

XIV Reunión Anual de la Asociación Ibérica de Patología del Sueño

PONENCIAS

BIOLOGÍA MOLECULAR, MARCADORES BIOLÓGICOS Y SAHS

A. Barceló, M. de la Peña y F. Barbé

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

Los avances en el conocimiento de los desórdenes respiratorios durante el sueño junto con el desarrollo de ensayos sensibles que permiten detectar niveles fisiológicos de distintos mediadores biológicos han evidenciado la existencia de interacciones entre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) y determinadas alteraciones endocrinas y metabólicas. El SAHS se ha asociado a alteraciones en el metabolismo de diferentes proteínas, hormonas, citoquinas y neuropéptidos que intervienen en el control del peso corporal, regulación del sueño, inflamación y riesgo cardiovascular. Estos posibles mediadores biológicos se han relacionado con la expresión clínica y/o con las complicaciones del SAHS aunque los mecanismos íntimos son desconocidos y es probable que determinados genes relacionados con los principales factores de riesgo influyeran en la expresión y síntesis de estos marcadores.

Una revisión crítica sobre el tema indica que existen diversas alteraciones bioquímicas que pueden jugar un papel patogénico relevante. Entre ellas destacan las siguientes:

1. La obesidad se asocia con frecuencia al SAHS. Se ha sugerido la existencia de un síndrome metabólico que incluya conjuntamente obesidad y SAHS, en el que quizás podrían participar factores genéticos que modulen simultáneamente la biología del adipocito y el control ventilatorio. La coexistencia de SAHS y obesidad favorecería el desarrollo de otros factores de riesgo cardiovascular (síndrome Z: SAHS, obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, resistencia insulínica).
2. Los pacientes con SAHS presentan niveles elevados de leptina en sangre. La leptina es una hormona sintetizada en el tejido adiposo, que interviene en control del peso corporal, a la que recientemente se han atribuido importantes efectos fisiológicos sobre el control de la respiración. No se conoce el papel de la leptina en el SAHS, pero la disminución de los niveles plasmáticos observada tras el tratamiento con CPAP sugiere que el SAHS puede ser un inductor de la síntesis de esta hormona. La leptina interacciona a nivel hipotalámico sobre dos neuropeptidos descubiertos recientemente, el neuropeptido Y y las orexinas, a su vez implicados en el control de la conducta nutritiva y la regulación del sueño.
3. En relación a las citoquinas, se ha observado que en pacientes con SAHS hay un aumento en la concentración plasmática de interleucina-6 (IL6), y una alteración en el ritmo circadiano de secreción del factor de necrosis tumoral (TNF α). Se ha sugerido que estas alteraciones podrían constituir la base biológica de la somnolencia diurna y fatiga asociadas al SAHS. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el tejido adiposo contribuye significativamente en la síntesis de IL6 y TNF α y no ha sido explorado la posible relevancia de estas citoquinas en pacientes con SAHS no obesos ni en pacientes sin somnolencia.
4. El SAHS representa un factor de riesgo cardiovascular. Disponemos de evidencias acerca de un posible papel aterogénico atribuible a las alteraciones respiratorias de estos pacientes, a través de diferentes mecanismos: aumento de actividad del sistema nervioso simpático, disfunción endotelial con alteraciones en la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, P-Selectina...), síntesis de factores quimiotáticos y de crecimiento (TGF β , PDGF...), pérdida del tono vascular (desequilibrios entre factores vasoconstrictores (endotelina-1, angiotensina II, tromboxanos) y vasodilatadores (prostaciclina, óxido nítrico), aumento en la oxidación de lipoproteínas, niveles de homocisteína elevados, desequilibrios en el sistema de la coagulación (agregación plaquetaria aumentada, disminución de la actividad fibrinolítica...) o incluso alteraciones en el proceso de regeneración endotelial (disminución de células endoteliales progenitoras). Por otra parte, actualmente también tiende a considerarse la enfermedad cardiovascular como un proceso inflamatorio que, en respuesta a diversos estímulos, favorece el desarrollo de la placa arterioesclerótica. Es posible que el SAHS pueda contribuir a dicha respuesta a través de mediadores proinflamatorios (proteína C reactiva, IL6, TNF α).
5. Existen evidencias sobre la existencia de una base genética en la expresión del SAHS. Sin embargo, el

SAHS es un trastorno complejo y los posibles genes relevantes diversos. Recientemente se han identificado regiones genómicas candidatas a nivel de los cromosomas 2 y 19. Un análisis más específico de los genes incluidos en las mismas y la detección de posibles polimorfismos será probablemente de gran utilidad para un conocimiento más preciso en este tema.

Los estudios realizados hasta la fecha presentan limitaciones metodológicas (número reducido de sujetos incluidos, falta de control de factores de confusión, falta de caracterización fenotípica adecuada) y no permiten establecer conclusiones firmes. La falta de concordancia entre algunos estudios puede ser debida a la inclusión de grupos heterogéneos (obesos y no obesos, con y sin somnolencia diurna) y poco tipificados, así como a diferentes mecanismos moduladores para cada uno de los diferentes factores de confusión. Por otra parte, las discrepancias observadas entre los estudios de polimorfismos genéticos (gen Apo E, ECA) justifican la necesidad de caracterizar a los pacientes para poder estudiar y distinguir mecanismos fisiopatológicos y marcadores biológicos que pueden no ser los mismos en todos los individuos afectados de SAHS. Por otra parte, el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas requiere ineludiblemente un conocimiento más profundo de las bases celulares y moleculares del SAHS, para lo cual se precisan estudios que eviten todas estas limitaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Barceló A, Barbé F, Llompert E, et al. Neuropeptide Y and leptin in patients with sleep apnea syndrome: role of obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:183-7.
- Barceló A, Barbé F, Llompert E, et al. Effects of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. *Am J Med.* 2004;117:118-21.
- Busquets X, Barbé F, Barceló A, et al. Decreased plasma levels of orexin-A in sleep apnea. *Respiration.* 2005;71:575-9.
- Chin KZ, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation.* 1999;100:706-12.
- Ip MSM, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:670-6.
- Ip MSM, Lam KSL, Ho C, Tsang KWT, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000;118:580-6.
- Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin E, et al. A whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet.* 2003;72:340-50.
- Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, Goldberg AP, Schwartz AR. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:677-82.
- Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Medicine.* 2000;4(6):583-602.
- Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated c-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2002;105:2462-4.
- Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax.* 1998;53 Supl 3:S25-S8.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: re-

lation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1151-8.
Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005;9:211-24.
