

Introducción

La cirrosis hepática se asocia a resistencia a la insulina (RI). Este hecho biológico es más evidente y se acentúa a medida que la cirrosis progresa. Para intentar contrarrestar este fenómeno, en estos pacientes se objetiva un incremento en la secreción de insulina por las células beta del páncreas. Recientemente estudios en ratones han identificado a la betatrofina como una proteína de síntesis hepática que posee una gran capacidad para estimular la proliferación de las células beta del páncreas. Además, estudios en humanos han observado que las situaciones en las que aparece RI se produce un incremento en la expresión de betatrofina. Hasta el momento no existen evidencias del papel que desempeña la betatrofina en los sujetos con cirrosis hepática

Objetivos

Los objetivos propuestos en este estudio son:

1. Investigar los niveles plasmáticos de betatrofina en pacientes cirróticos comparados con controles sanos.
2. Analizar la asociación entre los niveles de betatrofina y la severidad de la cirrosis hepática.
3. Estudiar la relación de la betatrofina con la presencia de resistencia a la insulina en sujetos con cirrosis.

Material y métodos

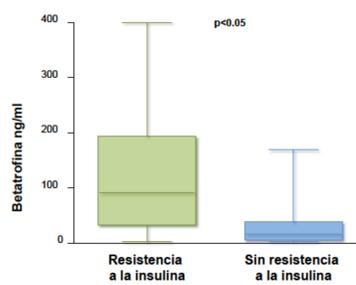
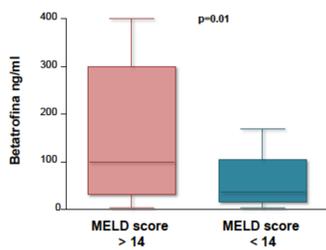
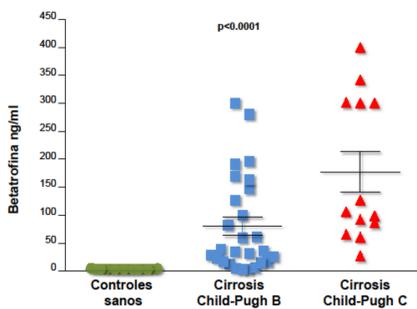
De manera retrospectiva se han incluido en el estudio 40 pacientes diagnosticados de cirrosis hepática en la práctica clínica habitual siguiendo criterios analíticos, ecográficos e histológicos. Todos los pacientes incluidos eran mayores de edad, con embarazo descartado y en ellos se obtuvo una muestra de suero en ayunas tras consentimiento informado explícito para ello. Se excluyeron del estudio específicamente pacientes con una infección bacteriana, sangrado digestivo o uso de drogas vasoactivas en los 14 días previos a la toma de muestras. Ninguno de los pacientes presentaba en el momento del estudio enfermedades renales, ni endocrinopatías tales como diabetes mellitus tipo 1 o 2, hipotiroidismo, enfermedad de Cushing o síndrome de ovario poliquístico. Ningún paciente se encontraba en tratamiento con fármacos que puedan modificar la composición corporal o el metabolismo lipídico o glucídico. El estadio de la cirrosis se graduó siguiendo la clasificación de Child-Pugh la puntuación MELD. La resistencia a la insulina se valoró de acuerdo al HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment). Adicionalmente, 15 voluntarios sanos se incluyeron como grupo control y fueron pareados de acuerdo a edad y sexo.

La concentración sanguínea de insulina se determinó mediante un test de Liaison® (DiaSorin S.p.A., Vercelly, Italy) que emplea una técnica de inmuno-químico-luminiscencia automatizada utilizando dos anticuerpos monoclonales específicos. La sensibilidad de la prueba es de 0.2 µU/ml. Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron de <4 y <10%, respectivamente. Los valores normales se encontraron entre 2 y 17 µU/ml. La betatrofina humana activa fue analizada por un ELISA cuantitativo de tipo sandwich (Aviscera Bioscience® AB, Santa Clara, CA, USA). La sensibilidad del ELISA fue de 0.4 ng/ml, y los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron <6 and <10%, respectivamente. Ninguna de las dos técnicas presenta reactividad cruzada significativa con otras hormonas relacionadas.

