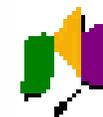


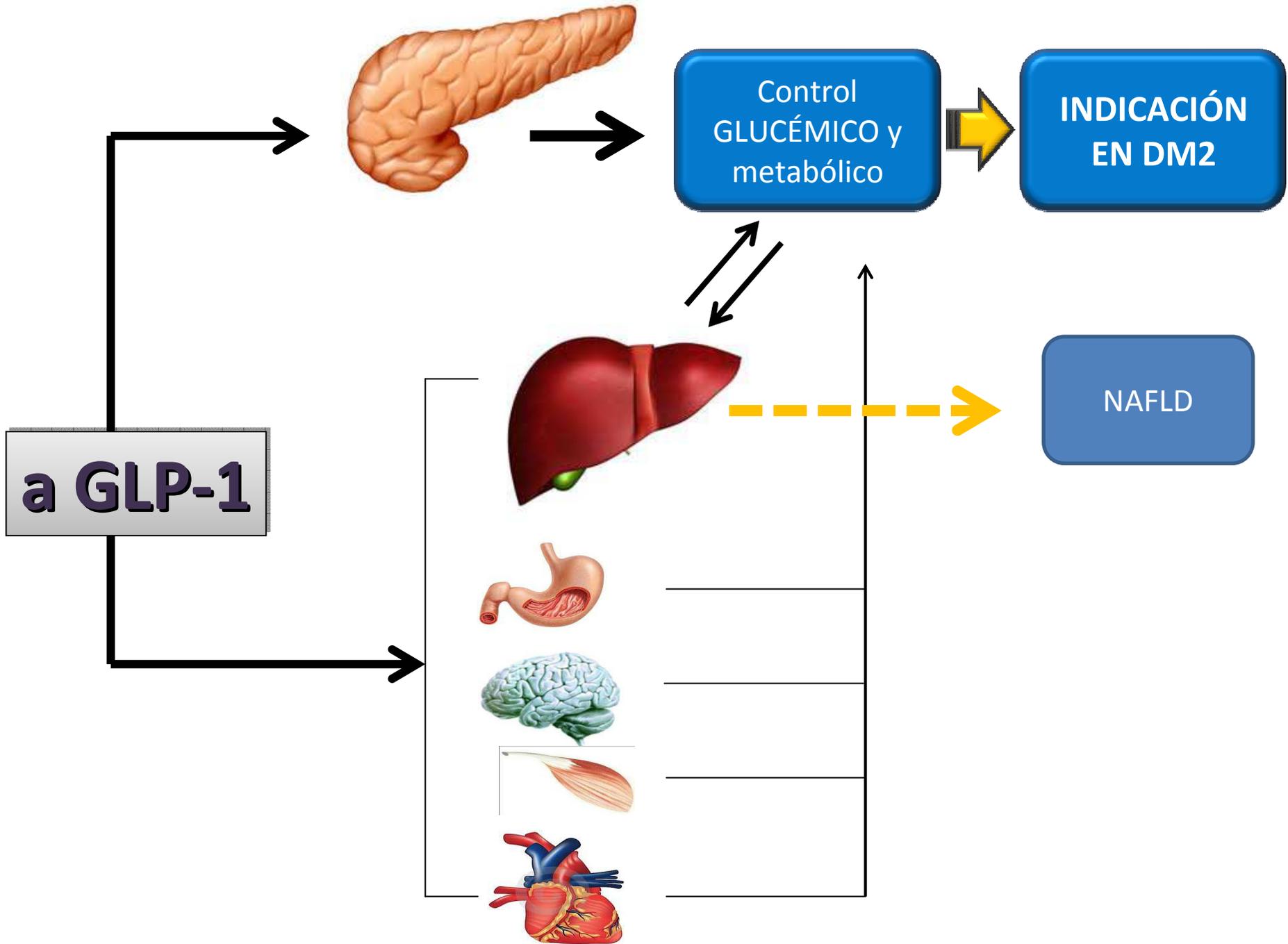
ANÁLOGOS GLP-1 Y ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Dr. Demetrio Sánchez Fuentes

