

ANEXO B									
Nº Artículo	AUTOR	TITULO	AÑO	DOI	DISEÑO	OBJETIVO	POBLACIÓN	GLP-1 RAs PRESCRITO (MEDICACIÓN, DOSIS, TEMPORALIDAD)	RESULTADOS
1	Min Jeong Park, Hayeong Kim, Myeong Gyu Kim, and Kyungim Kim	Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and thiazolidinediones on treating nonalcoholic fatty liver disease: A network meta-analysis	2023	https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0330	Meta-análisis en red	Comparar los efectos de GLP-1RA y Tiazolidinediona (TZD) sobre NAFLD o NASH a través de un metanálisis en red	Pacientes adultos con NAFLD o NASH detectados mediante biopsia u otros métodos de imagen	Medicamentos GLP-1RA no especificados por al menos 3 meses	En comparación con TZD, GLP-1RA tuvo mejores efectos sobre el contenido de grasa del hígado, el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura en pacientes con sobrepeso u obesidad con NAFLD o NASH.
2	Stephen A. Harrison, Sarah K. Browne, John J. Suschak, Jay Yang, M. Scot Roberts, M. Scott Harris	Effect of pemvidutide, a GLP-1/glucagon dual receptor agonist, on MASLD: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	2024	https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.006	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado	Evaluar los efectos de la pemvidutida sobre el contenido de grasa hepática en personas con enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica.	Pacientes con un IMC > -28,0 kg/m ² y contenido de grasa hepática (LFC) > -10% mediante espectroscopía por resonancia magnética	Pemvidutida a dosis de 1,2 mg, 1,8 mg o 2,4 mg vs placebo administrado por vía subcutánea una vez a la semana durante 12 semanas.	En pacientes con MASLD, el tratamiento semanal con pemvidutida produjo reducciones significativas en LFC, marcadores de inflamación hepática y peso corporal en comparación con placebo.
3	İlknur Ozturk Unsal, Murat Calapkulu, Muhammed Erkam Sencar, Basak Cakal & Mustafa Ozbek	Evaluation of NAFLD fibrosis, FIB-4 and APRI score in diabetic patients receiving exenatide treatment for non-alcoholic fatty liver disease	2022	https://doi.org/10.1038/s41598-021-04361-x	Estudio de cohorte retrospectiva	Investigar el efecto de 6 meses de tratamiento con exenatida sobre las puntuaciones de fibrosis en pacientes diabéticos obesos tipo 2 con enfermedad NAFLD	70 pacientes que fueron diagnosticados con DM tipo 2 y tratados con exenatida más metformina entre enero de 2017 y octubre de 2019	El tratamiento inicial con exenatida fue a una dosis de 5 µg dos veces al día, y esta fue aumentado a 10 µg dos veces al día después de 4 semanas. Esto por 6 meses.	La exenatida puede no solo reducir la glucosa en sangre y el peso corporal, sino también mejorar las puntuaciones de fibrosis, reducir las aminotransferasas y atenuar la NAFLD en pacientes diabéticos. La mejora de la histología hepática es el estándar de oro en la evaluación de la eficacia terapéutica en pacientes con EHGNA.
4	Xinyue Li, Xiaojuan Wu, Yumei Jia, Jing Fu, Lin Zhang, Tao Jiang, Jia Liu and Guang Wang	Liraglutide Decreases Liver Fat Content and Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Newly Diagnosed Overweight Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease	2021	https://doi.org/10.1155/2021/3715026	Estudio de cohorte prospectivo unicéntrico de 12 semanas de duración.	Verificar la elevación del factor de crecimiento de fibroblastos plasmáticos 21 (FGF21) en pacientes con sobrepeso recién diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), y evaluar la eficacia de la liraglutida para reducir el contenido de grasa hepática y los niveles séricos (FGF21) en esos pacientes.	20 pacientes con sobrepeso recién diagnosticados con DM2 y NAFLD. Se inscribieron como grupo de control veinte sujetos sanos de edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) coincidente. -18 a 65 años de edad -Todos los pacientes con DM2 no tenían anticuerpos contra la diabetes y fueron diagnosticados recientemente dentro de los 3 meses.	Liraglutida por 12 semanas. Dosis inicial de 0.6 mg/d, se aumentó cada semana 0.6 mg. La dosis final fue 1.8 mg.	El tratamiento con liraglutida redujo tanto el contenido de grasa hepática como los niveles de FGF21 en pacientes con sobrepeso recién diagnosticados con DM2 y NAFLD. FGF21 puede ser un biomarcador potencial para evaluar los efectos del tratamiento con liraglutida sobre el metabolismo de la grasa hepática y la glucosa.

