

Moduladores de la ingesta y el gasto calórico en un grupo de pacientes pre-transplante hepático

Factors modulating food intake and energy expenditure prior to liver transplantation

E. Santos¹, A. Rodríguez^{1,4}, C. Prieto², M.J. Gil³, G. Frühbeck^{1,4}, J. Quiroga², J.I. Herrero², J. Salvador^{1,4}

<http://dx.doi.org/10.4321/S1137-6627/2016000100012>

RESUMEN

Fundamento. Las alteraciones del estado nutricional son frecuentes en la cirrosis hepática. El presente estudio se ha llevado a cabo para establecer las relaciones existentes entre la función hepática, los niveles de IGF I/IGFBP-3, el estado nutricional y las concentraciones de leptina, ghrelina y glucagón en 21 pacientes en lista de espera de trasplante hepático (TH).

Material y métodos. Se han estudiado 21 varones de 56±2,1 años de edad en lista de TH clasificados por estadio Child-Pugh (CP) de menor a mayor disfunción hepática en CPA (n=4), CPB (n=11) y CPC (n=6). Se determinó el índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal (%) mediante pletismografía de desplazamiento de aire, gasto energético mediante calorimetría indirecta, calculando su desviación respecto al valor calculado por Harris-Benedict (GER%), y determinaciones analíticas en ayunas de albúmina, glucosa, insulina, HbA1c, leptina, ghrelina total, glucagón, IGF-I e IGFBP3.

Resultados. No hubo diferencias significativas entre % grasa corporal y leptinemia en los tres grupos clasificados por CP. El grupo CPC mostró valores de ghrelina superiores a los CPA y CPB (p<0,05). Los tres grupos mostraron un valor de GER% superior al 100% e hiperglucagonemia, sin mostrar diferencias entre ellos. La concentración de glucagón se correlacionó positivamente con el valor de GER% (r=0,56; p<0,01), y con la concentración de ghrelina (r=0,66; p<0,01). El valor de albúmina se correlacionó positivamente con IGF-I (r=0,52; p<0,05) e IGFBP3 (r=0,45; p<0,05), encontrándose ambos disminuidos por igual en los tres grupos.

Conclusiones. Estos resultados muestran un aumento de ghrelina en pacientes con mayor afectación funcional hepática, así como un patrón hipermetabólico asociado a hiperglucagonemia, lo que sugiere a este factor como desequilibrador del balance energético y potencial diana terapéutica. El sistema IGF-I/IGFBP3 constituye un marcador de función hepática en la cirrosis.

Palabras clave. Cirrosis hepática. Leptina. Ghrelina. Glucagón. IGF-I

An. Sist. Sanit. Navar. 2016; 39 (1): 105-114

1. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.
2. Unidad de Hepatología. CUN. Pamplona.
3. Servicio de Bioquímica. CUN. Pamplona.
4. CIBEROBN Obesidad y Nutrición. Instituto Carlos III. Madrid.

Recepción: 2-09-2015

Aceptación provisional: 27-11-2015

Aceptación definitiva: 1-12-2015

ABSTRACT

Background. There is a high prevalence of nutritional disorders in patients with liver cirrhosis (LC). This study was designed to assess the relationships between liver function, IGF-I/IGFBP-3, nutritional status, leptin, ghrelin and glucagon in 21 patients waiting for liver transplantation (LT).

Methods. We studied 21 men aged 56±2.1 years who were on the LT list. They were classified according to Child-Pugh (CP) score from low to high liver dysfunction in CPA (n=4), CPB (n=11) and CPC (n=6). Body mass index (BMI) was calculated and body fat (%) was measured by air-displacement plethysmography. Resting energy expenditure (REE) and its variation over Harris-Benedict values (GER%) were assessed by indirect calorimetry. Fasting serum samples were taken to measure albumin, glucose, insulin, HbA1c, leptin, total ghrelin, glucagon, IGF-I and IGFBP3.

Results. There were no differences in fat % and leptin values in the three groups according to CP classification. The CPC group showed higher ghrelin values than CPA and CPB (p<0.05). All groups displayed high glucagon levels and GER% values superior to 100%. Positive correlations were found between glucagon and GER% (r=0.56; p<0.01) and between glucagon and ghrelin values (r=0.66; p<0.01). IGF-I and IGFBP3 were low in all groups and showed a positive correlation with plasma albumin (r=0.52; p<0.05 and r=0.45; p<0.05 respectively).

Conclusions. These results show an increase in ghrelin plasma values in patients with severe liver dysfunction. Hyperglucagonemia was correlated with GER%, supporting a role of glucagon in the hypermetabolic state associated to LC, raising the possibility of becoming a therapeutic target. The measurement of IGF-I/IGFBP3 represents a good marker of liver function in patients with LC.

