



Carta científica

Leptina sérica y marcadores ecográficos de aterosclerosis precoz en pacientes con síndrome de apneas e hipopneas del sueño



Serum Leptin and Ultrasound Markers of Early Atherosclerosis in Patients with Sleep Apnea Hypopnea Syndrome

Estimado Director:

El síndrome de apneas e hipopneas del sueño (SAHS) es una entidad con una prevalencia alta que puede llegar al 34% de los hombres y al 17% de las mujeres¹, y en muchos casos está subdiagnosticado. El SAHS se ha asociado a la disfunción endotelial y a la aterosclerosis, procesos sobre los que tienen impacto además la obesidad y otros problemas metabólicos vinculados estrechamente con este trastorno respiratorio.

La leptina es una hormona peptídica producida en el tejido adiposo que regula la homeostasis energética y la saciedad en el sistema nervioso central; sus niveles indican el grado de adiposidad², y hay evidencias crecientes de su papel en la cascada inflamatoria y en la fisiopatología cardiovascular³.

El SAHS conlleva un aumento de la carga cardiovascular, y la detección de signos de aterosclerosis precoz en estos pacientes podría complementar la estratificación del riesgo. Además, correlacionar la leptina con los marcadores ecográficos de aterosclerosis podría aportar información sobre el posible rol de la hormona en el proceso de engrosamiento de la pared vascular.

Hemos realizado un estudio de casos y controles con el objetivo de investigar la relación entre la leptina sérica y los parámetros de la ecografía doppler de la arteria carótida común en pacientes con SAHS. El protocolo fue aprobado por el comité de ética local y se ajustó a la Declaración de Helsinki. Incluimos 28 individuos: 14 sujetos que cumplieron criterios de SAHS moderado (índice de apneas e hipopneas [IAH] entre 15 y 30) y severo (IAH > 30) por polisomnografía nocturna⁴ (equipo Bitmed® modelo NGP-340), o grupo de casos, que fueron emparejados con otros 14 individuos sanos de fenotipo similar (edad, índice de masa corporal [IMC], circunferencia), o grupo control. A toda la muestra se le extrajo sangre para análisis de laboratorio, incluyendo la determinación del nivel basal en ayunas de leptina en suero (Leptin Human ELISA, Clinical Range® BioVendor, República Checa), y se realizó una ecografía doppler de ambas arterias carótidas comunes (equipo MayLab 30 Esaote, transductor lineal de 7,5 Mhz) por un cardiólogo experimentado en la técnica y desconocedor del brazo al que pertenecían los pacientes y de los hallazgos del resto de pruebas. Se cuantificó el grosor íntima-media (*intima-media thickness* [IMT]), la velocidad sistólica de la onda de pulso (*peak wave velocity* [PWV]) y el diámetro intraluminal de la arteria carótida común, derecha e izquierda, a 10 mm de la bifurcación. Las variables continuas se presentan como medias (\pm desviación estándar) y las variables categóricas se presentan

Tabla 1

Características clínicas, polisomnográficas, ultrasonográficas y analíticas

	Controles (n = 14)	SAHS (n = 14)	p
Edad (años)	44 \pm 9	43 \pm 6	0,60
Mujeres	6 (42,7%)	7 (38,9%)	0,59
Peso (kg)	102 \pm 17	110 \pm 18	0,28
Talla (m)	1,65 \pm 0,09	1,67 \pm 0,09	0,63
IMC (kg/m ²)	38 \pm 6	39 \pm 6	0,43
Perímetro cervical (cm)	39 \pm 5	44 \pm 5	0,006
Circunferencia abdominal (cm)	123 \pm 16	126 \pm 15	0,66
Puntuación de Epworth > 10	2 (14,3%)	12 (66,7%)	0,002
PSG nocturna			
IAH	1,7 \pm 1,8	49,8 \pm 34,9	0,0001
SaO ₂ %	95,8 \pm 1,3	92,3 \pm 4,3	0,01
TD90	0,2 \pm 0,5	20,5 \pm 24,3	0,005
Parámetros de la ecografía doppler			
Grosor íntima-media (IMT) (mm)	0,75 \pm 0,11	0,83 \pm 0,07	0,01
Velocidad onda de pulso (PWV) (cm/s)	49 \pm 14	49 \pm 19	0,48
Diámetro de la arteria (mm)	7,45 \pm 0,54	7,02 \pm 0,67	0,04
Leptina sérica (ng/ml)	30 \pm 17	38 \pm 32	0,19

