

Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”. La Habana

SOBRE EL PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA OBESIDAD

*Sergio Santana Porbén*¹.

INTRODUCCIÓN

La expansión global de la obesidad, y el impacto que ejerce sobre el cuadro de salud de las personas y las sociedades, obligan a la adopción y conducción de protocolos asistenciales que se orienten al reconocimiento temprano del exceso de peso en el sujeto, y la elaboración de juicios de valor y pronóstico sobre el riesgo de ocurrencia de aquellas entidades que hoy se engloban dentro del reconocido por todos como “Síndrome metabólico” (SM), y que puedan ensombrecer la evolución ulterior del obeso.¹⁻²

La obesidad se origina de un ingreso energético crónicamente desmedido en un sujeto sedentario, o con una actividad física insuficiente que equilibre las cantidades ingeridas de energía alimentaria.³⁻⁴ El exceso de energía se acumula en forma de triglicéridos en las distintas locaciones del tejido adiposo, distorsionando así el tamaño y la actividad metabólica y endocrina de las mismas, y las relaciones que ellas sostienen con otros tejidos y órganos de la economía. Colocado frente a cantidades de energía metabólica desbordadas para las necesidades corrientes, la célula disminuye la internalización de la glucosa (el principal sustrato metabólico del organismo) al reducir la sensibilidad a la acción de la insulina. Ello se logra impidiendo la expresión de receptores a la hormona en la superficie de la célula y/o desconectando los eventos post-receptor de la cascada de eventos ligando-receptor. Se instala así la insulinoresistencia: el fenómeno metabólico que subyace en la ontogenia y la filogenia del Síndrome metabólico.⁵⁻⁶

La concurrencia de hiperglicemia, hipertrigliceridemia, y resistencia aumentada a la insulina promueve la aterosclerosis: sustrato histopatológico de las complicaciones de la obesidad señaladas a mediano y largo plazo, como la esteatosis hepática no alcohólica, la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la nefroesclerosis, la insuficiencia arterial periférica, y la retinopatía crónica: entidades todas que se constituyen en las causas de morbimortalidad del sujeto obeso.⁷⁻⁸ En virtud de todo lo anterior, junto con los protocolos de evaluación clínica, antropométrica y dietética del sujeto que sufre de exceso de peso, también se deben implementar otros que se orienten al reconocimiento de la insulinoresistencia, por un lado; y el análisis de la utilización periférica de la energía metabólica, el daño aterosclerótico, y la repercusión orgánica de la obesidad, por el otro.

¹ Médico. Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesor Asistente.

Tabla 1. Propuesta de evaluación bioquímica del sujeto obeso.

Dominio metabólico	Determinación propuesta
Resistencia a la insulina	<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia en ayunas • Glicemia post-pandrial • Tolerancia a una sobrecarga oral de glucosa • Insulina • Índice HOMA
Utilización periférica de la energía metabólica Daño aterosclerótico	<ul style="list-style-type: none"> • Triglicéridos • Colesterol total • Fracciones lipídicas séricas
Repercusión sobre órganos-diana	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica • Filtrado glomerular • Albuminuria de 24 horas • Transaminasas hepáticas
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Uratos • Estados procoagulantes

Fuente: Construcción propia del autor.

En todo sujeto obeso se deberían ensayar las cifras séricas de glucosa tras un ayuno de (al menos) 8 horas.⁹⁻¹¹ Una glicemia elevada indicaría la temprana presencia de resistencia periférica a la insulina, y debería ir seguida de estudios dinámicos que examinen cómo el sujeto manipula la energía metabólica, tales como la glicemia post-pandrial (tras la ingestión de cantidades especificadas de alimentos), y la prueba de tolerancia a la sobrecarga oral de glucosa (determinada tras la administración al sujeto en ayunas de 75 gramos de dextrosa).¹¹⁻¹³

En las fases primeras de la resistencia a la insulina ocurre una secreción aumentada de insulina.¹⁴⁻¹⁶ De mantenerse la hiperglicemia, se produce el agotamiento pancreático, y la concentración sérica de insulina disminuye. Luego, la determinación de las cifras séricas de insulina tras ayuno en un sujeto obeso que ya se muestra con hiperglicemia puede ayudar a ubicar el momento exacto de la evolución de la respuesta pancreática endocrina al exceso de peso.¹⁶⁻¹⁸ El índice HOMA-R (que se refiere al “Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance”) vincula las cifras séricas de insulina y glucosa obtenidas en un sujeto en ayunas durante una sobrecarga oral con 75 gramos de dextrosa. Una insulina plasmática a las 2 horas $> 60 \mu\text{U.L}^{-1}$; y un Índice HOMA-R > 3.2 pueden servir para establecer el diagnóstico de insulinoresistencia.

