



ORIGINAL

Niveles de ALT y respuesta hipoglucemiante al tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1



Jose A. Gimeno-Orna^{a,*}, Guayente Verdes-Sanz^b, Laura Borau-Maorad^a,
Julia Campos-Fernández^a, Beatriz Lardiés-Sánchez^b y Marta Monreal-Villanueva^b,
en representación de la Sociedad Aragonesa de Endocrinología y Nutrición (SADEN)[◇]

^a Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 6 de septiembre de 2015; aceptado el 16 de noviembre de 2015
Disponibile en Internet el 29 de enero de 2016

PALABRAS CLAVE

Agonistas del receptor de GLP1;
Esteatosis hepática no alcohólica;
Diabetes tipo 2

Resumen

Antecedentes y objetivo: Evaluar si los niveles de ALT, como marcador de esteatosis hepática no alcohólica, pueden determinar la respuesta hipoglucemiante al tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 (AR-GLP1).

Pacientes y métodos: Estudio analítico longitudinal retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) tratados sin interrupción con AR-GLP1 (85% liraglutida) durante un año. Se clasificó a los pacientes en 2 grupos según niveles iniciales de ALT, con punto de corte en la mediana (24 U/l). La variable dependiente fue el cambio (final-inicial) de HbA1c.

El valor predictivo de niveles de ALT > 24 U/l y del cambio en ALT fue analizado con regresión lineal multivariante ajustada para edad, género, evolución de DM2, tipo y dosis de AR-GLP1, niveles iniciales de HbA1c, índice de masa corporal (IMC) y cambio de IMC.

Resultados: Se incluyeron 117 pacientes (48% mujeres) con edad media de 58,6 (DE 9,6) años. El tratamiento estuvo asociado con un cambio en ALT de $-4,3$ U/l ($p=0,041$) y un cambio en HbA1c de $-1,1\%$ ($p<0,0001$). Tanto el descenso de HbA1c ($-1,41\%$ vs $-0,76\%$; $p=0,045$) como el de ALT ($-9,25$ vs $0,46$ U/l; $p=0,002$) fueron significativamente más marcados en pacientes con ALT por encima de la mediana. En análisis multivariante tanto niveles de ALT > 24 U/l ($b=-0,74$; IC 95%: $-1,31$ a $-0,18$; $p=0,011$) como el cambio en ALT ($b=0,028$; IC 95%: $0,010$ a $0,046$; $p=0,003$) fueron factores predictivos de respuesta.

Conclusiones: Niveles elevados de transaminasas y su descenso se asocian a una respuesta hipoglucemiante favorable a AR-GLP1.

© 2016 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jagimeno@salud.aragon.es (J.A. Gimeno-Orna).

◇ Los miembros de la Sociedad Aragonesa de Endocrinología y Nutrición (SADEN) aparecen en el anexo 1.

KEYWORDS

GLP-1 receptor agonists;
Non-alcoholic fatty liver disease;
Type 2 diabetes mellitus

Baseline ALT levels as a marker of glycemic response to treatment with GLP-1 receptor agonists

Abstract

Background and objectives: This study aimed to assess if ALT levels, as a marker of non-alcoholic fatty liver disease, may predict HbA1c response to treatment with GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs).

Patients and methods: A retrospective, longitudinal, analytical study was conducted including patients with type 2 diabetes mellitus continuously treated with GLP-1 agonists (85% with liraglutide) for one year. Patients were divided into two groups according to baseline ALT levels, with 24 U/L (the median of the distribution) as the cut-off point. The dependent variable was HbA1c change (one-year follow-up minus baseline).

The predictive value of ALT levels above 24 U/L and ALT change was analyzed using multivariate linear regression adjusted to age, gender, diabetes duration, type and dose of GLP-1 RA, baseline HbA1c, baseline body mass index (BMI), and change in BMI.

Results: A total of 117 patients (48% females) aged 58.6 (SD 9.6) years were enrolled into the study. Treatment was associated with a change in ALT of -4.3 U/L ($p=0.041$) and a change in HbA1c of -1.1% ($p<0.0001$). Decreases in HbA1c (-1.41% vs -0.76% ; $p=0.045$) and ALT (-9.25 vs 0.46 U/L; $p=0.002$) were significantly higher in patients with ALT levels above the median. In the multivariate analysis, both ALT >24 U/L ($b=-0.74$; 95% CI: -1.31 to -0.18 ; $p=0.011$) and ALT change ($b=0.028$; 95% CI: 0.010 to 0.046 ; $p=0.003$), were significant response predictors.