Jefe de Servicio de Medicina Interna

Complejo Asistencial de Ávila





NAFLD



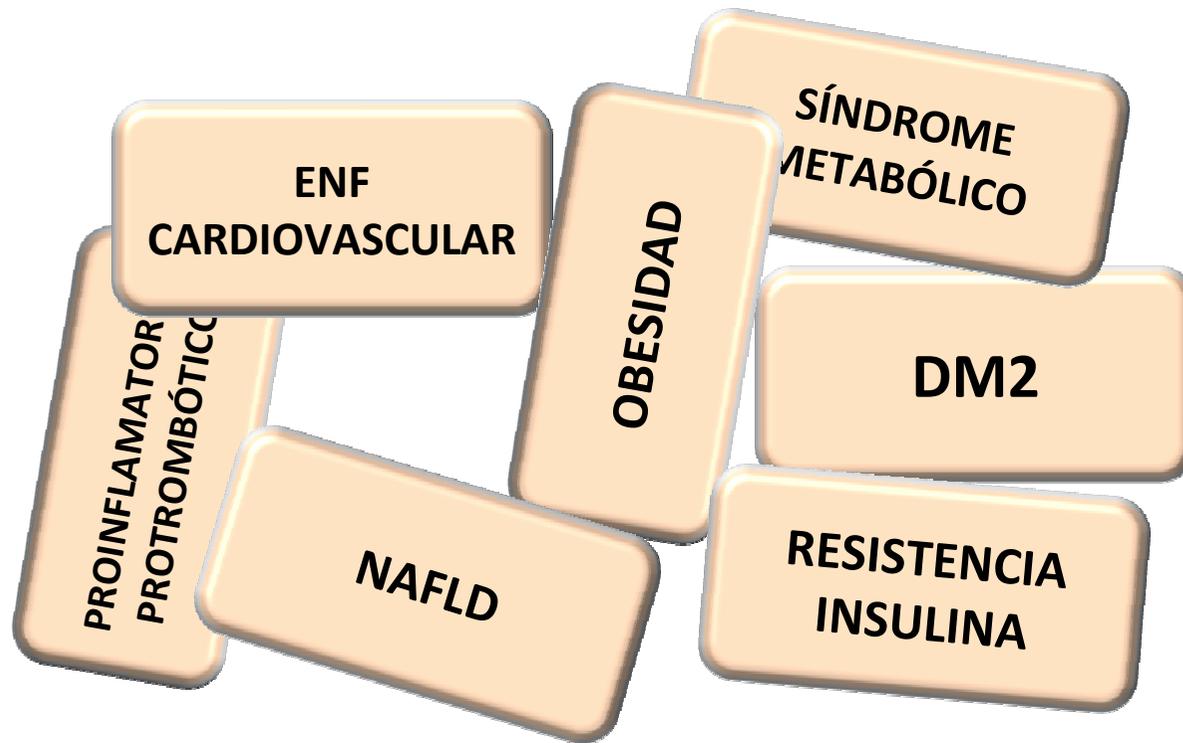
NAFLD: connotaciones más allá del hígado.

Hígado

- Cirrosis y HPC.
- Complicaciones tras cirugía o isquemia hepática.

Extrahepáticas

- DM.
- Peor control de DM.
- Mayor incidencia de complicaciones vasculares de DM.
- Enf Cardiovasculares.
- Enf Renal crónica.



¡ CORRELACIÓN NO IMPLICA CAUSALIDAD !



Ilusiones de causalidad

Endocrine Journal 2012, **59** (9), 745-763

REVIEW

Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance: Lessons from type 2 diabetic liver