La hipertrigliceridemia constatada en ayunas en un sujeto obeso es un signo de mal pronóstico, pues ya habla de la instalación de complicaciones metabólicas tempranas de la resistencia a la insulina y la hiperglicemia.¹⁹⁻²³ La determinación de las cifras séricas basales de triglicéridos tras ayuno se debe complementar con el ensayo del colesterol sérico y las distintas fracciones lipídicas, primero, y la estimación del riesgo aterosclerótico, después.²⁴⁻²⁵ El riesgo aterosclerótico es importante si en el sujeto concurren cifras elevadas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con valores disminuidos de las lipoproteínas de elevada densidad (HDL). El análisis de las fracciones lipídicas séricas puede ser más efectivo que la determinación de las apoproteínas A1 y B, como se propugnó en su momento.

El diagnóstico bioquímico también debe orientarse a examinar la repercusión del exceso de peso (y la insulinoresistencia subyacente) sobre los órganos-diana, como el hígado y el riñón. La elevación de las transaminasas hepáticas (ALAT/ASAT) en el sujeto obeso debe asumirse como una manifestación de la esteatitis hepática alcohólica, sobre todo si en encuentros previos se constataron hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, e infiltración grasa del hígado.²⁶⁻²⁸ Se debe recordar en este momento que la esteatosis hepática se ha convertido en la primera causa prevenible de cirrosis hepática.²⁹⁻³⁰

El riñón desempeña funciones insustituibles para la economía, no limitadas a la ultrafiltración de la sangre y la elaboración de la orina. En consecuencia, en todo protocolo de evaluación diagnóstica del exceso de peso debería incluirse también el examen del estado corriente de la función renal.³¹⁻³² La creatinina sérica ha sido empleada tradicionalmente como un marcador de la función renal. Las cifras corrientes de creatinina sérica deben convertirse en un estimado de la tasa de filtrado glomerular: metámetro que indica el grado de la afectación del filtrado glomerular.³³⁻³⁴ Un valor del filtrado glomerular $< 60 \text{ mL}\cdot\text{minuto}^{-1}$ establece el diagnóstico de enfermedad renal crónica. Adicionalmente, la elevación de la creatinina sérica en el sujeto obeso habla también de daño endotelial importante y distribuido por todo el organismo.

Bajo ninguna circunstancia debería observarse la presencia de proteínas en la orina del sujeto. Una albuminuria $> 30 \text{ mg}\cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ apunta hacia un daño glomerular significativo, y ensombrece el pronóstico de la evolución del sujeto obeso.³⁵⁻³⁶ De hecho, la constatación de tales cifras de albúmina en la orina es suficiente para justificar la presencia de la enfermedad renal crónica en el sujeto obeso.

El examen bioquímico integral de la insulinoresistencia podría comprender otras pruebas, tales como la determinación de los uratos séricos³⁷⁻³⁸ y los estados procoagulantes.³⁹⁻⁴⁰ La hiperuricemia pueden señalar a los sujetos obesos en riesgo de padecer gota en sus manifestaciones articulares y renales. Por su parte, la ocurrencia de un estado pro-coagulante en el sujeto obeso podría indagarse de las concentraciones séricas del inhibidor del activador del plasminógeno-1 y el fibrinógeno.

Sobre la inclusión de los exámenes bioquímicos en la definición del Síndrome metabólico

En todo sujeto obeso se debe establecer la presencia del SM, a fin de calificar adecuadamente el riesgo endotelial y cardiovascular presente, y de esta manera, intervenirlos tempranamente.⁴¹ Varias definiciones del SM se han propuesto hasta la fecha por distintas organizaciones supranacionales y cuerpos de profesionales.⁴² Si se repasan cuidadosamente los criterios utilizados para la construcción del síndrome, se observa que, además de las mediciones antropométricas como el Índice de Masa Corporal y la circunferencia de la cintura, en la definición del SM se incluyen variables bioquímicas como la glicemia en ayunas, los triglicéridos séricos, y la HDL-colesterol.⁴³ Luego, el médico generalista debe tener a su disposición el acervo tecnológico y analítico requerido para completar la indagación en torno a la presencia del Síndrome metabólico en el sujeto obeso, y el diagnóstico y la estratificación de los distintos factores de riesgo metabólico. De esta manera se asegura una actuación integral en la obesidad: condición esencial para el mejor tratamiento de esta entidad.