DE: desviación estándar; IAH: índice de apneas e hipopneas; IMC: índice de masa corporal; SaO₂%: saturación de O₂ media nocturna.

como frecuencias y porcentajes. Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante la prueba t de Student para variables continuas y la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas. Se utilizaron modelos de regresión logística y lineal multivariados para evaluar las asociaciones entre los parámetros de la PSG y los niveles de leptina con los marcadores de la ecografía. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.).

La tabla 1 muestra las características y los hallazgos de ambos grupos. No había diferencias en la composición por género ni en las características antropométricas, excepto el perímetro cervical, que fue mayor en el grupo SAHS. El IMT carotídeo fue mayor y el diámetro intraluminal menor en los pacientes con SAHS respecto al grupo control ($p < 0,05$). Hubo una correlación significativa entre un mayor IAH y menor SaO₂% con un IMT y PWV más altos (IAH-IMT $r = 0,54$, $p = 0,025$; IAH-PWV $r = 0,5$, $p = 0,007$; SaO₂%-IMT $r = -0,49$, $p = 0,007$; SaO₂%-PWV $r = -0,51$, $p = 0,006$). En términos de valor absoluto, los niveles de leptina fueron más altos en los individuos con SAHS, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística. Niveles más altos de leptina se asociaron a menor saturación media nocturna (SaO₂%) ($r = -0,42$, $p = 0,02$) y hubo una correlación positiva de la concentración sérica de la hormona con el IMT de la arteria carótida común izquierda en toda la muestra ($r = 0,36$, $p = 0,03$).

Los hallazgos ecográficos carotídeos en los pacientes con SAHS fueron más próximos a los signos de aterosclerosis carotídea incipiente que en el grupo control, y aunque no hubo diferencias en ambos grupos en la concentración sérica de leptina, niveles más

altos se asociaron a peor SaO₂% y a un mayor grosor íntima-media. La asociación del SAHS con aterosclerosis subclínica por ecografía ha sido reportada recientemente en una amplia cohorte de pacientes menores de 68 años². También, estudios previos^{3,5} han encontrado que los pacientes con SAHS tienen niveles más altos de leptina en comparación con sujetos sin SAHS; la diferencia con nuestros resultados podría estar explicada por el pequeño tamaño de nuestra muestra, sin descartar el posible papel de la variación circadiana de los niveles de la hormona. Niveles altos de leptina también se han asociado a mayores alteraciones en los parámetros polisomnográficos⁶, y uno de los mecanismos que podría mediar este fenómeno es la hipoxia intermitente, la cual tiene efecto estimulante en la liberación de la hormona por el tejido adiposo⁷. La leptina está asociada a un aumento de la actividad simpática, elevación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, y también participa en la actividad inflamatoria y en el estrés oxidativo³, procesos que en su conjunto están implicados en la patogénesis de la aterosclerosis. Estos fenómenos han de mediar una mayor presencia de signos de aterosclerosis subclínica en relación con la leptinemia en estos pacientes. Se necesitan más estudios que refuercen esta hipótesis.