Conclusions: Elevated baseline transaminase values and decreased transaminase levels during follow-up are associated to a favorable glycemic response to GLP-1 RAs.

© 2016 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Dado que la prioridad en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) tipo 2 (DM2) es la consecución de un buen control metabólico, lo más pronto posible y de la forma más segura posible, es necesario avanzar en el conocimiento de factores que sean capaces de predecir la respuesta del paciente individual a los fármacos actualmente disponibles¹. Aunque el estudio de las interacciones farmacogenéticas puede ser una vía futura que ayude a un tratamiento personalizado², en el momento actual tenemos que descansar en criterios clínicos para seleccionar el tratamiento concreto.

Los agonistas del receptor de GLP-1 (AR-GLP1) son ampliamente utilizados en la DM2 debido a sus múltiples efectos beneficiosos: estímulo de la secreción de insulina e inhibición de la secreción de glucagón glucosa-dependientes, enlentecimiento del vaciamiento gástrico e incremento de la saciedad³. Esto se traduce en descenso de la glucemia sin riesgo de hipoglucemia, reducción de peso corporal y mejora de los factores de riesgo cardiovascular; debido a ello, su uso es recomendado en combinación con otros antidiabéticos orales y/o insulina en las guías internacionales⁴.

Los metaanálisis han demostrado descensos de HbA1c de aproximadamente el 1% mediante tratamiento con AR-GLP1, aunque este es un efecto promedio sometido a una amplia variabilidad⁵. Por ello sería útil poder identificar parámetros que se asociasen a una respuesta favorable de los pacientes a este grupo terapéutico.

Dado que es conocido que los AR-GLP1 pueden mejorar la resistencia insulínica hepática⁶, nuestra hipótesis fue que la eficacia de los mismos podría estar aumentada en

presencia de una esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Un marcador de EHNA es la alanina aminotransferasa (ALT); de hecho, incluso cifras elevadas dentro del rango de la normalidad se han asociado con el contenido de grasa intrahepática⁷.

Los objetivos de nuestro trabajo, mediante el estudio de una base de datos de pacientes con DM2 tratados con AR-GLP1, fueron:

1. Seleccionar un modelo clínico predictivo de respuesta favorable al tratamiento con AR-GLP1.
2. Evaluar si los niveles iniciales de ALT, como un marcador de EHNA, eran capaces de predecir la respuesta al tratamiento.

Material y métodos**Diseño**

Estudio analítico de cohortes retrospectivo.

Pacientes

En el año 2013, como parte de un proyecto liderado por la Sociedad Aragonesa de Endocrinología y Nutrición (SADEN), se inició la recogida de datos de los pacientes con DM2 a los que se indicaba desde atención especializada el inicio de un tratamiento con AR-GLP1. Este estudio garantiza el anonimato de los pacientes y es de naturaleza retrospectiva, siendo los pacientes tratados según criterio del médico responsable. En el momento actual la base cuenta con 356 pacientes. Los hospitales que han contribuido hasta

el momento actual son: Hospital Miguel Servet (Zaragoza), HCU Lozano Blesa (Zaragoza), Hospital General de la Defensa (Zaragoza), Hospital comarcal de Barbastro (Huesca) y Hospital General San Jorge (Huesca).

Para el presente análisis se seleccionaron pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Haber completado un año de tratamiento continuado con cualquier AR-GLP1.
- Presentar datos válidos sobre evolución de HbA1c, peso corporal y ALT.

Se excluyeron pacientes con niveles iniciales de ALT superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad y aquellos con enfermedad hepática conocida.

Punto final clínico

El principal punto final clínico fue el cambio de HbA1c (HbA1c final tras un año de tratamiento – HbA1c inicial).