Otras pruebas diagnósticas en el reconocimiento de las complicaciones asociadas al exceso de peso

Si bien no son pruebas de laboratorio, en este acápite se relacionan varios procedimientos imagenológicos como el ultrasonido (US), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía axial computarizada (TAC) que deben servir para explorar la posible existencia de esteatosis hepática y poliquistosis ovárica en el sujeto obeso: la primera, asociada a consecuencia de la hipertrigliceridemia; y causa de resistencia a la insulina, la insulina.⁴⁴⁻⁵¹ En un sujeto obeso también cabe la realización de pruebas de la función respiratoria.⁵²⁻⁵³ Los trastornos crónicos de la ventilación pulmonar de tipo restrictivo (que pueden resultar en hipercapnia) y la apnea del sueño pueden ser complicaciones de la obesidad mórbida que deben ser puestas en evidencia para su tratamiento oportuno. Finalmente, pero sin ánimos de agotar esta relación de pruebas diagnósticas, en todo sujeto obeso se debe realizar un fondo de ojo a fin de identificar la presencia de retinopatía que indique la calidad y progresión del daño endotelial.⁵⁴⁻⁵⁶

CONCLUSIONES

El examen integral de la obesidad y las complicaciones endocrino-metabólicas asociadas implica el estudio de eventos humorales como la resistencia periférica a la acción de la insulina, los estados alterados de la utilización de los glúcidos, las dislipidemias, el estado de la microvasculatura y el daño endotelial, y la presencia de estados proinflamatorios y protombóticos. El estudio de cada uno de estos dominios conlleva en consecuencia la definición de las apropiadas herramientas analíticas para la elaboración de juicios diagnósticos y pronósticos, así como la evaluación de la respuesta terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Obesity: Assessment and management in primary care. *Am Fam Phys* 2001;63:2185-200.
2. Corio R, Cortés P, Gadea P, Gutiérrez R, Díaz ML, Matilla C; *et al.* Estrategia SEMERGEN, SEEDO y SEEN para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en Atención Primaria. *Medicina Familia* 2007;33:463-5.
3. Tounian P. Body-weight regulation in children: A key to obesity physiopathology understanding. *Arch Pediatr* 2004;11:240-4.
4. Cinti S. Adipose tissues and obesity. *Ital J Anat Embryol* 1999;104:37-51.
5. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:473-81.
6. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444(7121):840-6.
7. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:2696-8.
8. McGill Jr HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105:2712-8.
9. Jarrett RJ, Keen H. Hyperglycaemia and diabetes mellitus. *The Lancet* 1976;308(7993):1009-12.

10. Al Sayegh H, Jarrett RJ. Oral glucose-tolerance tests and the diagnosis of diabetes: Results of a prospective study based on the Whitehall survey. *The Lancet* 1979;314(8140):431-3.
11. Rushforth NB, Miller M, Bennett PH. Fasting and two-hour post-load glucose levels for the diagnosis of diabetes. *Diabetologia* 1979;16:373-9.
12. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 2005;28:902-9.
13. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4231-7.
14. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: Advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E15-E26.
15. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS; *et al.* Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1096-101.
16. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70.
17. Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and β -cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:305-22.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
19. Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:855-67.
20. Hollister LE, Overall JE, Snow HL. Relationship of obesity to serum triglyceride, cholesterol, and uric acid, and to plasma-glucose levels. *Am J Clin Nutr* 1967;20:777-82.
21. Kim-Dorner SJ, Deuster PA, Zeno SA, Remaley AT, Poth M. Should triglycerides and the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? *Metabolism* 2010;59:299-304.
22. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: Time for a reevaluation. *Diabetes* 2011;60:2441-9.
23. Campbell PJ, Carlson MG, Nurjhan N. Fat metabolism in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1994;266:E600-E605.
24. Klop B, Elte J, Cabezas M. Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013;5:1218-40.
25. Bamba V, Rader DJ. Obesity and atherogenic dyslipidemia. *Gastroenterology* 2007;132:2181-90.
26. Del Gaudio A, Boschi L, Del Gaudio GA, Mastrangelo L, Munari D. Liver damage in obese patients. *Obes Surg* 2002;12:802-4.
27. Saviano MC, Brunetti F, Rubino A, Franzese A, Vajro P, Argenziano A; *et al.* Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-32.
28. Díaz Morales MR, Alonso Rodríguez C, Velbes Marquetti P, Hidalgo Costa T. Sobre la asociación entre el hígado graso no alcohólico y la insulinoresistencia. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2017;27:81-97.

29. Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Pediatr Int* 1995;37: 621-5.
30. Nakamura S, Takezawa Y, Nakajima Y, Maeda T. Elevation of glutamic pyruvic transaminase and γ -glutamyl transpeptidase in obesity. *Tohoku J Exp Med* 1980;132:473-8.
31. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:75-84.
32. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1211-7.
33. Friedman AN, Strother M, Quinney SK, Hall S, Perkins SM, Brizendine EJ; *et al.* Measuring the glomerular filtration rate in obese individuals without overt kidney disease. *Nephron Clinical Practice* 2010;116:c224-c234.
34. Anastasio P, Spitali L, Frangiosa A, Molino D, Stellato D, Cirillo E; *et al.* Glomerular filtration rate in severely overweight normotensive humans. *Am J Kidney Dis* 2000;35: 1144-8.
35. Metcalf P, Baker J, Scott A, Wild C, Scragg R, Dryson E.. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension, and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1992;38:1802-8.
36. Du N, Peng H, Chao X, Zhang Q, Tian H, Li H. Interaction of obesity and central obesity on elevated urinary albumin-to-creatinine ratio. *PloS One* 2014 ;9(6):e98926. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0098926>. Fecha de última visita: 7 de Junio del 2020.
37. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R, Chiesa C. Serum uric acid and its association with Metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol* 2009;160:45-52.
38. Facchini F, Chen YDI, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;266:3008-11.
39. Licata G, Scaglione R, Avellone G, Ganguzza A, Corrao S, Arnone S, Di Chiara T. Hemostatic function in young subjects with central obesity: Relationship with left ventricular function. *Metabolism* 1995;44:1417-21.
40. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D; *et al.* A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2541-6.
41. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E; *et al.* Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1039-49.
42. Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: A systematic review. *Int J Obes* 2005;36:1-11.
43. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Medicine* 2011;9(1):48-48. Disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-48>. Fecha de última visita: 8 de Junio del 2020.
44. Fuller MF, Fowler PA, McNeill G, Foster MA. Imaging techniques for the assessment of body composition. *J Nutr* 1994;124(Suppl 8):S1546-S1550.
45. Ross R, Shaw KD, Martel Y, de Guise J, Avruch L. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. *Am J Clin Nutr* 1993;57:470-5.

46. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M; *et al.* The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-0.
47. Radetti G, Kleon W, Stuefer J, Pittschieler K. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. *Acta Paediatrica* 2006;95:833-7.
48. Roldan Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Méndez Sánchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2008;7:212-20.
49. Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J Gastroenterol* 2007;102:2716-7.
50. Yoo RY, Sirlin CB, Gottschalk M, Chang RJ. Ovarian imaging by magnetic resonance in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Fertil Steril* 2005;84:985-95.
51. Barber TM, McCarthy MI, Wass JAH, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2006;65:137-45.
52. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B; *et al.* Lung function impairment and metabolic syndrome: The critical role of abdominal obesity. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;179:509-16.
53. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Canad Resp J* 2006;13:203-10.
54. Nguyen TT, Wong TY. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:262-8.
55. Gopinath B, Baur LA, Teber R, Liew G, Wong TY, Mitchell P. Effect of obesity on retinal vascular structure in pre-adolescent children. *Int J Pediatr Obes* 2011;6(Supl 3):e353-e359. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/17477166.2010.500390>. Fecha de última visita: 8 de Junio del 2020.
56. Boillot A, Zoungas S, Mitchell P, Klein R, Klein B, Ikram MK; *et al.* Obesity and the microvasculature: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2013;8(2):e52708. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0052708>. Fecha de última visita: 8 de Junio del 2020.