Toshinari Takamura, Hirofumi Misu, Tsuguhito Ota and Shuichi Kaneko

Hepatology Research 2013; 43: 51-64

doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01031.x

Review Article

Liver and diabetes. A vicious circle

Paola Loria,¹ Amedeo Lonardo¹ and Frank Anania²

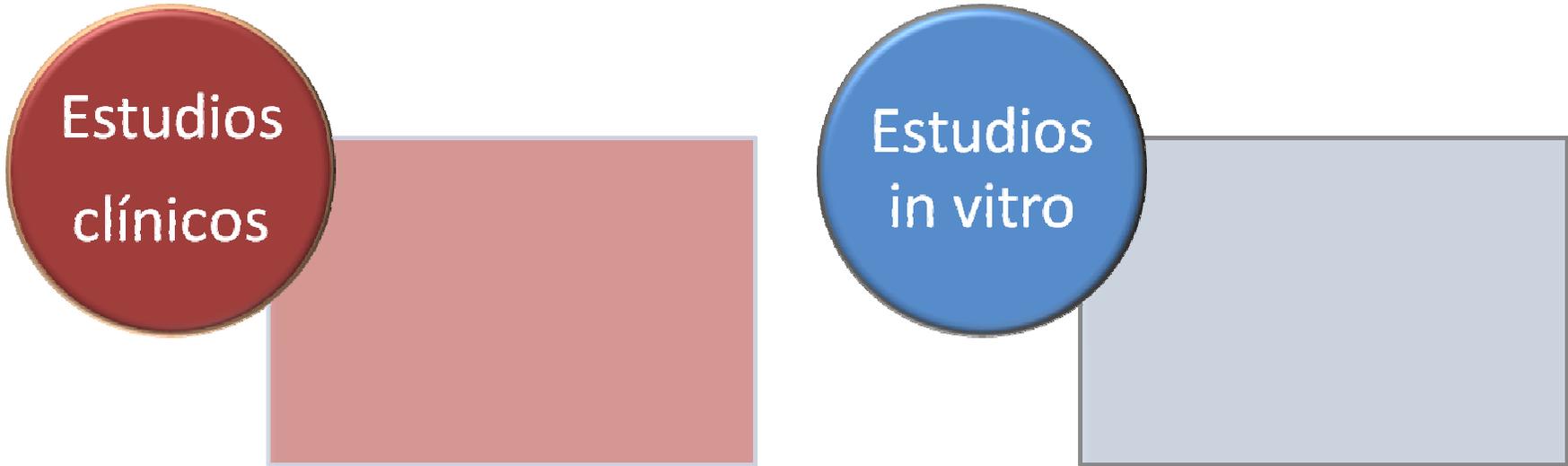
¹University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; and ²Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA

Tratamientos propuestos para NAFLD

Alteración	Tratamiento
Obesidad	Dieta y ejercicio Cirugía bariátrica
Dislipemia	Hipolipemiantes
Hepáticas (inflamación, stress oxidativo)	Vitamina E Agonistas PPAR Ac Ursodesoxicólico Pentoxifilina
Resistencia Insulínica	Metformina TZD Incretínicos

a GLP-1 en NAFLD

Estudios
clínicos



Estudios
in vitro

a GLP-1 en NAFLD



Datos limitados a pacientes con DM2

1. Descenso de transaminasas:

- Pacientes LEADs (Armstrong, 2013)

