

Quest Diagnostics

Boletín Informativo Especializado

Año 2

No. 2

OBESIDAD

Durante las últimas décadas la obesidad se ha convertido en una epidemia de alta incidencia en la población mundial, principalmente en las sociedades



desarrolladas en las que la abundancia de alimentos altamente energéticos aunada a una disminución en la actividad física originada por el gran desarrollo tecnológico, han sido determinantes ⁽¹⁾.

Destaca la importancia de la obesidad por su asociación con importantes problemas de salud como la diabetes mellitus ⁽²⁾, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y diversos tipos de cáncer principalmente, además de representar un problema estético y psiquiátrico ⁽³⁾.

La obesidad es el resultado de un desequilibrio crónico entre el consumo y el gasto de energía; dicho desequilibrio ha sido atribuido a factores ambientales ya mencionados, amplificados por cierta predisposición genética ⁽²⁾.

Recientemente ha habido un avance muy importante en el conocimiento de los mecanismos involucrados en el origen de la obesidad desde el descubrimiento del gen obeso (ob) localizado en el cromosoma 7 y su producto génico la leptina, empezando a conocerse los procesos moleculares que intervienen en la regulación de la ingesta y del gasto energético ⁽⁴⁾.

La leptina es un péptido glucosilado que comparte algunas similitudes estructurales con las citocinas, y su receptor es similar al de éstas. Es producida por el tejido graso considerado actualmente como un órgano endócrino y no solamente como un reservorio estático de grasa. Su presencia en el no ha demostrado que sea en depósitos intracelulares; se sugiere que los estímulos actúan sobre su síntesis. Interviene en la regulación del consumo de alimentos y del gasto energético ⁽⁵⁾.

La leptina atraviesa la barrera hemato-encefálica para llegar a presentar su efecto central e interactuar con sus receptores hipotalámicos a través de su receptor (obrb) ⁽⁶⁾. El hipotálamo es el sitio para la integración de señales que regulan la homeostasis energética. Dicho receptor presenta un elevado nivel de expresión en neuronas de varios núcleos hipotalámicos: arcuato, paraventricular y ventromediano; todos involucrados en la regulación del comportamiento alimentario y del balance energético ⁽⁷⁾.

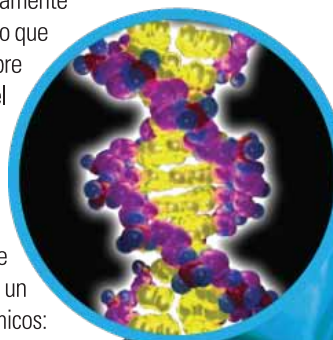
El núcleo arcuato es el principal sitio de acción de la leptina en el hipotálamo, el

cual comprende dos poblaciones de neuronas: la primera representa la vía orexigénica (inductora del apetito) y libera al neuropéptido. Y la segunda forma parte de la vía anorexigénica (inductora de saciedad) y sus neuronas secretan proopiomelano cortina (POMC). El neuropéptido Y (NPY) y la melanocortina (MC4), son a través de los cuales interactúa la leptina en el hipotálamo.

Las lesiones en el hipotálamo ventromediano (HVM) provocan hiperfagia y obesidad; lesiones en el hipotálamo lateral (HL) provocan hipofagia y pérdida de peso, las que ponen de manifiesto la existencia del centro del hambre (HVM) y de la saciedad (HL) ⁽⁸⁾.

El NPY es la vía más importante como mediador de

su efecto sobre el apetito; la leptina determina una supresión del mismo que conduce a una disminución del consumo de alimentos e incremento en la actividad metabólica ⁽⁹⁾. El NPY regula los niveles periféricos de insulina, glucocorticoides, norepinefrina, diversos nutrientes a través de cambios en el comportamiento alimentario y en la función endócrina ⁽¹⁰⁾.



Laboratorios de Análisis Clínicos

Quest Diagnostics

La secreción de leptina obedece a un ritmo circadiano con pulsos cada 45 minutos⁽⁷⁾. Su concentración aumenta durante el día y alcanza un pico alrededor de la media noche, para decrecer hasta el inicio de un nuevo ciclo con la aparición de la luz solar. Su concentración depende de la alimentación: sus niveles circulantes aumentan en las primeras horas después de la ingesta; en situaciones de ayuno se presenta un descenso importante. La concentración de insulina plasmática también influye en su concentración a través de su acción estimulante sobre el adiposito. La concentración de insulina es proporcional al grado de adiposidad, y su acción sobre los receptores hipotalámicos es análoga a la de la leptina⁽¹²⁾. Otras hormonas también intervienen en su secreción: los glucocorticoides, la hormona de crecimiento, y las hormonas tiroideas⁽¹¹⁾.