Keywords. Liver cirrhosis. Leptin. Ghrelin. Glucagon. IGF-I

Correspondencia:

J. Salvador

Departamento de Endocrinología y Nutrición

Clínica Universidad de Navarra

Avda. Pío XII 36

31008 Pamplona

E-mail: jsalvador@unav.es

Financiado por una ayuda de la Fundación Salud 2000. Laboratorios Sero.

INTRODUCCIÓN

La presencia de alteraciones del estado nutricional en los pacientes con cirrosis hepática en espera de trasplante hepático se ha descrito desde hace años, lo que constituye un reto tanto desde el punto de vista fisiopatológico, como diagnóstico y terapéutico. De hecho, la desnutrición que acompaña a este tipo de patología se relaciona con la afectación funcional hepática y se asocia con una tasa aumentada de morbi-mortalidad¹.

El control de la ingesta alimentaria y del gasto energético está modulado por múltiples factores entre los que destacan aferencias neurales y bioquímicas procedentes tanto del sistema nervioso central como de tejidos periféricos. En este último capítulo merece mención el papel desempeñado por adipoquinas como leptina, de efecto saciante y estimulador del gasto energético² y otros péptidos como ghrelina, de procedencia predominantemente gástrica y poderosa acción orexigénica y reductora del gasto calórico³. La leptina representa una de las conexiones funcionales entre la masa grasa, el hipotálamo, la ingesta y el gasto calórico en humanos. Sus niveles se correlacionan con el IMC y con el género, presentando mayores concentraciones de leptina los obesos que los delgados y las mujeres que los hombres⁴. La ghrelina es un péptido producido fundamentalmente en el estómago. Además de estimular la secreción de GH, juega un papel importante en la homeostasis de la alimentación y el peso corporal. De hecho, se ha implicado a la interacción dual leptina-ghrelina en la modulación y predicción de los cambios ponderales en algunas condiciones clínicas⁵.

La cirrosis hepática se asocia con un estado metabólico caracterizado por deficiencias nutricionales y repercusiones metabólicas significativas que afectan a las concentraciones de ghrelina y leptina. Se ha apuntado a la intensidad de la afectación hepática como modulador de las alteraciones de ghrelina y leptina en esta condición clínica⁶.

Adicionalmente, la insuficiencia hepática cursa con frecuencia con aumento de

la concentración circulante de glucagón, una hormona implicada en el control del metabolismo hidrocarbonado, de la ingesta y del gasto energético, cuyo significado funcional es mal conocido⁷.

Dado el papel de estas hormonas en el control del estado nutricional, es oportuno conocer si sus niveles circulantes se encuentran asociados con las alteraciones funcionales propias de la insuficiencia hepática, pues en tal caso pueden ofrecer nuevas perspectivas fisiopatológicas y constituir potenciales dianas terapéuticas encaminadas a mejorar las consecuencias metabólicas y nutricionales.

Con frecuencia se emplea la clasificación Child-Pugh para estratificar el grado de afectación hepática. No obstante, investigaciones llevadas a cabo en los últimos años han mostrado que otros marcadores hormonales como IGF-I y su proteína transportadora IGFBP3 son excelentes indicadores funcionales del deterioro hepático y de su recuperación tras el trasplante del órgano⁸.

El presente estudio se ha llevado a cabo para establecer, mediante una valoración transversal de un grupo de pacientes varones que van a recibir trasplante hepático, la relación entre la función hepática, evaluada por la clasificación Child-Pugh y niveles de IGF-I/IGFBP3, con el estado nutricional, y las concentraciones de leptina, ghrelina y glucagón.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado 21 pacientes varones con edad media de $56 \pm 2,1$ años candidatos a trasplante hepático (TH) por presentar cirrosis hepática. Nueve de ellos, además, fueron diagnosticados de hepatocarcinoma, circunstancia que constituyó la indicación principal de TH en aquellos con estadio Child Pugh A. De acuerdo a su condición, los pacientes fueron clasificados según la puntuación Child-Pugh (CP) en CPA ($n=4$), CPB ($n=11$) y CPC ($n=6$). Las características clínicas y los parámetros clásicos de función hepática pueden observarse en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

Edad	
Media \pm eem	56 \pm 2,1
Rango	39-73
Etiología de la cirrosis	
Infección crónica VHC-VHB	8 (38%)
Abuso crónico etanol	8 (38%)
Infección VHC/VHB + etanol	2 (9,5%)
Hemocromatosis	2 (9,5%)
Cirrosis biliar primaria	1 (4,8%)
Diabetes mellitus 15/21 (71,5%)	
Child-Pugh	
A	4 (19%)
B	11 (52%)
C	6 (29%)
Hepatocarcinoma asociado 9/21	
Child-Pugh A	4/4
Child-Pugh B	4/11
Child-Pugh C	1/6

VHC: virus hepatitis C. VHB: virus hepatitis B.