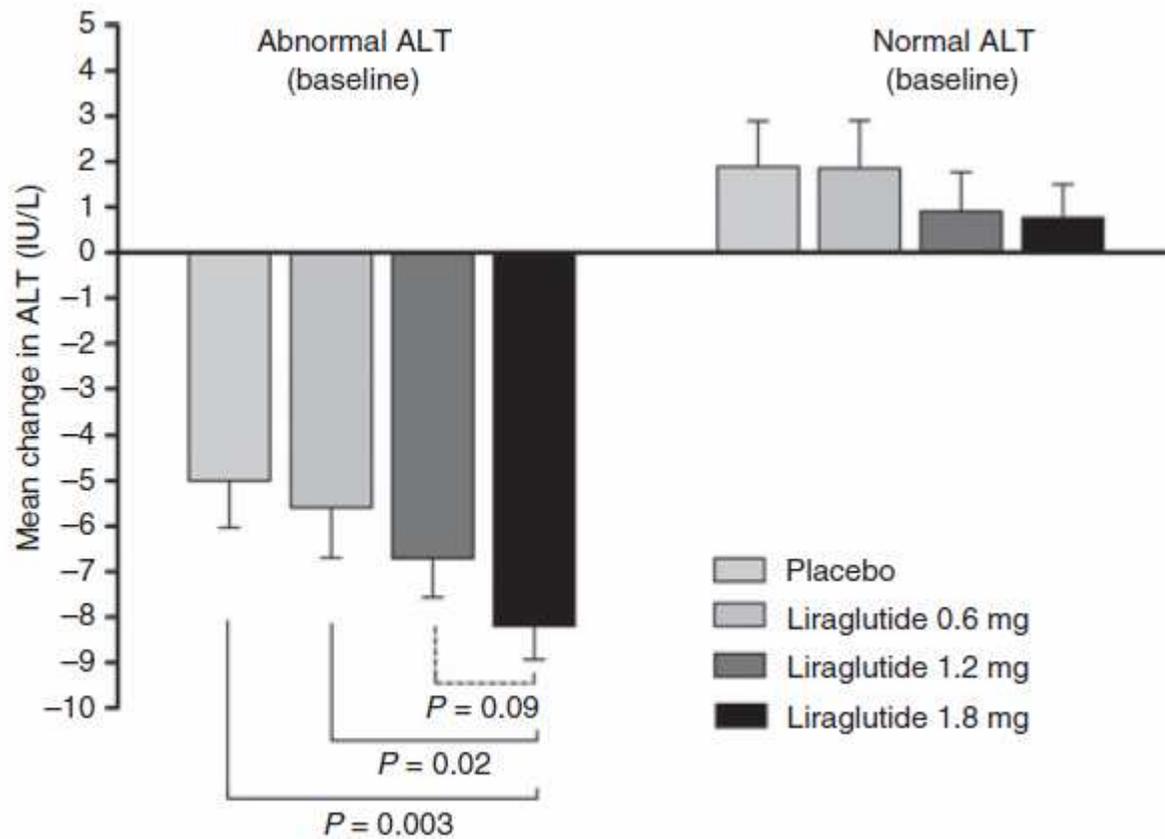


Figure 1 | Changes in ALT with 26 weeks' treatment of liraglutide vs. placebo in T2D patients with abnormal (*left*) and normal (*right*) ALT at baseline. Meta-analysis of LEAD-1 to LEAD-6.

a GLP-1 en NAFLD



Datos limitados a pacientes con DM2

1. Descenso de transaminasas:

- Pacientes LEADs (Armstrong, 2013)
- Exenatida (Klonoff, 2008)

2. Disminución de la esteatosis:

- **Imagen:**

- Jendle, 2009
- Kenny, 2010
- Cuthbertson, 2012
- Sathyanarayana, 2011

Case Report

Liver International

DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01315.x

Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis

Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, van Waesberghe JHT, Diamant M, Heine RJ. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis.

Liver International 2006; 26: 1015–1017

© 2006 The Authors. Journal compilation © 2006 Blackwell Munksgaard

Maarten E. Tushuizen¹, Mathijs C. Bunck¹, Petra J. Pouwels², Jan Hein T. van Waesberghe³, Michaela Diamant¹ and Robert J. Heine¹

Departments of ¹Endocrinology/Diabetes Centre,

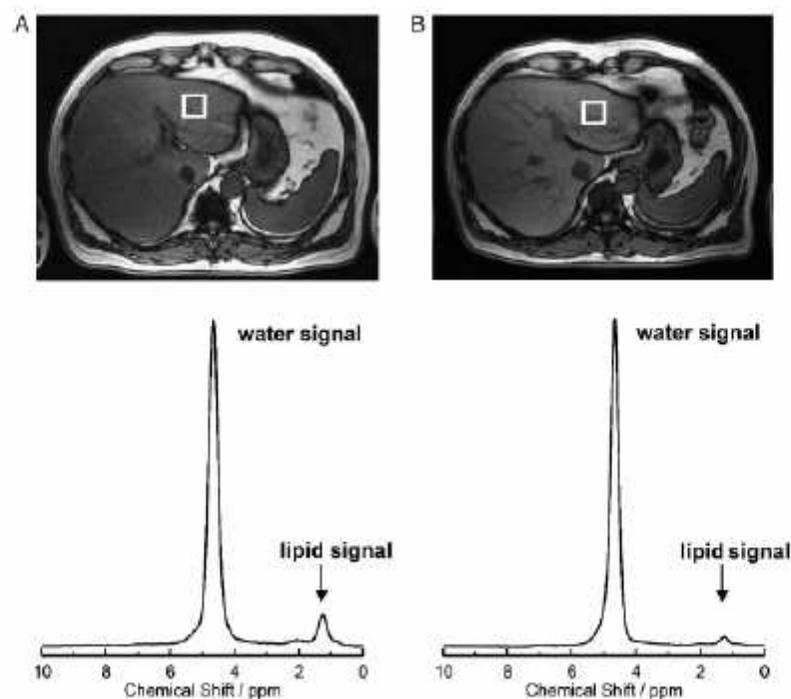


Fig. 1. Abdomen magnetic resonance imaging scans indicating volume of interest in the anterior left hepatic lobe from which proton magnetic resonance spectra (CH_2 peak at 1.3 p.p.m. is the main signal of lipids) were obtained before (A) and after (B) exenatide treatment.