Variables recogidas

Dentro de la base de datos se recogen características de los pacientes:

- Clínicas: edad, género, tiempo de evolución de la DM, peso y talla con cálculo del índice de masa corporal (IMC), presión arterial y presencia de complicaciones crónicas.
- Analíticas: HbA1c, perfil lipídico, creatinina (con cálculo del filtrado glomerular [FG] mediante la fórmula de CKD-EPI) y ALT. Los pacientes se clasificaron en 2 grupos según sus valores iniciales de ALT, con punto de corte en la mediana de la distribución (24 U/l).
- Tratamientos para la DM (incluidas dosis de insulina y cálculo de la dosis/kg de peso para los pacientes insulinizados), para la hipertensión arterial y para la dislipidemia. El tratamiento con AR-GLP1 se dividió según su potencia prevista en 2 grupos:
 - o Menor potencia: exenatida, lixisenatida y liraglutida 0,6 mg
 - o Mayor potencia: liraglutida $\geq 1,2$ mg y exenatida LAR.

Métodos de laboratorio

Las variables bioquímicas se analizaron mediante los procedimientos rutinarios de cada hospital.

Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas se describen por su media y desviación estándar (DE), y las cualitativas, con su distribución de frecuencias. La comparación de los pacientes según sus valores iniciales de ALT se realiza con U de Mann-Whitney (variables cuantitativas) o con Chi cuadrado (variables cualitativas). El cambio de las variables HbA1c, IMC y ALT a lo largo del tiempo se evaluó con el test de Friedman.

El grado de asociación lineal entre variables cuantitativas se determina mediante coeficiente de correlación de Spearman.

Se definió como cambio en una variable la diferencia entre los valores finales (un año de seguimiento) e iniciales. La influencia ajustada de las variables independientes sobre el cambio de la HbA1c se analiza mediante regresión lineal multivariante. En este caso el coeficiente b se interpreta como el cambio de HbA1c (expresado en unidades de NGSP de %) por cada unidad de incremento en la variable independiente evaluada.

Las principales variables predictivas del cambio de HbA1c consideradas en nuestra hipótesis de trabajo fueron la ALT inicial (cuantitativa), la presencia inicial de ALT > 24 U/l (cualitativa) y el cambio de ALT (cuantitativa). La importancia pronóstica de cada una de ellas por separado se evaluó mediante ajuste progresivo en 5 modelos:

Modelo 1: univariante.

Modelo 2: ajuste para edad, género, evolución DM, HbA1c inicial, IMC inicial, FG inicial.

Modelo 3: ajuste de modelo 2 + tipo y potencia de AR-GLP1 y tratamiento con glitazonas.

Modelo 4: ajuste de modelo 3 + cambio IMC.

Modelo 5: Utilización de procedimiento de exclusión secuencial para obtener el mejor modelo a partir del modelo 4.

Finalmente, mediante procedimiento de exclusión secuencial se seleccionaron 2 modelos predictivos del cambio de HbA1c durante el seguimiento a partir de las siguientes variables:

Modelo basal (inclusión solo de variables obtenidas en el momento de inicio del tratamiento): edad, género, evolución DM, HbA1c, IMC, FG, tipo y potencia de AR-GLP1 y ALT inicial > 24 U/l.

Modelo completo: edad, género, evolución DM, HbA1c, IMC, FG, tipo y potencia de AR-GLP1, ALT inicial > 24 U/l y cambio durante el seguimiento de IMC y de ALT.

Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico SPSS 22.0.

Resultados

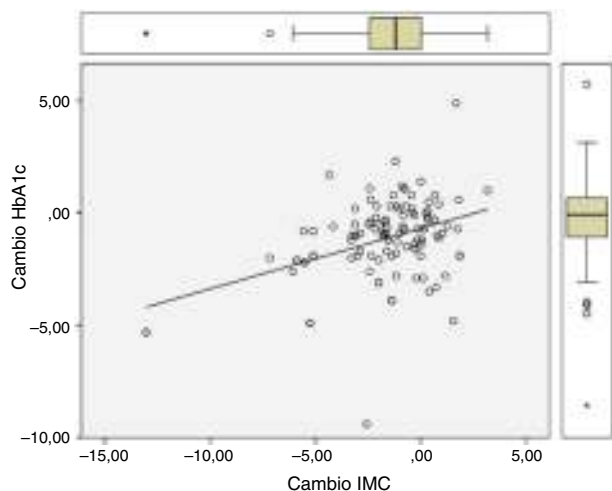
Se excluyeron 239 (67,1%) de los 356 pacientes. Las principales razones de exclusión fueron no haber completado todavía un año de seguimiento (209 [58,7%] pacientes) y/o tener valores perdidos de ALT (67 [18,8%] pacientes) y/o tener una hepatopatía conocida previamente (6 [1,7%] pacientes). Los pacientes excluidos se caracterizaban por tener mayor prevalencia de tratamiento combinado con insulina (51,7 vs 40,2%; $p = 0,04$), siendo comparables para el resto de las variables analizadas.