Financiación

Este estudio recibió financiación parcial por la Fundación para el desarrollo de la Ciencia y la Tecnología (FUNDACITE) de Venezuela, registro RBV20091106.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006–14.
2. Zhao YY, Javaheri S, Wang R, Guo N, Koo BB, Stein JH, et al. Associations between sleep apnea and subclinical carotid atherosclerosis: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke*. 2019;50:3340–6.
3. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279:H234–7.
4. Durán-Cantolla J, González-Mangado M. Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005;41 Supl 4:7–9.
5. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118:580–6.
6. Ozturk L, Unal M, Tamer L, Celikoglu F. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:538–40.
7. Grosfeld A, Zilberfarb V, Turban S, André J, Guerre-Millo M, Issad T. Hypoxia increases leptin expression in human PAZ6 adipose cells. *Diabetologia*. 2002;45:527–30.

Jesús Velásquez-Rodríguez^{a,b,*}, Tamara Ortiz-Maraima^b,
María Patricia Rodríguez-Viñoles^b, Rosaly Buccé^b,
Alicia Jorquera^b y Benito Rodríguez^b

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid, España

^b Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente, Puerto La Cruz, Venezuela

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus1286@gmail.com (J. Velásquez-Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.035>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pro-fibrotic Factors as Potential Biomarkers of Anti-fibrotic Drug Therapy in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis



Factores profibróticos como potenciales biomarcadores de la terapia antifibrótica en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

Dear Editor:

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic and progressive fatal fibrotic interstitial lung disease of unknown etiology characterized by progressive deposition of extracellular matrix and destruction of alveolar architecture.¹ It results in respiratory failure and patients have a poor prognosis, the median survival being about 3–5 years following diagnosis.² Lung transplantation is the only curative treatment for IPF. However, notable advances have been made in its pharmacological therapy during the last 5 years with the development of new agents designed to inhibit the processes that drive fibrosis.³ Promising results have recently been made public from phase I and II clinical trials with the novel targets of the autotaxin-lysophosphatidic acid (ATX/LPA) pathway,^{4,5} and the transforming growth factor- β (TGF- β) pathway^{6,7} that are hypothesized to be central in the development of IPF.^{8,9} Thus, the ATX inhibitor GLPG1690 was generally well tolerated and exhibited a safety profile similar to placebo, demonstrating favorable effects on mean change from baseline in forced vital capacity (FVC) at week 12 compared to placebo (25 mL vs –70 mL).⁵ Two phase III trials are currently ongoing.¹⁰ In the case of TGF- β suppression,

GSK3008348 an α v β 6 integrin inhibitor administered as an inhaled solution, was also well tolerated with no reports of serious adverse events or clinically significant abnormalities that were attributable to study treatment.⁶ Due to the increasing interest triggered by the new agents, reliable serum biomarkers would help to improve both diagnostic approach and monitoring of drug effects. Thus, serum levels of surfactant protein A (SP-A), a pulmonary collectin, have been shown to be useful in predicting prognosis or monitoring disease activity.^{11,12} Even changes in serum SP-A levels could reflect the outcomes of anti-fibrotic drug therapy with pirfenidone or nintedanib.¹³ The usefulness of serum biomarkers in patients undergoing anti-fibrotic drug therapy based on (ATX/LPA) and TGF- β pathways is not well characterized. The purpose of this study is to assess whether the pro-fibrotic compounds ATX, LPA and TGF- β , together with SP-A, could serve as potential biomarkers to monitor the therapeutic response of these novel IPF treatments.

We here report the results of a single-center study consisted of the measurement of serum levels of pro-fibrotic markers in 29 IPF confirmed patients recruited from the Interstitial Lung Diseases Unit at the Pneumology Service at University Hospital of Malaga ‘Virgen de la Victoria’ during 56 months. Thirty healthy individuals were included as comparison group and paired with sex, age, and smoking status with IPF patients. The local ethics committee approved this study. Prior to enrolment, participants were informed about the study, and provided written informed consent. A multidisciplinary group of Pneumologists, Radiologists and Pathologists established and discussed the diagnostics of IPF cases following the European Respiratory Society/American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Society criteria.¹