La concentración plasmática de leptina es más elevada en las mujeres como resultado de la estimulación por los estrógenos y porque tienen más grasa corporal⁽¹³⁾.

En la obesidad humana los niveles circulantes de leptina son elevados, pero puede tratarse de una resistencia a la acción de la hormona por defecto en sus receptores hipotalámicos⁽¹⁴⁾.



Así mismo puede ocurrir una alteración en la producción de leptina por el tejido adiposo, que ocasione aumento de peso corporal y obesidad⁽¹⁵⁾.

Los niveles en adultos con un índice de masa corporal (BMI) entre 18 y 25 son:

Hombres de 1.2 a 9.5 ng/mL

Mujeres de 4.1 a 25.0 ng/mL

Son necesarias nuevas investigaciones sobre el desarrollo de la leptina y su uso terapéutico sin riesgo para la salud.

Mucho se ha avanzado en los complejos mecanismos relacionados con la alimentación; desde el descubrimiento del gen obeso, se han identificado varios neuropéptidos de regulación positiva (NPY orexinas, opiáceos) y de regulación negativa (leptina, melanocortinas) entre otros, así como aspectos de interregulación: pero queda mucho por aclarar teniendo en consideración la variabilidad genética y la complejidad del organismo humano.



La búsqueda de agentes capaces de tratar la obesidad es cada vez más importante y la utilización de la leptina es sólo una de las posibilidades de tratamiento.

Estrategias futuras deben enfocar la prevención de esta compleja enfermedad ya considerada epidemia mundial.

BIBLIOGRAFIA

1) Hill JO, Peters JC "Environmental contributions to the obesity epidemic" Science 1998; 280: 1371-4.

2) Hofbauer KG. "Molecular pathways to obesity", Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26 (2): 18-27.

3) Rose DP, Komninou D, Stephenson GD, "Obesity adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer" Obes Rev 2004; 5(3); 153-65.

4) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman Jm, "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue" Nature 1994: 372: 425-32.

5) Lafontan M, "Fat cells afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity". Annu Rev Pharm toxicol 2005; 45: 119-146.

6) Bjorback C, Votani S, Da Silva B, Flier JS, "Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the Leptin receptor" J Biol Chem 1997; 272: 32686-32695.

7) Elmquist JK, Bjorback C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB, "Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain" J Comp Neurol 1998; 395: 535-574.

8) Abhiram S, Minireview: a hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin "Endocrinology 2004; 145(6): 2613-20.

9) Kalva SP, Kalra PS, "Neuropeptide Y: a physiological orexigen modulated by the feed back action of ghrelin and leptin" Endocrine 2003; 22(1): 49-56.

10) Gerald C, Walker N, Ciccione L, Gustafson E L, Batzl-Hartman C, Smith K, "A receptor subtype involved in neuropeptide Y food in take" Nature 1996: 382: 168-70.

11) Canello R, Tounian A, Poitou Ch, Clement K, "Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans" Diabetes Metab 2004: 30(3): 215-27.

12) Sanchis D, Balada F, Picó C, Grassa MM, Virgili J, Peinado J, et al "OleyL estrona induces the loss of body fat in rats" Inst J Obesity 1996: 20: 588-94.

13) Rosenbaum M, Leibel RI, "Role of gonadal steroids in the sexual dimorphism in body composition and circulating concentrations of leptin" J Clin Endocrinol Metab 1999: 84; 1784-9.

14) Paulou A, Bonet MI, Rodriguez A M, "El sistema de control del peso corporal y la obesidad a la luz de la tecnología de los transgénicos" Nutrición y Obesidad 2001; 4(5): 221-51.

15) Jeanrenaud FR, Jeamrenaud B, "Obesity Leptin, and the brain" N Eng J Med 1996: 334(5): 324-5.

GlycoMark

Es una nueva prueba sanguínea aprobada por la FDA para monitorear en periodos intermedios el control de la glicemia en personas con diabetes. Consiste en la medida del 1.5 anhydroglucitol (1.5 AG) en el suero o plasma (EDTA), un monosacárido con estructura química muy similar a la de la glucosa, el cual es ingerido con los alimentos, y su concentración sanguínea permanece a un nivel constante en sujetos normales.

Sin embargo, cuando los niveles de glucosa están anormalmente elevados y ocurre glucosuria, los niveles sanguíneos de 1.5, AG bajan y su descenso es inversamente proporcional al grado de hiperglicemia⁽¹⁾.

La diabetes mellitus es una de las pandemias más importantes en la actualidad, en particular la de tipo 2 que supone un problema de salud pública.

La Asociación Americana de Diabetes hace énfasis en la importancia del control de la glicemia en ambos tipos de diabetes 1 y 2; permite medir el éxito terapéutico, realizar ajustes o añadir nuevas terapias⁽²⁾.