Desde el punto de vista clínico, 14 pacientes presentaban ginecomastia y 15 estaban diagnosticados de diabetes tipo 2, de los cuales 9 se encontraban en tratamiento.

En todos ellos se realizó estudio antropométrico y de composición corporal mediante pletismografía de desplazamiento de aire (Bod-Pod®, Life Measurements, Concord, CA, USA), sistema bicompartimental validado para la evaluación de la masa grasa y libre de grasa⁹, así como calorimetría indirecta empleando un circuito abierto con un sistema de canopy (Vmax 29, Sensor Medics Corporation, Yorba Linda, CA), que ofrece la cuantificación del gasto energético en reposo (GER), así como su variación porcentual (GER%) respecto al cálculo teórico del GER mediante ecuaciones ajustadas a peso, talla, edad y sexo.

Tras un período de ayuno previo de 12 horas, se llevó a cabo una extracción de sangre para determinar albúmina, glucosa, insulina, HbA1c, glucagón, leptina, ghrelina, IGF-I e IGFBP3.

Determinaciones analíticas

Los valores de glucemia plasmática fueron analizados con un autoanalyzer automático (Roche/Hitachi Modular P800). Las determinaciones plasmáticas de insulina, IGF-I e IGFBP3 se llevaron a cabo mediante inmunoensayo quimioluminiscente de fase sólida marcado enzimáticamente (IMMULITE 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). La sensibilidad fue de 2 μ g/ml, 20 ng/ml y 0,006 μ g/ml, respectivamente. Los CV intra e interensayo son de 4,2% y 5,7%, 6 y 6,3% y 4 y 3,6% respectivamente. El límite inferior de la normalidad para la edad media de los pacientes estudiados es de 82 ng/ml para IGF-1 y 1,39 μ g/ml para IGFBP3. La medición de glucagón plasmático se llevó a cabo mediante RIA (Linco Research Inc, St Charles, MO, USA) con sensibilidad de 20 pg/ml y CV intra e interensayo de 4 y 7,3% respectivamente. El rango de normalidad se encuentra entre 50 y 150 pg/ml. Las concentraciones plasmáticas de leptina y ghrelina total se midieron con radioinmunoensayos comerciales

(Linco Research Inc, St Charles, MO, USA) con CV intra e interensayo de 5% y 5,4% para leptina y de 6% y 12% para ghrelina. La concentración de HbA1c se midió con cromatografía líquida de alta resolución en un analizador automático (ADAMS™ A1c HA-8160. Arkray, Kyoto, Japón).

Métodos estadísticos

Las variables seguían una distribución normal. Los resultados se expresaron como media \pm error estándar (eem). Se empleó el método ANOVA para valoración de diferen-

cias entre grupos, y el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar las asociaciones entre las variables examinadas.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Clínica Universidad de Navarra.

RESULTADOS

Los valores medios de los datos de IMC, composición corporal, GER, GER%, glucosa, insulina, HbA1c, leptina, ghrelina, glucagón, albúmina, IGF-I e IGFBP3 se observan en la tabla 2.

Tabla 2. Datos antropométricos y analíticos del total de pacientes. Variación porcentual del gasto energético en reposo respecto al valor teórico.

Datos antropométricos	
IMC (kg/m ²)	26,8 \pm 0,6
% grasa	27,9 \pm 2
GER (kilocalorías/24h)	1923 \pm 68
GER %	123,1 \pm 4,2
Datos analíticos	
Glucosa (mg/dl)	142,2 \pm 17,5
Insulina (mU/l)	19,5 \pm 2,9
HbA1c (%)	6,16 \pm 0,4
Leptina (ng/ml)	19,9 \pm 4,6
Ghrelina (pg/ml)	774,3 \pm 171,9
Glucagón (pg/ml)	812 \pm 173,8
Albúmina (g/dl)	3,36 \pm 0,16
IGF-I (ng/ml)	34 \pm 3,2
IGFBP-3 (mcg/ml)	0,97 \pm 0,07

Media \pm eem. IMC: Índice de masa corporal. GER: Gasto energético en reposo. GER%:

En conjunto, los pacientes tenían una condición antropométrica de sobrepeso, si bien el porcentaje medio de masa grasa era indicativo de la condición de obesidad (Tabla 2 y Fig. 1).