Los 117 pacientes incluidos (47,9% mujeres) tenían una edad de 58,6 (DE 9,6) años, un tiempo de evolución de la DM de 9,6 (DE 7,1) años y un IMC de 39,3 (DE 4,7) kg/m². El AR-GLP1 más utilizado fue liraglutida (85%) y el 87% de los pacientes fueron tratados con liraglutida $\geq 1,2$ mg/día o exenatida LAR.

Hubo una diferencia significativa entre los valores al año de seguimiento y los valores iniciales de HbA1c (7,34 vs 8,42%; $p < 0,0001$), IMC (37,7 vs 39,3 kg/m²; $p < 0,0001$) y

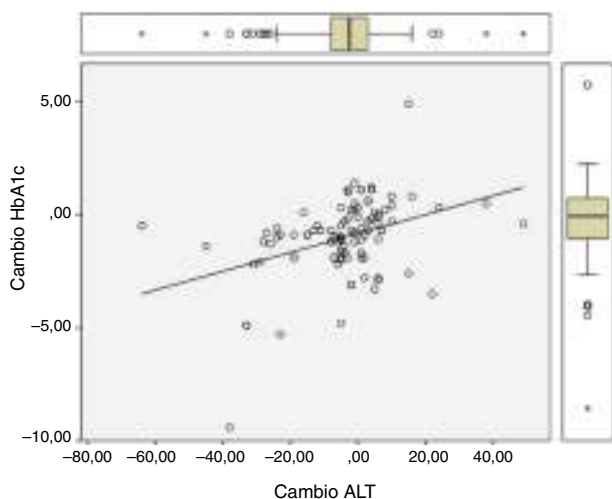
Tabla 1 Correlación entre el cambio de los valores finales (un año de seguimiento) e iniciales de HbA1c, IMC y ALT

	Cambio HbA1c	Cambio IMC	Cambio ALT
Cambio HbA1c	-	0,28 (p=0,003)	0,41 (p<0,0001)
Cambio IMC	0,28 (p=0,003)	-	0,43 (p<0,0001)
Cambio ALT	0,41 (p<0,0001)	0,43 (p<0,0001)	-

**Figura 1** Relación entre cambio (valor final tras un año de seguimiento – valor inicial) de IMC y cambio de HbA1c.

ALT (27,9 vs 32,2 U/l; p=0,041). Los cambios de HbA1c (-1,08 (DE 1,75%), IMC (-1,6 (DE 2,6) kg/m²) y ALT (-4,3 (DE 15,6) U/l) mostraron entre sí correlaciones estadísticamente significativas, como queda reflejado en la [tabla 1](#) y en las [figuras 1 y 2](#).

Las características de los pacientes, clasificados en dependencia de sus valores iniciales de ALT, con punto de corte en 24 U/l, se muestran en la [tabla 2](#). Los pacientes con valores de ALT por encima de la mediana se distinguían por tener menor tiempo de evolución de la DM, menor IMC

**Figura 2** Relación entre cambio (valor final tras un año de seguimiento – valor inicial) de ALT y cambio de HbA1c.

y ser con mayor frecuencia varones. En los pacientes con ALT > 24 U/l hubo mayores reducciones de HbA1c (-1,41 vs -0,76%; p=0,045) y de ALT (-9,25 vs 0,46; p=0,002), pero similares descensos de IMC (-1,62 vs -1,63; p=0,99) que en los pacientes con ALT ≤ 24 U/l.