El objetivo principal en el tratamiento de la diabetes, consiste en lograr el mantenimiento de la glicemia a largo plazo, a un nivel lo más cercano posible al normal, a fin de reducir al mínimo el riesgo de complicaciones vasculares a largo plazo.

Existe evidencia científica que correlaciona la hiperglicemia con las complicaciones que se originan a largo plazo⁽³⁾.

Inicialmente, la medida de la glicemia en ayuno representó la prueba ideal para su control pero este parámetro no revela el verdadero estado de la glicemia, debido a que está sujeto a numerosas variables: dieta de días anteriores, enfermedades agudas, estado de hidratación etc. Una simple medida de la glucosa en ayuno indica el estado del paciente en las horas previas y no es representativa.

En los últimos lustros se demostró que la glucosa sanguínea se une a la hemoglobina para formar un compuesto; la hemoglobina glicosilada, cuya concentración es proporcional al nivel de glucosa sanguínea⁽⁴⁾. El porcentaje de la hemoglobina que está unida a la glucosa se acumula durante toda la vida de los eritrocitos (90 días) y refleja el nivel de glicemia durante ese lapso. La glicolización de la hemoglobina se considera actualmente la mejor prueba disponible para el monitoreo del paciente diabético. Sin embargo, se requería una prueba en periodos intermedios más breves que permitiera observar el efecto del tratamiento y el control de la glucosa sin tener que esperar varios meses.

La nueva prueba GlycoMark informa sobre glicemias post-prandiales en un período de 48 horas a una o dos semanas en una sola muestra de sangre.

Como se mencionó anteriormente consiste en determinar la concentración sanguínea del 1.5 AG, el cual refleja cambios en la glicemia en el breve tiempo mencionado. El monosacárido 1.5 A-G se encuentra en la dieta por ejemplo: los cereales, la carne de res y de puerco contienen cantidades relativamente elevadas; el fríjol de soya contiene cantidades muy elevadas. Una pequeña fracción (10 %) deriva de síntesis endógena⁽⁵⁾. Su concentración sanguínea es relativamente amplia, se obtienen cifras de: 10.7-32.0 mg/mL en hombres y 6.8-29.3 mg/mL en mujeres, valores inferiores a 10 mg/mL son indicativos de glucosa post-prandial elevada en diabéticos moderados no controlados⁽⁶⁾.

En el individuo normal no diabético la concentración de 1.5 AG en la sangre se atribuye a una ingestión, distribución y excreción constantes, sin sufrir alteración metabólica. Sin embargo, en periodos de hiperglicemia y glucosuria, la excreción urinaria del 1.5 AG está aumentada debido a una competencia con la glucosa en la reabsorción a nivel del túbulo renal proximal, y consecuentemente su nivel sanguíneo está disminuido; a mayor eliminación renal de glucosa, menor reabsorción de 1.5 AG, que aumenta su excreción urinaria y disminuye su nivel sanguíneo. Cuando el sujeto diabético tiene hiperglicemia, el nivel sérico de 1.5 AG disminuye rápidamente; una vez realizado el control estricto de la glicemia se recupera⁽⁷⁾. (Esta prueba no debe usarse en pacientes obstétricas y en pacientes con insuficiencia renal).



La recuperación consistente del nivel sanguíneo del 1.5 AG proporciona una rápida información de la respuesta del paciente al tratamiento. La información derivada del monitoreo del paciente diabético con el nivel sérico de 1.5 AG es diferente del monitoreo con hemoglobina glucosilada, la cual provee un promedio de la glicemia por un período de 6 a 8 semanas. Cambios en la concentración sérica de 1.5 AG, reflejan cambios en la glicemia sobre un corto período de tiempo (días a semanas), y pueden proporcionar información sobre variaciones de la glicemia que no son registradas por otros procedimientos^(8,9).

Yamanouchi en un estudio multicéntrico evaluó a 342 sujetos con pruebas de tolerancia a la glucosa normal y comparó la determinación de 1.5 AG con los resultados obtenidos en 460 diabéticos; en dicho estudio la 1.5 AG demostró 84 % de sensibilidad y 93 % de especificidad en pacientes diabéticos. Los investigadores concluyen que dicho marcador es suficientemente sensible y específico mientras que otros no lo son⁽¹⁰⁾.

Valores esperados

En un estudio realizado con población normal para determinar rangos de referencia de 1.5 AG, incluyó 224 individuos de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y más de 40 años; incluyó a afroamericanos, caucásicos, asiáticos e hispanos. Los resultados obtenidos no demostraron diferencias de edades⁽⁶⁾. Una guía para interpretar los niveles sanguíneos de 1.5 AG y su relación con diabéticos, hecha en Japón, tiene propósitos informativos únicamente. Cada laboratorio deberá establecer su rango de referencia⁽⁶⁾.