La totalidad de pacientes mostraron un gasto energético superior al valor teórico calculado por la ecuación de Harris-Benedict, lo que se traduce en variaciones de GER% superiores al 100%. Se observó

hiperglucagonemia como valor medio, mientras que las concentraciones medias de IGF-I e IGFBP3 se encontraron disminuidas con referencia al límite inferior de la normalidad. De acuerdo a lo esperado, la correlación entre IGF-I e IGFBP3 fue significativa ($r=0,57$; $p<0,01$). Además, se observó una correlación positiva entre albúmina en sangre con IGF-I ($r=0,52$; $p<0,05$) y con IGFBP3 ($r=0,45$; $p<0,05$).

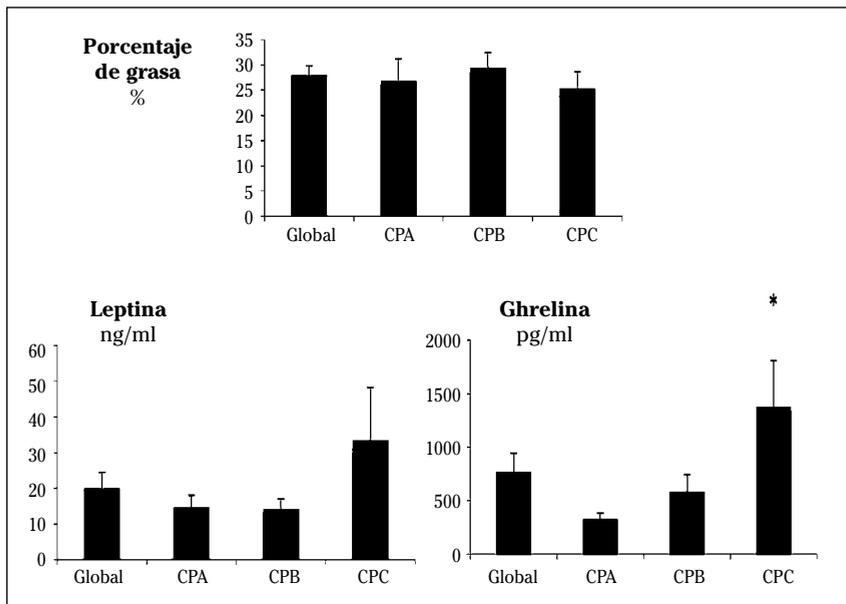


Figura 1. Valores de porcentaje de grasa corporal, leptina y ghrelina tanto en el total de pacientes estudiados como clasificados por estadio Child-Pugh (CPA, CPB y CPC). * $p < 0,05$

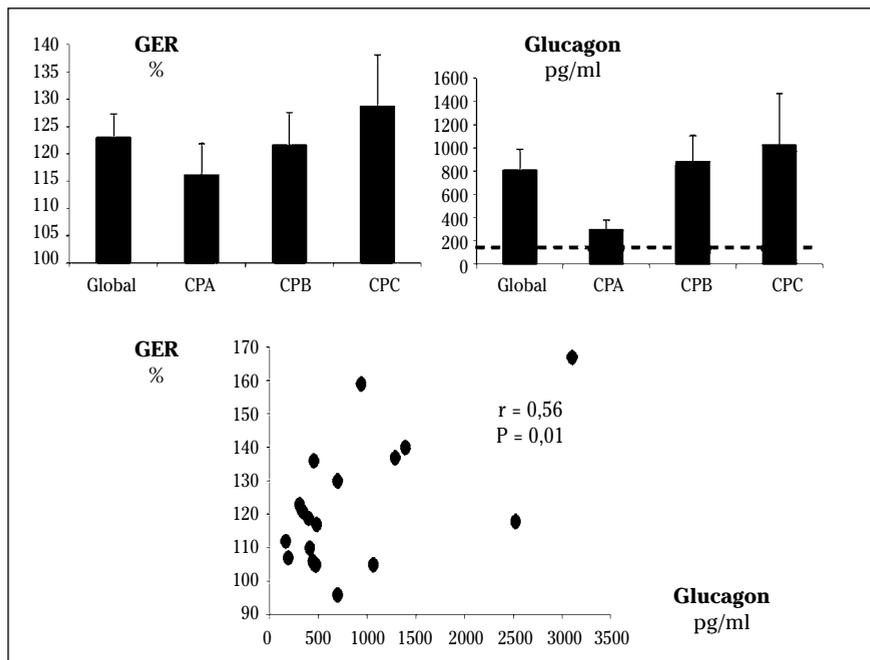


Figura 2. Variación porcentual de gasto energético en reposo (GER%), concentración de glucagón tanto en el total de pacientes estudiados como clasificados por estadio Child-Pugh (CPA, CPB y CPC). La línea punteada marca el límite superior de la normalidad de la concentración de glucagón en ayunas. Relación entre glucagón y GER% en el total de pacientes estudiados.