5	Jendle, J., Hyötyläinen, T., Orešič, M., & Nystrom, T.	Pharmacometabolic profiles in type 2 diabetic subjects treated with liraglutide or glimepirid	2021	https://doi.org/10.1186/s12933-021-01431-2	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	Investigar si el tratamiento con liraglutida se asocia a cambios metabólicos favorables en casos tanto de Enfermedad cardiovascular como de Enfermedad del hígado graso	Pacientes con diabetes tipo 2 que usaban metformina, y con diagnóstico de Insuficiencia cardiaca subclinica	<p>Los pacientes fueron asignados aleatoriamente y les fue prescrito el GLP1 asi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La dosis inicial de Liraglutida fue de 0,6 mg por vía subcutánea (sc), con un aumento gradual de 0,6 mg cada semana hasta una dosis final de 1,8 mg por día, durante un período de tratamiento de 18 semanas. - La dosis inicial de glimepirida fue de 2 mg de con un aumento gradual de 1 mg cada semana, hasta alcanzar una dosis final de 4 mg por día, durante un período de tratamiento de 18 semanas. 	<p>El tratamiento con liraglutida se asoció con cambios en varias rutas metabólicas como el metabolismo de ácidos grasos derivados del ácido araquidónico (metabolismo de prostaglandinas y leucotrienos). No obstante el tratamiento con glimepirida se asoció con menos cambios significativos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducción en HBA1C, circunferencia abdominal y aumento en la sensibilidad de la insulina con Liraglutida. - Reducción en lípidos moleculares asociados al uso de liraglutida - Disminución en mediadores de lipotoxicidad como glicoceramidas, asociados al uso de liraglutida - El tratamiento con liraglutida demostro tener un impacto beneficioso sobre los lípidos y el metaboloma general, incluidas las características metabólicas de la NASH, por lo que puede considerarse como un fármaco potencial con actividad contra la NASH.
6	Liu, C., Xin, Y., Huang, Y., Xu, L., Zhou, R., Wang, Y., & Wang, W.	Reduction of Hepatic Fat Content by Dulaglutide for the Treatment of Diabetes Mellitus: A Two-Centre Open, Single-Arm Trial	2025	https://doi.org/10.1002/edm2.70021	Ensayo de cohorte abierto multicentrico de un solo brazo	<ul style="list-style-type: none"> - Investigar la relación entre la disminución del contenido de grasa hepática, la tasa de logro del control glucémico, la recuperación de la función pancreática y los cambios en los niveles de lipocalina y factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21). - Examinar el grado de reducción de la grasa hepática en pacientes antes y después del tratamiento con GLP-1 	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 Y NASH, que tuvieran IMC > 24 kg/m2 y de edades entre 18 a 80 años de edad.	- Administración de dulaglutida 1,5 mg una vez por semana por 3 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - El GLP-1 redujo significativamente el contenido de grasa hepática, lo que resultó en una disminución media del 3,71% después de 3 meses de tratamiento - Los pacientes con mayor contenido de grasa hepática inicial lograron una mayor reducción en el contenido de grasa hepática cuando fueron tratados con GLP-1RA (0,37% frente a 8,6%, p < 0,05). - Pacientes con mayor contenido de grasa hepática experimentaron disminución en los niveles de hemoglobina glucosilada y en la recuperación de la función de los islotes pancreáticos tras 3 meses de tratamiento
7	Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjaer MS, Krarup N, Lawitz E, Ratzliff V, Sanyal AJ, Schattenberg JM, Newsome PN	Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial	2023	https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00068-7	Ensayo clinico fase 2, multicentrico, controlado, doble ciego	Evaluar la eficacia y seguridad de Semaglutida en pacientes con Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis compensada.	Pacientes de de 18 a 75 años con evidencia histológica de NASH y Kleiner F4 según la clasificación de la Red de Investigación Clínica de NASH (CRN), 21 basada en una sola evaluación patológica central de una biopsia hepática obtenida dentro de los 360 días antes de la selección	Administración al azar 2:1 para recibir GLP1 / Placebo. La Semaglutida se administro de forma subcutánea una vez a la semana 2,4 mg durante un periodo de 48 semanas. Se aumentó la dosis de semaglutida desde una dosis inicial de 0,24 mg a 0,5 mg después de 4 semanas, y luego cada 4 semanas a 1,0 mg, 1,7 mg y finalmente 2,4 mg una vez a la semana después de 16 semanas de tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> - El uso de Semaglutida vs placebo, no demostró una diferencia significativa en la reducción de la fibrosis hepática ni logró la resolución de la Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) - La Semaglutida demostro mejoría en los parámetros cardiometabólicos y en los marcadores no invasivos de grasa hepática y de lesión hepática que están asociados con la progresión de la fibrosis.