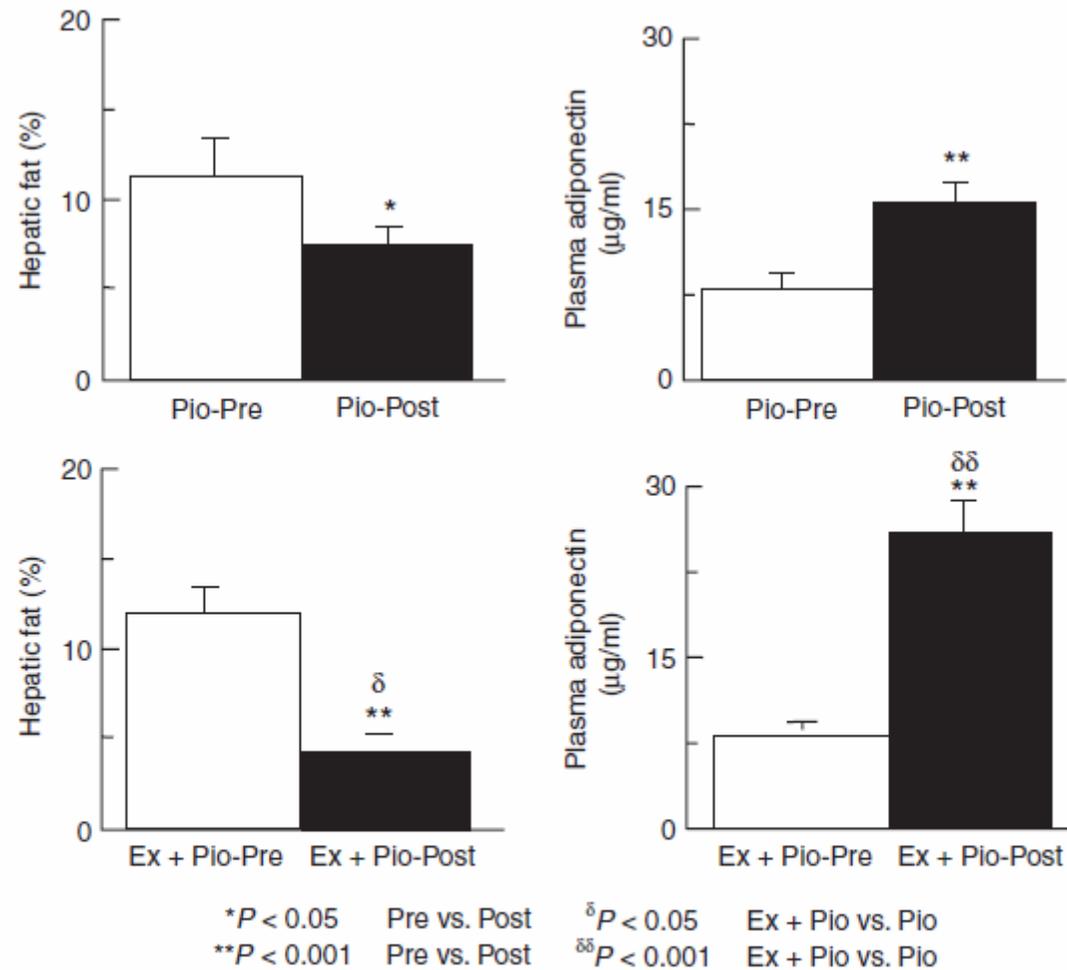


Figure 1 Effect of pioglitazone (Pio) therapy and combined pioglitazone and exenatide (Ex + Pio) therapy on hepatic fat content and plasma adiponectin levels in patients with type 2 diabetes.