Considerando el grupo total de pacientes, se obtuvo una correlación positiva entre la concentración de glucagón y la de leptina ($r=0,584$; $p<0,01$), así como entre glucagón y ghrelina ($r=0,663$; $p<0,01$). Adicionalmente, se obtuvo una relación positiva entre la concentración de glucagón y el valor de GER% ($r=0,56$; $p<0,05$; Fig. 2).

Cuando se evalúan los resultados de acuerdo con el estado Child-Pugh, tanto la cifra de IMC (CPA: $28,2\pm 2$; CPB: $26,8\pm 0,6$; CPC: $25,8\pm 1,5$ kg/m²; $p>0,05$) como el porcentaje de masa grasa (CPA: 26 ± 4 ; CPB: 29 ± 3 ; CPC: $25\pm 3\%$; $p>0,05$) fueron similares en los tres grupos (Fig. 1), encontrándose en categoría de sobrepeso según criterio antropométrico y en el rango de obesidad de acuerdo al valor de porcentaje de masa grasa, sin que se adviertan diferencias estadísticas en ninguno de estos parámetros entre los tres grupos.

La concentración de leptina se encontró en el mismo rango en los tres grupos (CPA: 14 ± 3 ; CPB: 15 ± 2 ; CPC: 36 ± 14 µg/ml

$p>0,05$), no observándose diferencias significativas entre ellos (Fig.1). En cambio, los valores de ghrelina, aun permaneciendo dentro de los límites normales, fueron superiores en el grupo CPC (1.212 ± 429 pg/ml) respecto al grupo CPA (331 ± 50 pg/ml; $p<0,05$) y al grupo CPB (585 ± 159 pg/ml; $p<0,05$. Fig. 1).

El valor de GER% respecto a la cifra teórica calculada fue superior al 100% en los tres grupos, con predominio no significativo para el grupo CPC respecto a los grupos CPA y CPB, indicando una situación de hipermetabolismo (Fig. 2).

Los niveles de glucagón fueron superiores al límite superior de la normalidad (150 pg/ml) en todos los grupos, con cifras ligeramente superiores en el grupo CPC, que no alcanzaron significación respecto a los grupos CPA y CPB (Fig. 2).

Las concentraciones de IGF-I e IGFBP3 se encontraron claramente bajo el límite inferior de la normalidad en los tres grupos sin mostrar diferencias entre ellos (Fig. 3).

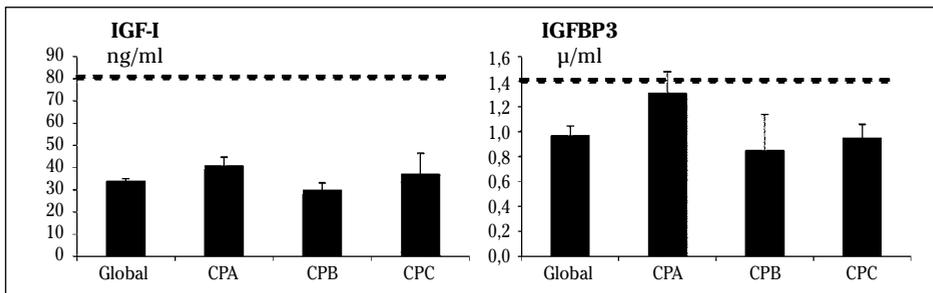


Figura 3. Valores IGF-1 e IGFBP3 tanto en el total de pacientes estudiados como clasificados por estadio Child-Pugh (CPA, CPB y CPC). La línea punteada marca el límite inferior de la normalidad para varones de edad media de los pacientes estudiados.

Los 4 pacientes en el grupo CPA eran diabéticos, mientras que en el grupo CPB fueron 7/11 y en el CPC 4/6. De acuerdo con esta distribución los valores de HbA1c fueron ligeramente superiores en el grupo CPA ($7,6 \pm 0,8\%$) respecto a los grupos CPB y CPC ($5,5 \pm 0,4\%$ y $6,3 \pm 1,7\%$ respectivamente) sin alcanzar significación. No se objetivaron diferencias según el estadio Child Pugh entre las glucemias (CPA 185 ± 40 ;

CPB $117\pm 12,1$; CPC $142,2\pm 17,5$ mg/dl) o insulinemias (CPA $15\pm 2,9$; CPB $18,8\pm 2,1$; CPC $27,6\pm 14,8$ mcU/ml) medias basales de los pacientes.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que, a pesar de que tanto desde el punto de vista antropométrico como de composición

corporal la serie estudiada de pacientes con indicación de trasplante hepático se encuentra en una condición nutricional homogénea, se advierten diferencias en las concentraciones de dos reguladores de la ingesta y gasto como son leptina y ghrelina.