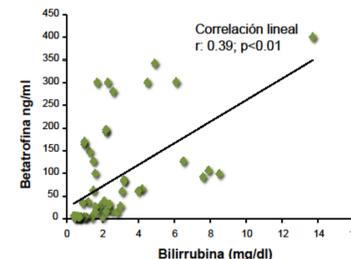
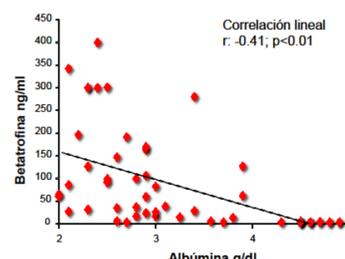
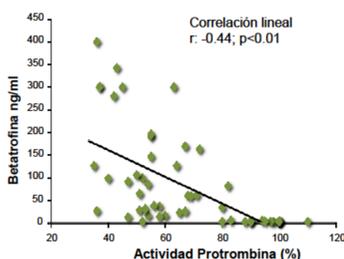
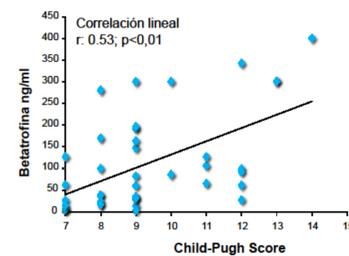
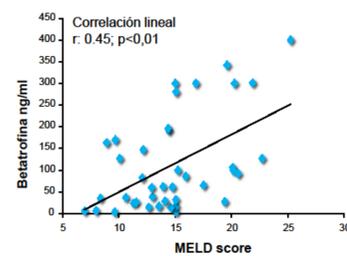
Resultados:

	Controles sanos	Cirrosis Child-Pugh B	Cirrosis Child-Pugh C	P
No. de casos	15	27	13	Ns
Sexo (hombre/mujer)	14/1	25/2	13/0	ns
Edad (años)	55 (30-74)	57 (37-76)	53 (44-60)	ns
Etiología cirrosis(alcohol/viral)		19/8	10/3	ns
Resistencia a insulina (si/no)	0/15	20/7	13/0	0.05
Albúmina sérica (g/L)	46 (43-49)	30 (22-39)	23 (20-29)	<0.0001
Bilirrubina (mg/dl)	0.7 (0.5-1.1)	1.8 (0.4-3.2)	5.8 (2.3-13.7)	<0.0001
Act. protrombina (%)	97 (88-110)	62 (37-94)	46 (35-68)	<0.0001
Creatinina (mg/dl)	0.8 (0.5-1.3)	0.8 (0.4-1.4)	0.7 (0.5-1.3)	ns

Características clínicas y analíticas de los grupos de estudio. Análisis comparativo. Además, un total de 20 pacientes presentaban una puntuación de MELD superior a 14 puntos.



Dentro de nuestra cohorte de estudio, un 82.5% de los cirróticos presentaban criterios de RI, entendiéndose por ésta la presencia de un HOMA-IR mayor de 2,5. Estos pacientes con diagnóstico de RI presentaron de manera significativa unos niveles de betatrofina plasmática mayores que los pacientes cirróticos sin criterios de resistencia a la insulina



Los niveles plasmáticos de betatrofina fueron significativamente superiores en los pacientes Child-Pugh C respecto a los pacientes Child-Pugh B o el grupo control. Además, globalmente, los niveles de betatrofina fueron significativamente superiores en los pacientes cirróticos respecto al grupo control (113 ng/mL, rango 3-400 ng/mL vs. 3.5 ng/mL, rango 3-5.1 ng/mL; p= 0.0001).

Adicionalmente, los pacientes que presentaron una puntuación de MELD superior a 14 puntos, presentaron a su vez unos niveles plasmáticos significativamente superiores de betatrofina en suero que aquellos pacientes cuya puntuación se situó igual o por debajo de 14 puntos

Por último, hemos encontrado una correlación directa y de carácter moderado entre los niveles séricos de betatrofina y la severidad de la cirrosis determinada tanto en función de la clasificación de Child-Pugh así como en función de la puntuación MELD. En la cohorte global de pacientes cirróticos que componen el estudio, hemos encontrado una correlación moderada entre los niveles circulantes de betatrofina y la concentración de bilirrubina plasmática, así como una correlación también significativa pero indirecta con la actividad de protrombina y con los niveles séricos de albúmina.

Conclusiones

En nuestro estudio, la concentración plasmática de betatrofina está incrementada en los pacientes cirróticos comparados con sujetos sanos. Este aumento en los niveles circulantes de betatrofina se correlaciona con la gravedad de la cirrosis hepática, así como con el desarrollo de resistencia a la insulina. Por lo tanto, tomados estos resultados en su conjunto parecen apuntar a que la betatrofina pudiera contribuir a contrarrestar, al menos en parte, la resistencia a la insulina desarrollada en pacientes con cirrosis hepática.