a GLP-1 en NAFLD



Datos limitados a pacientes con DM2

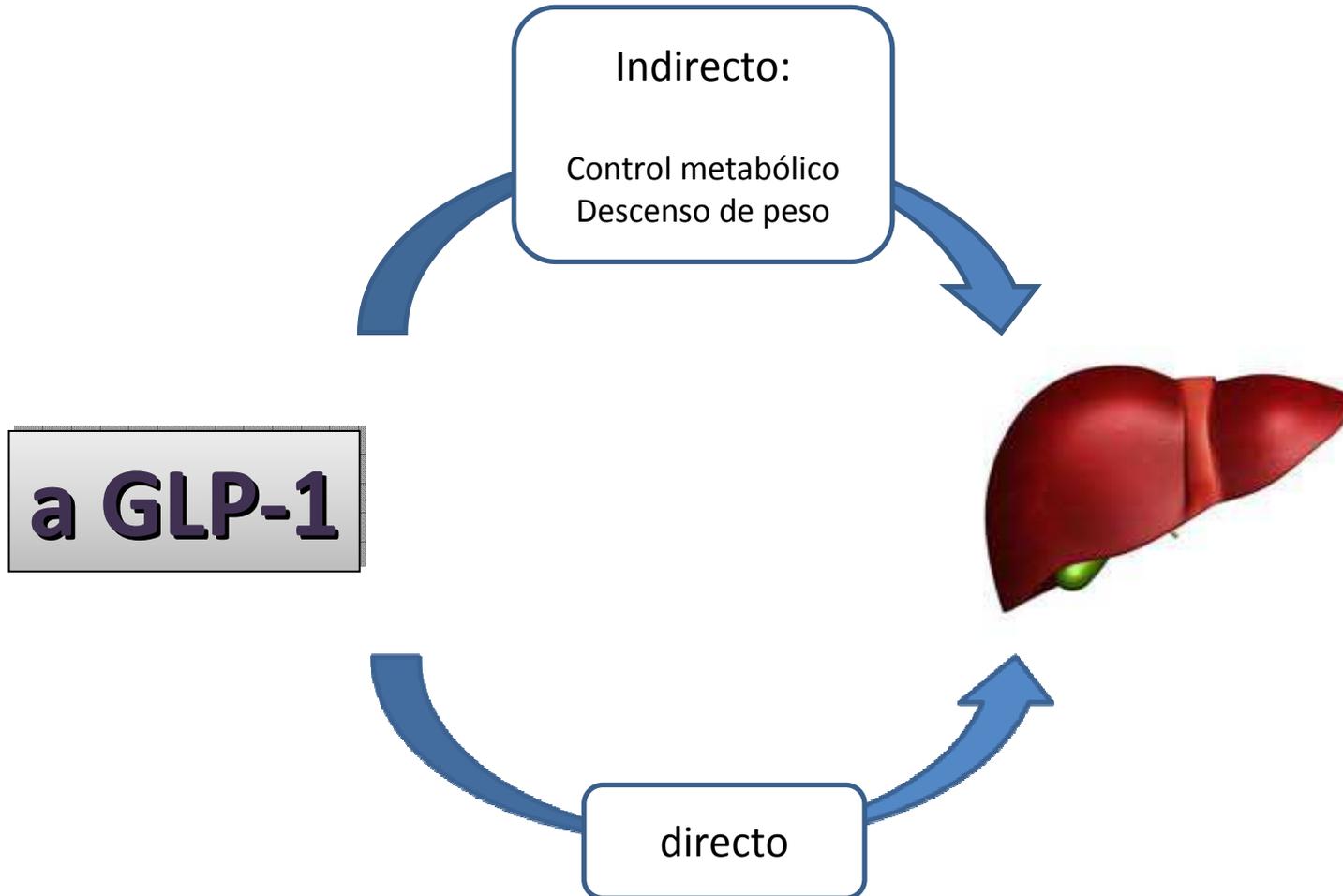
1. Descenso de transaminasas:

- Pacientes LEADs (Armstrong, 2013)
- Exenatida (Klonoff, 2008)