La influencia de los valores iniciales de ALT, de presentar una ALT inicial > 24 U/l y del cambio en ALT durante el seguimiento, sobre el cambio en HbA1c, con ajuste progresivo para potenciales factores de confusión, queda reflejado en la [tabla 3](#). La diferencia adicional ajustada en el descenso de HbA1c de los pacientes con ALT > 24 U/l respecto a la de aquellos con ALT ≤ 24 U/l fue de -0,78 (IC 95%: -1,31 a -0,25%; p=0,004). Cada unidad de descenso en los valores de ALT se asoció a un descenso adicional de HbA1c de 0,028 (IC 95%: 0,010 a 0,046%; p=0,003).

El mejor modelo predictivo del cambio en HbA1c, obtenido a partir de variables determinadas en el momento del inicio del tratamiento con AR-GLP1, fue el compuesto (R²=0,358) por HbA1c (b=-0,65; IC 95%: -0,83 a -0,47; p<0,0001) y ALT > 24 U/l (b=-0,74; IC 95%: -1,31 a -0,18; p=0,011). El mejor modelo predictivo, tras incluir la información del cambio durante el seguimiento en IMC y ALT, fue el compuesto (R²=0,62) por HbA1c inicial (b=-0,71; IC 95%: -0,87 a -0,54; p<0,0001), tratamiento con agonistas de mayor potencia (b=-0,73; IC 95%: -1,43 a -0,02; p=0,043), cambio en IMC (b=0,19; IC 95%: 0,08 a 0,31; p=0,001) y cambio en ALT (b=0,028; IC 95%: 0,010 a 0,046; p=0,003).

Discusión

En el presente estudio hemos comprobado que, en un modelo ajustado para tipo y potencia de AR-GLP1, los principales factores capaces de predecir el descenso de HbA1c inducido por el tratamiento fueron la HbA1c inicial y los descensos de IMC y ALT. Si solo se considera la información disponible al comienzo del tratamiento, los determinantes de respuesta fueron la HbA1c inicial y los valores iniciales de ALT.

Los AR-GLP1 mimetizan la acción de la hormona gastrointestinal GLP-1, la cual es secretada de forma fisiológica en respuesta a la ingesta. Esta hormona regula los niveles de glucosa plasmática al estimular la secreción de insulina e inhibir la liberación de glucagón de una forma dependiente de los niveles de glucemia⁸. Las reducciones promedio de HbA1c obtenidas en los metaanálisis con AR-GLP1 frente a placebo son de aproximadamente 0,6-1,2%^{5,8,9}, en dependencia del tipo y dosis de análogo administrado. No se han identificado con claridad características iniciales de los pacientes que pudiesen predecir una respuesta más favorable al tratamiento: la eficacia se ha revelado independiente de la edad, el género, el tiempo de evolución de la DM y

Tabla 2 Características de los pacientes totales de la base de datos y de los pacientes seleccionados

	Grupo total (n = 356)	Grupo seleccionado (n = 117)	ALT ≤ 24 (n = 60)	ALT > 24 (n = 57)	p
ALT inicial (U/l)	34,7 (30,2)	32,2 (20,5)	17,7 (3,9)	46,4 (20,4)	< 0,0001
Edad (años)	58,1 (9,7)	58,6 (9,6)	59,9 (9,3)	57,2 (9,8)	ns
Sexo (% mujeres)	48,6	48	68,3	26,3	< 0,0001
Agonista GLP-1 (% liraglutida)	84	85,5	86,7	84,2	ns
Tratamiento pioglitazona (%)	8,5	9,6	10,3	8,8	ns
Tratamiento metformina (%)	80,1	88	90	86	ns
Tratamiento estatinas (%)	64,6	70,4	70,7	70,2	ns
Tratamiento asociado con insulina (%)	47,9	40,2	43,3	36,8	ns
Dosis insulina inicial (dosis/kg)	0,66 (0,35)	0,67 (0,37)	0,67 (0,40)	0,67 (0,35)	ns
Dosis insulina final (dosis/kg)	-	0,64 (0,34)	0,63 (0,38)	0,65 (0,31)	ns
Duración diabetes (años)	9,6 (7,3)	9,6 (7,1)	10,8 (7,1)	8,3 (7,1)	0,026
Peso inicial (kg)	104 (18,3)	105,7 (14,2)	104 (14,6)	107,6(13,6)	ns
IMC inicial (kg/m ²)	38,6 (5,9)	39,3 (4,7)	40,2 (4,7)	38,4 (4,6)	0,022
Glucosa en ayunas inicial (mmol/l)	9,7 (3,1)	10 (3,1)	9,9 (2,8)	10,2 (3,6)	ns
HbA1c inicial (%)	8,4 (1,7)	8,4 (1,6)	8,5 (1,5)	8,4 (1,7)	ns
Triglicéridos iniciales (mmol/l)	2,16 (1,6)	2,1 (1,6)	1,94 (0,88)	2,26 (2,1)	ns
Colesterol no HDL inicial (mmol/l)	3,67 (1,35)	3,75 (1,79)	3,70 (1,83)	3,78 (1,73)	ns
Filtrado glomerular inicial (ml/min/1,73 m ²)	89,7 (17,7)	88,8 (17,6)	86,1(18,6)	91,4(16,4)	ns