La enfermedad hepática se caracteriza por un aumento de catabolismo que favorece la malnutrición, llegando en ocasiones a un estado de caquexia que influye de modo negativo en el pronóstico clínico¹. Su prevalencia ronda el 65-100% según los métodos diagnósticos utilizados y la severidad de la cirrosis hepática^{1,10}. La etiología de la deficiencia nutricional es multifactorial incluyendo reducción de la ingesta por anorexia, alteración de la absorción intestinal, anormalidad en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, así como aumento de citoquinas proinflamatorias que resultan en un estado catabólico.

Este estado catabólico se asocia a una situación de resistencia severa a la acción de la hormona de crecimiento (GH) que da lugar a bajos niveles de su principal mediador, la somatomedina C o IGF-I en probable relación con la propia disfunción hepática^{8,11,12}.

La interacción leptina-ghrelina se considera de importancia en el control de la ingesta y el gasto energético. La concentración de leptina se ve modulada primariamente por la magnitud del tejido adiposo, pero se ve influenciada por el ayuno, la insulinemia y el tono estrogénico^{2,4}. Los pacientes estudiados, agrupados por su clase CP, no mostraron diferencias en la masa grasa ni en la insulinemia, evidenciándose una correlación positiva entre el valor de IMC, el porcentaje de grasa corporal y la concentración de leptina en el grupo total de pacientes, de acuerdo al origen preferencial adiposo de esta hormona. Es probable que la hiperestrogenemia que con frecuencia acompaña a los pacientes con insuficiencia hepática avanzada contribuya a explicar la hiperleptinemia que muestran algunos pacientes con insuficiencia hepática avanzada¹³.

Algunos modelos animales sugieren que la expresión de ghrelina depende de los niveles de IGF-I y varía con la edad¹⁴,

pero en nuestro estudio no se demostró correlación entre estos parámetros, dada la similitud de los valores de IGF-I en los grupos clasificados según la clase CP, lo que sugiere la participación de mecanismos más complejos en el control de ghrelina en la cirrosis hepática. Otros resultados publicados indican que son los pacientes de clase CPC los que muestran mayor elevación de ghrelina¹⁵, mientras que también se ha apuntado una relación con la presencia de ascitis, anemia o encefalopatía, sugiriendo que el quebrantamiento del estado general, incluyendo el nutricional, se asocia con hiperghrelinemia¹⁶.

En la presente serie se observa una elevación de la concentración de ghrelina en el grupo CPC respecto a los otros dos grupos, sugiriendo que el grado de afectación funcional hepática se asocia, independientemente de la composición corporal, del IMC o del valor de IGF-I, con elevación de ghrelina. Estos datos concuerdan con observaciones previas¹⁷, en lo que se ha propuesto como un mecanismo compensador derivado de la desnutrición que con frecuencia acompaña a los pacientes con cirrosis. De acuerdo con esta afirmación, y aunque no se detectó desnutrición severa en los pacientes estudiados, el porcentaje de grasa corporal de los pacientes del grupo CPC fue ligeramente inferior al resto. No obstante, no se pudo establecer una correlación negativa entre la masa grasa y la concentración de ghrelina, sugiriendo que además del estado nutricional, otros factores contribuyen a la modulación de su concentración plasmática en la disfunción hepática.

Los tres grupos de pacientes diferenciados según la clasificación CP mostraron valores bajos de IGF-I e IGFBP3, que mantuvieron, no obstante, una correlación significativa entre sí sugiriendo que el paralelismo entre ambos factores GH-dependientes se mantiene en la disfunción hepática.

Es interesante destacar que el grupo CPA muestra valores de IGF-I e IGFBP3 que se encuentran en un rango similar a los incluidos en los grupos de insuficiencia hepática más severa. Se han descrito alteraciones en el eje IGF-I/IGFBP3 en pacientes

con hepatocarcinoma, atribuyéndole a este sistema hormonal en algunas observaciones un papel en la carcinogénesis¹⁸. Estos datos sugieren que IGF-I/IGFBP3 no es un indicador exclusivo de función hepática dado que los pacientes en el grupo CPA muestran valores claramente disminuidos de IGF-I e IGFBP3 en un rango similar a los grupos CPB y CPC. Sin embargo, se demostró una correlación positiva entre albúmina por una parte, con IGF-I e IGFBP3 por otra, sugiriendo que en la insuficiencia hepática el sistema IGF-I/IGFBP3 constituye un marcador de disfunción en pacientes con cirrosis hepática que puede complementar los criterios clínicos habitualmente empleados^{8,11,12,19}.