2. Disminución de la esteatosis:

- Imagen
- Analítica (APRI):
 - Ohki, 2012

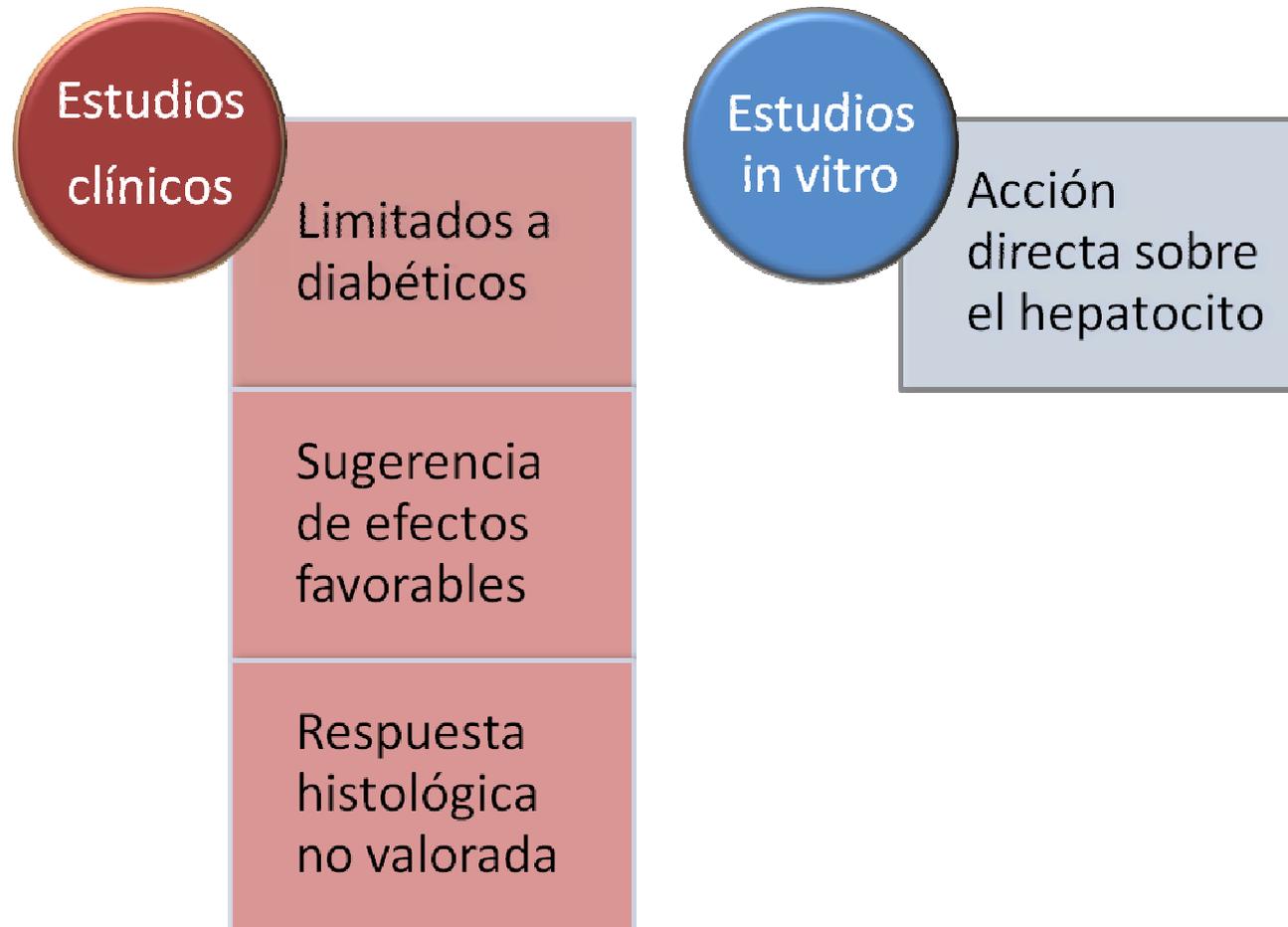
a GLP-1 en NAFLD.



a GLP-1 en NAFLD. Estudios in vitro.

- **Identificación de receptores GLP-1 en los hepatocitos.**
- **Modulan el metabolismo lipídico :**
 - ↑ **expresión genética (PPAR α , PPAR γ)**
 - ↓ **Lipogénesis**
 - ↓ **stress oxidativo**
 - ↑ **Oxidación de los Ac grasos**
- **Los efectos de aGLP1 no se producen en ratones sin GLP1-R.**

a GLP-1 en NAFLD



Liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): study protocol for a phase II multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial

Received 11 September 2013

Accepted 3 October 2013

CONSIDERACIONES FINALES:

- 1. Hay datos que sugieren que los aGLP-1 pueden mejorar la NAFLD, tanto por un efecto directo como indirectamente.**
- 2. Necesitamos saber si causan mejoría anatomopatológica.**
- 3. La ausencia de biomarcadores precisos hace necesaria la biopsia, lo cual dificulta la realización de estudios potentes.**

- 4. Para que los aGLP-1, y cualquier otro fármaco, tengan indicación en la NAFLD deben demostrar una relación beneficio (variables histológicas, metabólicas y vasculares)/riesgo favorable a largo plazo.**
- 5. En la actualidad no hay ningún fármaco autorizado para la NAFLD.**
- 6. En pacientes con NAFLD y DM se pueden considerar los fármacos con sugerencia de mejorar la NAFLD si están justificados por la DM.**