Los pacientes seleccionados se estratifican y comparan entre sí en dependencia de los valores iniciales de ALT, con punto de corte en la mediana de la distribución.

el IMC inicial¹⁰. No obstante, recientemente se ha descrito que puede haber diferencias étnicas, ya que la respuesta es superior (diferencia de -0,32%; IC 95% -0,64 a -0,01) en pacientes de origen asiático¹¹. En nuestros pacientes la reducción de HbA1c tampoco estuvo significativamente asociada ni a la edad, ni al género, ni al tiempo de evolución, ni al IMC inicial.

Dentro de los parámetros moduladores del efecto cuantitativo de la administración del fármaco sobre el descenso

de HbA1c, es ampliamente conocido que cualquier fármaco hipoglucemiante, incluido el grupo terapéutico de los AR-GLP1, es tanto más eficaz cuanto mayor es la cifra de HbA1c de partida; no obstante, la proporción de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA1c < 7% será menor cuanto mayor es la HbA1c inicial¹². También se ha descrito una mayor eficacia hipoglucemiante en aquellos pacientes con mayor reducción del peso corporal, con un coeficiente de correlación de 0,158 entre cambio de peso y

Tabla 3 Cambio en HbA1c (HbA1c final - HbA1c inicial) expresado en % inducido por ALT inicial, ALT > 24 U/l y cambio en ALT (ALT final - ALT inicial)

	ALT (1 U/l)	ALT > 24 U/l	Cambio ALT (1 U/l)
Modelo 1 (Univariante)	-0,011 (-0,026, 0,005)	-0,65 (-1,28, -0,016)**	0,042 (0,021, 0,062)***
Modelo 2	-0,008 (-0,024, 0,008)	-0,76 (-1,43, -0,093)**	0,036 (0,017, 0,056)***
Modelo 3	-0,007 (-0,023, 0,009)	-0,74 (-1,43, -0,058)**	0,032 (0,011, 0,054)***
Modelo 4	-0,007 (-0,021, 0,008)	-0,63 (-1,27, 0,019)*	0,019 (-0,004, 0,041)
Modelo 5	No seleccionada ALT	-0,78 (-1,31, -0,25)***	0,028 (0,010, 0,046)***

Modelo 1: univariante.

Modelo 2: ajuste para edad, género, evolución DM, HbA1c inicial, IMC inicial, FG inicial.

Modelo 3: ajuste de modelo 2 + tipo y potencia de agonista GLP-1 y tratamiento con glitazonas.

Modelo 4: ajuste de modelo 3 + cambio IMC (IMC final - IMC inicial).

Modelo 5: Utilización de procedimiento de exclusión secuencial para obtener el mejor modelo a partir del modelo 4.

* p = 0,057.

** p < 0,05.

*** p < 0,01.

cambio de HbA1c¹³. En nuestros pacientes tanto la HbA1c inicial como el cambio de IMC fueron predictores independientes de respuesta, y la correlación obtenida con el cambio de IMC ($r=0,28$) fue más elevada que en el estudio anterior¹³.