La hiperglucagonemia que se asocia a cirrosis hepática, en probable relación con su hipersecreción y la reducción en su degradación por efecto de shunts porto-sistémicos²⁰, constituye un hallazgo de interés, dado el potencial papel de esta alteración en el metabolismo hidrocarbonado y en la regulación de la ingesta y el gasto energético. Nuestros resultados muestran valores elevados de glucagón en ayunas que aumentan conforme la función hepática se encuentra más deteriorada, de acuerdo a la clasificación CP. El patrón observado muestra paralelismo con el valor de GER%, estableciéndose una correlación significativa entre ambos parámetros. Existen evidencias que señalan al glucagón como modulador de la ingesta y estimulador del gasto calórico a través de un aumento de la termogénesis^{7,21,22}. Nuestros datos son congruentes con estos mecanismos, sugiriendo una activación simpática que pudiera verse interconectada con las concentraciones de ghrelina y de leptina, que también se han observado asociadas con los valores de glucagón. La relación fisiopatológica entre glucagón y ghrelina es compleja. Existen datos que sugieren un efecto inhibidor de glucagón sobre ghrelina²³, aunque este efecto no se ha estudiado específicamente en modelos de cirrosis hepática. No puede descartarse una contribución de la diabetes tipo 2²⁴, que afecta a 71% de los pacientes estudiados, si bien los pacientes del grupo CPA, que muestran el peor con-

trol metabólico, son los que menos concentración de glucagón presentan, lo que sugiere que la diabetes en sí no desempeña un papel dominante en la hiperglucagonemia. El tratamiento de la diabetes no parece repercutir en los resultados, dado que el grupo de CPA, que recibió terapia con secretagogos de insulina es el que menos insulinemia presenta. La insulinoterapia se encontró presente en tres pacientes del grupo CPB y uno del CPC, siendo este último colectivo de pacientes los que mayor insulinemia presentan, lo que sugiere que el tratamiento insulínico no ejerce una influencia determinante en los resultados.

Avanzar en la fisiopatología del control del gasto energético y de la ingesta a través del conocimiento en mayor profundidad de los efectos de la hiperglucagonemia en la cirrosis hepática puede ofrecer nuevas ventanas terapéuticas encaminadas a inhibir su secreción, lo que puede resultar en una mejoría en el balance ingesta/gasto y en el control del metabolismo hidrocarbonado. Hoy en día se dispone de abordajes terapéuticos, relacionados con la modulación del sistema incretínico que pueden facilitar la inhibición de glucagón, como son los inhibidores de DPP4²⁵ sin generar reducción de apetito, en contraste con los agonistas de receptor de GLP-1, que reducen la secreción de glucagón, pero tienen un efecto saciante y reductor del peso corporal.

El presente estudio posee como fortalezas la evaluación conjunta de hormonas controladoras de la ingesta y el gasto (leptina, ghrelina y glucagón) junto al estudio de parámetros nutricionales como albúmina, IGF-I e IGFBP3, composición corporal y gasto calórico en un colectivo de pacientes pre trasplante hepático agrupados por la clasificación CP. Los resultados permiten establecer asociaciones que ofrecen nuevas posibilidades fisiopatológicas y sugieren alternativas terapéuticas en este particular tipo de pacientes. Entre sus debilidades se encuentran su carácter transversal, un número reducido de pacientes, así como las limitaciones que se derivan del empleo de un método bicompartimental para valoración de composición corporal

en esta patología, lo que no impide obtener conclusiones de interés. Adicionalmente, la evaluación de la esteatosis hepática y de marcadores de inflamación hubieran ofrecido una perspectiva más etiopatogénica de la afectación funcional.

En resumen, este estudio muestra que la disfunción hepática previa al trasplante se asocia con alteraciones de las concentraciones de hormonas controladoras de la ingesta y el gasto energético que al menos parcialmente son independientes de la afectación hepática. Corroboración el papel del eje IGF-I/IGFBP3 como útil indicador de función y abre nuevas ventanas terapéuticas relacionadas con la hiperglucagonemia y su relación con la situación de hipermetabolismo que se manifiesta con mayor intensidad en situaciones de disfunción hepática más severa.

