesity, respiratory function and breathlessness. *Thorax* 2000;55:541-4.
- Berger KE. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest* 2001;120:1231-8.
- Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited. A prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001;120:369-76.
- De Miguel Díez J, De Lucas Ramos P, Pérez Parra JJ, Buendía García MJ, Cubillo Marcos JM, González-Moro JMR. Análisis de la retirada de la ventilación mecánica no invasiva en pacientes con síndrome de hipoventilación-obesidad. Resultados a medio plazo. *Arch Bronconeumol* 2003;39:292-7.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
- Tankersley CG, Kleeberger S, Russ A, Schwartz AR, Smith PL. Modified control of breathing in genetically obese (ob/ob) mice. *J Appl Physiol* 1996;81:716-23.
- O'Donnell CP, Schaub CHD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AR, et al. Leptin prevents depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;158:1477-88.
- O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, Schwartz AR, Smith PL. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol* 2000;119:163-70.
- Phipps PR, Starrit E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 2002;57:75-6.
- Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla D, Martínez FD, Barbee RA. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002;122:1256-63.
- Chinn S, Jarvis D, Burney P, on behalf of the European Community Respiratory Health Survey. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *Thorax* 2002;57:1028-33.
- Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56(Suppl 2):64-74.
- Barr RG, Cooper DM, Speizer FE, Drazen JM, Camarero CA. Beta2-adrenoceptor polymorphism and body mass index are associated with adult-onset asthma in sedentary but not active women. *Chest* 2001;120:1474-9.
- Unterborn J. Pulmonary function testing in obesity, pregnancy and extremes of body habitus. *Clin Chest Med* 2001;22:759-67.
- Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function. *Chest* 1997;111:891-8.
- Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N, et al. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPOC Norfolk study, United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2004;159:1140-9.
- Hakala K, Stenius-Aarnjala B, Sovjia A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000;118:1315-21.
- Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Vandemheen KL, Dales RD. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004;125:2046-52.
- Kelly TM, Jensen RL, Elliot CG. Maximum respiratory pressures in morbidly obese subjects. *Respiration* 1988;54:73-7.