Un potencial factor modulador de respuesta que no ha sido considerado en la literatura revisada es la presencia de esteatosis hepática no alcohólica. En la fisiopatología de la DM2, el balance calórico positivo y la hiperinsulinemia portal concomitante favorecen la lipogénesis hepática; los triglicéridos formados son exportados en las VLDL o quedan acumulados en el hígado, con aparición de EHNA, la cual se asocia a un incremento de la resistencia insulínica hepática¹⁴. El contenido de grasa en el hígado puede determinarse con una fiabilidad cercana al 100% mediante espectroscopia con resonancia magnética¹⁵, pero debido a su elevado coste un marcador útil es la ALT, con una sensibilidad del 45% y una especificidad del 85%⁷. Un incremento en la sensibilidad diagnóstica de la ALT podría conseguirse reduciendo sus niveles de normalidad, ya que fueron obtenidos en poblaciones sin exclusión de infección por virus de hepatitis C o EHNA¹⁶. El papel de la ecografía es discutible debido a su baja sensibilidad¹⁷.

Los AR-GLP1 son capaces de mejorar la EHNA. En un metaanálisis de los estudios LEAD liraglutida redujo los niveles de ALT en 8,20 U/l en pacientes con niveles iniciales superiores a 30 U/l en varones y 19 U/l en mujeres, aunque el efecto fue dependiente en parte de la reducción de peso¹⁸. Aunque el descenso de peso indudablemente contribuye a la mejora de la EHNA⁷, los AR-GLP1 también pueden tener efectos directos en el hígado, disminuyendo la lipogénesis *de novo* y favoreciendo la oxidación de ácidos grasos; mecanismos moleculares envueltos son la estimulación de receptores PPAR α y la activación de la proteincinasa activada por AMP^{6,19}. Dado que recientemente se ha descrito que hay correlación significativa ($r=0,27$) entre cifra de HbA1c y contenido de grasa hepática medido por resonancia magnética²⁰, es biológicamente plausible que la resolución de la EHNA pueda ir asociada a una mejora del control metabólico.

En nuestro estudio comprobamos que hubo un descenso de ALT de 9,2 U/l en los pacientes con valores iniciales por encima de la mediana y que existió una relación significativa entre reducción de niveles de ALT y reducción de la HbA1c, y este efecto fue independiente de la pérdida de peso. A su vez, el descenso del IMC también contribuyó de modo independiente a la mejora del control metabólico. Aún más interesante fue el hallazgo de que los niveles iniciales de ALT > 24 U/l se asociaban a una mejor respuesta metabólica, clínicamente relevante y estadísticamente significativa, con una reducción adicional de HbA1c cercana al 0,8%. Estos hechos podrían indicar un mayor beneficio clínico de la utilización de los AR-GLP1 en pacientes con DM2 y EHNA asociada.

Las limitaciones del presente trabajo deben ser consideradas. El número de pacientes fue insuficiente para realizar un análisis separado por género o por AR-GLP1, interesante ya que no todos los AR-GLP1 pueden tener la misma eficacia sobre receptores hepáticos²¹; los hallazgos obtenidos deben considerarse más como generadores de hipótesis que como confirmatorios. No dispusimos de pruebas morfológicas que cuantificasen el contenido de grasa intrahepática, por lo

que tuvimos que basarnos en los niveles de ALT; no obstante, el establecimiento del punto de corte en 24 U/l (mediana de la distribución) coincide con el límite superior de la normalidad descrito en pacientes con DM en los que se excluyó EHNA por resonancia magnética²⁰. Finalmente, no dispusimos de datos acerca de la ingesta exacta de alcohol de los pacientes, aunque excluimos aquellos con hepatopatía conocida.

Como conclusión, consideramos que la eficacia hipoglucemiante de los AR-GLP1 podría relacionarse con la reducción de las cifras de transaminasas (un marcador de grasa intrahepática). Su eficacia hipoglucemiante es mayor en los pacientes con valores iniciales más elevados de la enzima. El papel predictivo de la presencia de EHNA sobre la respuesta metabólica al tratamiento con AR-GLP1 debería ser evaluado en mayor profundidad.