8	Judith van Dalem, Johanna H. M. Driessen, Andrea M. Burden, Coen D. A. Stehouwer, Olaf H. Klungel, Frank de Vries and Martijn C. G. J. Brouwers	Thiazolidinediones and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study	2021	https://doi.org/10.1002/hep.32012	Estudio de cohorte poblacional	Evaluar la asociación entre el uso actual de TZD y agonistas del receptor GLP-1 y el riesgo de desarrollar NAFLD en comparación con el uso actual de sulfonilureas (SU) e insulinas. Debido a que NAFLD puede progresar a Hepatocarcinoma, nuestro segundo objetivo fue investigar la tasa de incidencia de Hepatocarcinoma en usuarios de TZD y agonistas del receptor de GLP-1.	<ul style="list-style-type: none"> -Pacientes mayores de 18 años con una prescripción por primera vez de un agente hipoglucemiante oral o un agonista del receptor de GLP-1 durante el período de estudio. -La fecha de la primera prescripción de un fármaco hipoglucemiante durante el período de estudio definió la fecha índice. -Se excluyeron las pacientes con antecedentes de síndrome de ovario poliquístico, NAFLD o HCC. -Sin embargo, los pacientes con antecedentes de NAFLD no fueron excluidos de los análisis secundarios, que evaluaron la incidencia de HCC. 	Uso actual de agonistas del receptor de GLP-1, uso concurrente de insulinas y agonistas del receptor de GLP-1, y uso actual de otros agentes hipoglucemiantes (distintos de las insulinas y los agonistas del receptor de GLP-1).	<ul style="list-style-type: none"> -El resultado primario fue un nuevo diagnóstico de NAFLD. -El riesgo de NAFLD fue menor en los pacientes a los que se les prescribió una TZD que a los que se les prescribió sulfonilureas. -No se observaron diferencias en el riesgo de NAFLD al comparar el uso de agonistas del receptor de GLP-1 con el uso de insulina.
9	Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al	A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis	2020	https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028395	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	Investigar el efecto de la Semaglutida en la resolución histológica de la Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en pacientes con Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) confirmada por biopsia y fibrosis	<ul style="list-style-type: none"> -Pacientes entre 18 y 75 años de edad (20 a 75 años de edad en Japón), con o sin diabetes tipo 2, con un índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por el cuadrado del altura en metros) superior a 25 en el momento de la proyección. -Evidencia histológica de NASH y una puntuación de actividad para la enfermedad del hígado graso no alcohólico de 4 o más, con una subpuntuación de 1 o más para cada subcomponente (esteatosis, agrandamiento de los hepatocitos e inflamación lobulillar) y un estadio de fibrosis de F2 o F3. 	Semaglutida subcutánea una vez al día en dosis de 0,1, 0,2 o 0,4 mg y grupo de control placebo.	El tratamiento con semaglutida resultó en un porcentaje significativamente mayor de pacientes con resolución de EHNA que el placebo. Sin embargo, el ensayo no mostró una diferencia significativa entre los grupos en el porcentaje de pacientes con una mejora en el estadio de fibrosis.