BIBLIOGRAFÍA

- MAHARSHI S, SHARMA BC, SRIVASTAVA S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1507-1513 doi: 10.1111/jgh.12999.
- FAROOQI IS, O'RAHILLY S. LEPTIN: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 980S-984S.
- MULLER TD, NOGUEIRAS R, ANDERMANN ML, ANDREWS ZB, ANKER SD, ARGENTE J et al. Ghrelin. *Mol Metab* 2015; 4: 437-460.
- OSTLUND JR RE, WANG JW, KLEIN S, GINGERICH R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 173-179.
- CRUJEIRAS AB, DÍAZ-LAGARES A, ABETE I, GOYENECHEA E, AMIL M, MARTÍNEZ JA et al. Pre-treatment circulating leptin/ghrelin ratio as a non-invasive marker to identify patients likely to regain the lost weight after an energy restriction treatment. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 119-126.
- DORNELLES CT, GOLDANI HA, WILASCO MI, MAURER RL, KIELING CO, POROWSKI M et al. Ghrelin, leptin and insulin in cirrhotic children and adolescents: relationship with cirrhosis severity and nutritional status. *Regul Pept* 2013; 180: 26-32.
- CAMPBELL JE, DRUCKER DJ. Islet cells and glucagon-critical regulators of energy homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 3239-3338.
- CASTRO GR, COELHO JC, PAROLIN MB, MATIAS JE, DE FREITAS AC. Insulin-like growth factor I correlates with MELD and returns to normal level after liver transplantation. *Ann Transplant* 2013; 18: 57-62.
- WELLS JCK, FULLER NJ. Precision of measurement and body size in whole-body air-displacement plethysmography. *Int J Obes* 2001; 25: 1161-1167.
- BOOI AN, MENENDEZ J, NORTON HJ, ANDERSON WE, ELLIS AC. Validation of a screening tool to identify undernutrition in ambulatory patients with liver cirrhosis. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 683-689 doi: 10.1177 pii: 0884533615587537.
- BONEFELD K, MØLLER S. Insulin-like growth factor-I and the liver. *Liver Int* 2011; 31: 911-919.
- ASSY N, PRUZANSKY Y, GAITINI D, SHEN ORR Z, HOCHBERG Z, BARUCH Y et al. Growth hormone-stimulated IGF-1 generation in cirrhosis reflects hepatocellular dysfunction. *J Hepatol* 2008; 49: 34-42.
- BOLUBKAS FF, BOLUBKAS C, HOROZ M, GUMUS M, ERDOGAN M, ZEYREK F et al. Child-Pugh classification dependent alterations in serum leptin levels among cirrhotic patients: a case controlled study. *BMC Gastroenterology* 2004; 4: 23.
- LIU YL, YAKAR S, OTERO-CORCHON V, LOW MJ, LIU JL. Ghrelin gene expression is age-dependent and influenced by gender and the level of circulating IGF-1. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 189: 97-103.
- EL-SHEHABY AM, OBAIA EM, ALWAKIL SS, HIEKAL AA. Total and acylated ghrelin in liver cirrhosis: correlation with clinical and nutritional status. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70: 252-258.
- TACKE F, BRABANT G, KRUCK E, HORN R, SCHÖFFSKI P, HECKER H et al. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol* 2003; 38: 447-454.
- MARCHESINI G, BIANCHI G, LUCIDI P, VILLANOVA N, ZOLI M, DE FEO P et al. Plasma ghrelin concentrations, food intake and anorexia in liver failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2136-2141.
- KASEB AO, MORRIS JS, HASSAN MM, SIDDIQUI AM, LIN E, XIAO L et al. Clinical and prognostic implications of plasma insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3892-3899.
- CONCHILLO M, PRIETO J, QUIROGA J. Insulin-like growth factor I and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 156-164.
- SU AP, CAO SS, LE TIAN B, DA ZHANG Z, HU WM, ZHANG Y et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on glycometabo-

- lism in cirrhosis patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 53-59.
21. HABEGGER KM, HEPPNER KM, GEARY N, BARTNESS TJ, DIMARCHI R, TSCHÖP MH et al. The metabolic actions of glucagon revisited. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 689-697.
 22. AHREN B. Glucagon-early breakthroughs and recent discoveries. *Peptides* 2015; 67: 74-81.
 23. ARAFAT MA, OTTO B, ROCHLITZ H, TSCHÖP M, BÄHR V, MÖHLIG M et al. Glucagon inhibits ghrelin secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 397-402.
 24. LUND A, BAGGER JI, CHRISTENSEN M, KNOP FK, VILSBOLL T. Glucagon and type 2 diabetes: the return of the alpha cell. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 555 doi: 10.1007/s11892-014-0555-4
 25. HERUC GA, HOROWITZ M, DEACON CF, FEINLE-BISSET C, RAYNER CK, LUSCOMBE-MARSH N et al. Effects of dipeptidyl peptidase IV inhibition on glycemic, gut hormone, triglyceride, energy expenditure, and energy intake responses to fat in healthy males. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307: E830-E837.