Autoría

Todos los autores han contribuido: a) al diseño del estudio o recogida y análisis de datos; b) en el borrador del manuscrito, y c) en la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. LISTADO DE COLABORADORES DE LA SOCIEDAD ARAGONESA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN (SADEN)

Javier	Acha Pérez
Esperanza	Aguillo Gutiérrez
Bárbara	Alastruey Ribas
Ramón	Albero Gamboa
rosia	Bandrés Nivela
Agustín	Barra Morato
Amaya	Barragán Angulo
Rafael	Barril Vicente
yolanda	Blasco lamarca
Vicente	Blay Cortes
M ^{re} Pilar	Bocos Terraz
Fernando	Calvo Gracia
Alejandro	Cámara Balda
Jose Antonio	Chena Alejandro
Santiago	Chóliz Polo
Luis	Ciprés Casasnovas
Paloma	de Castro Hernández
Vicente	Estopiñán Garcia
Eduardo	Faure Nogueras
Blanca	Garcia Garcia
Jose Antonio	Gimeno Orna
Paola	Gracia Gimeno
Maria Luisa	Gracia Ruiz

Jose Ignacio	labarta Aizpún
Francisca	Lázaro Puente
Andrés	López Gómez
carmen	Marcuello melendo
esteban	Mayayo Dehesa
Marta	Monreal Villanueva
Carmen	Morera Fernández-Sanguino
Angel L	Navarro Izquierdo
Julia	Ocón Bretón
pablo	Ortiz Remacha
Joaquín	palacios Latasa
M ^a Jose	Pamplona Civera
Angeles	Pie Juste
Jesús	Playan Usón
Antonio	Portolés Suso
Jose Joaquín	resa Bienzobas
Mercedes	Rodríguez Rigual
m ^a Antonia	sancho Serrano
Alejandro	Sanz parís
Amalia	Sobrino vesperinas
pablo	Trincado Aznar
Concha	Vidal Peracho
Diego	Alvarez Ballano
Diana	Boj Carceller
Guayente	Verdes Sanz
M ^a Eugenia	López valverde
Conchita	Zapata
patricia	de Diego
Ana	Ilundain Gonzalez
Irene M ^a	Burgasé Estallo
Jara	Altemir Trallero
Ana Belen	Mañas martinez
Ana Lidia	Medrano serrano
Francisco	Los Fablos Callao
Laura	borau Maorad
Julia	Campos Fernandez
alicia	Justel Enriquez
carmen	Cabrejas Gomez
Isabel	Melchor
Beatriz	Lardies Sanchez
Leticia	Perez Fernandez
Luis	Irigoyen Cucalon
Ana	Agudo Tabuena

Bibliografía

- Cefalu WT, Buse JB, del Prato S, Home PD, LeRoith D, Nauck MA, et al. Beyond metformin: Safety considerations in the decision-making process for selecting a second medication for type 2 diabetes management. *Diabetes Care*. 2014;37:2647–59.
- Maruthur NM, Gribble MO, Bennett WL, Bolen S, Wilson LM, Balakrishnan P, et al. The pharmacogenetics of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*. 2014;37:876–86.
- Russell-Jones D, Gough S. Recent advances in incretin-based therapies. *Clin Endocrinol*. 2012;77:489–99.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach. *Diabetes Care*. 2015;38:140–9.
- Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303:1410–8.
- Liu J, Wang G, Jia Y, Xu Y. GLP-1 receptor agonists: Effects on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31:329–35.
- Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease. A systematic review. *JAMA*. 2015;313:2263–73.
- Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2010;10:20.
- Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD006423, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006423.pub2>
- Pencek R, Blicksenderfer A, Li Y, Brunell SC, Chen S. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes: Effectiveness and tolerability in patient subpopulations. *Int J Clin Pract*. 2012;66:1021–32.
- Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Park KS, Cho YM. Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:900–9.
- Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target < 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: Systematic review of 218 randomized controlled trials with 78,945 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:228–33.
- Blonde L, Pencek R, MacConnell L. Association among weight change, glycemic control, and markers of cardiovascular risk with eventide once weekly: A pooled analysis of patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:12.
- Taylor R. Type 2 diabetes. Etiology and reversibility. *Diabetes Care*. 2013;36:1047–55.
- Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imagin*. 2011;34:729–49.
- Prati D, Taioli E, Zanella A, della Torre E, Butelli S, del Vecchio, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:1–10.
- Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 2014;349:g4596.
- Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WHO, Elbrond B, Gough SCL, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: Individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:234–42.
- Blaslov K, Bulum T, Zibar K, Duvnjak L. Incretin based therapies: A novel treatment approach for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7356–65.
- Portillo-Sánchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2231–8.
- Gluud LL, Knop FK, Vilsboll T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: Systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2014;4:e005325.