- 1) Akanuma H, Ogawa K, Lee Y, Akanuma Y, "Reduced levels of plasma 1.5 anhydroglucitol in diabetic patients" J Biochem (Tokio) 1981; 90;157-62.
- 2) American Diabetes Association, Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus "Diabetes Care 2002;25 (supplement 1) 537.
- 3) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus N Eng J. Med. 1993; 329-977-986.
- 4) American Diabetes Association "Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus" Diabetes Care 2002; 25 (supplement 1) 837.
- 5) Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H. "Origin and disposal of 1.5 anhydroglucitol, a major polyol in the human body" Am J Physiol 1992; 263-268-73.

GlycoMark (µg/mL)	Valoración de Diabetes	Glicemia
14.0 ó >	Normal	< 160 mg/dL
10.0 - 13.9	Glicemia Controlada	< 200 mg/dL
6.0 - 9.9	Moderadamente Controlada	200 - 300 mg/dL
2.0 - 5.9	Pobremente Controlada	> 300 mg/dL
1.9 ó <	Muy pobremente Controlada	> 400 mg/dL

Niveles bajos de 1.5 AG en sangre se han observado en el embarazo, insuficiencia renal terminal, pacientes en diálisis, cirrosis avanzada e incapacidad prolongada para la alimentación oral.

Así mismo, los valores pueden aumentar durante la alimentación endovenosa y descender en pacientes bajo tratamiento con esteroides⁽⁶⁾.

Nowatzke W. et al, hacen una evaluación de la determinación sérica de 1.5 anhydroglucitol y miden los intervalos de referencia en un analizador Hitachi 917⁽¹¹⁾. El interés médico en la medida de 1.5 AG deriva de su uso potencial como marcador del control de la glicemia en el monitoreo de la diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFIA

- 6) Buse JB, Freeman J, Edelman S, Javanovic L, McGill J, "Serum 1.5 Anhydroglucitol (Glycomark) A Short-Term Glycemic Marker" Diabetes Technology therapeutics 2003; 5; 355-363.
- 7) Kilpatrick ES, Keevil Bg, Richmond KL, Newland p, Addison GM, "Plasma 1.5 anhydroglucitol concentrations are influenced by variation in the renal threshold for glucose" Diabetes Med, 1999; 16-496-9.
- 8) Stickler D, Turk J, "A kinetic mass balance model for 15 anhydroglucitol; applications to monitoring of glycemic control" Am J Physiol 1997; 273; 821-30.
- 9) Yamanouchi T, Ogata N, Tagaya T, "Clinical usefulness of serum 1.5 anhydroglucitol in monitoring glycaemia control". Lancet 1996; 347; 1514-8.
- 10) Yamanouchi T, Akanuma Y, Toyota T, "Comparison of 1.5 anhydroglucitol, HbA1c, and fructosamine for detection of diabetes mellitus" Diabetes 1991; 40;52-7.

www.QuestDiagnostics.com

Para más información al respecto comunicarse con:

Dr. Francisco Durazo Quiróz
 Director Académico
 Tel. (01 55) 4160•1304
 Email: Francisco.X.Durazo@QuestDiagnostics.com

Dr. Francisco Capelini Rodríguez
 Director Médico
 Tel. (01 55) 4160•1304
 Email: Francisco.X.Capelini@QuestDiagnostics.com

Centro de Atención a Pacientes, Cd. de México
(55) 4160•7777
 Centro de Atención a Pacientes, Cd. Juárez
(656) 688•0630
 Interior de la República
01•800•527•7534



Laboratorios de Análisis Clínicos

© 2009 Derechos Reservados Quest Diagnostics. El presente Boletín Informativo es una publicación de Quest Diagnostics, y se distribuye en México por cortesía de Quest Diagnostics. Los textos fueron elaborados por el Comité Científico de Quest Diagnostics. Se prohíbe la reproducción del contenido por cualquier sistema, sin la autorización escrita del editor. Los conceptos emitidos en los artículos son responsabilidad de los autores, y no comprometen las opiniones de los editores ni de la empresa auspiciante. Quest Diagnostics, su logo y todas las marcas de Quest Diagnostics son marcas de Quest Diagnostics © 2000 - 2009 Quest Diagnostics Incorporated. Todos los derechos reservados. Todas las marcas de terceros ® y ™ son propiedad de sus respectivos propietarios.

Esta Información no pretende proporcionar ningún consejo médico específico o profesional. Su médico deberá proporcionarle consejo médico definitivo, así como las respuestas a sus inquietudes sobre el tema.

En su localidad, si no cuenta con un CAP (Centro de Atención a Pacientes) de Quest Diagnostics, refiera al laboratorio de su preferencia con alianza de Quest Diagnostics.

POR LA CALIDAD DE LA SALUD