



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

**Efecto del tratamiento con empagliflozina, un
inhibidor del transportador sodio-glucosa 2, en la
enfermedad hepática metabólica en pacientes con
diabetes mellitus tipo 2**

D. María Josefa López López
2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

**Efecto del tratamiento con empagliflozina, un
inhibidor del transportador sodio-glucosa 2, en la
enfermedad hepática metabólica en pacientes con
diabetes mellitus tipo 2**

Autora: D. Maria Josefa López López

Directora: Dra. Fatima Illán Gómez



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. María Josefa López López

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Efecto del tratamiento con empagliflozina, un inhibidor del transportador sodio-glucosa 2, en la enfermedad hepática metabólica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

y dirigida por,

D./Dña. Fatima Illán Gómez

D./Dña.

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 24 de julio de 2023

Fdo.: María Josefa López López

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

A mi familia, por todo lo que me habéis
dado a lo largo de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a la Dra. Fátima Illán Gómez, directora de esta tesis, gracias a su ayuda, consejos y apoyo este trabajo ha salido adelante, y gracias también por toda la formación tanto profesional como personal que he recibido a lo largo de todos estos años.

Al Dr. Antonio Miguel Hernández Martínez, tutor de esta tesis, por su disposición y apoyo.

Agradecer también a todos mis compañeros del Servicio de Endocrinología del Hospital Morales Meseguer por vuestra ayuda y compañerismo, sin vuestro apoyo este trabajo tampoco habría salido adelante, siempre atentos en identificar posibles candidatos para este estudio.

Agradecer a todos los pacientes que han participado de manera desinteresada, sin ellos este estudio no hubiera sido posible.

A mis padres y hermana por todo el apoyo incondicional que he recibido a lo largo de mi vida, por enseñarme el valor de esfuerzo y la constancia, sin vuestra ayuda no sería lo que soy a día de hoy.

A Antonio, sin su paciencia, ayuda y apoyo no hubiera podido terminar este trabajo ni hubiera podido llegar a donde estoy ahora, soy muy afortunada de tenerte a mi lado.

ABREVIATURAS

Abreviaturas

ADA: American Diabetes Association.

aGLP-1: Agonistas del receptor del GLP-1.

ARFI: acoustic radiation force impulse.

BIA: impedancia bioeléctrica.

CAP: controlled attenuation parameter.

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension.

DEXA: densitometría de rayos X.

DM: diabetes mellitus.

DM 2: diabetes mellitus tipo 2.

DMG: diabetes mellitus gestacional.

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial.

EASD: European Association for the Study of Diabetes.

ECV: enfermedad cardiovascular.

EHGNA: Enfermedad del hígado graso no alcohólico.

EHMet: esteatosis hepática metabólica.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ESC: European Society of Cardiology.

FG: filtrado glomerular.

FLI: Fatty liver index.

GIP: glucose-dependent insulintropic peptide.

GLP-1: glucagon-like peptide-1.

GLUT: transportador de glucose.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HSI: Hepatic steatosis index.

IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups.

IC: intervalo de confianza.

IFD: Federación internacional de la diabetes.

IL: interleucina.

IMC: índice de masa corporal.

iDPP-IV: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV.

iSGLT2: Inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa 2.

MACE: eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular).

MAFDL: enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica.

MCP: proteína quimioatrayente de monocitos.

NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization.

NDDG: National Diabetes Data Group.

OMS: Organización mundial de la salud.

pSWE: point-shear wave elastography.

RI: Resistencia a la insulina.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

SEEDO: Sociedad española del estudio de la obesidad.

SEEN: Sociedad española de endocrinología y nutrición.

iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2.

SWE: shear wave elastography.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TAS: tensión arterial sistólica.

TAD: tensión arterial diastólica.

TIR: Tiempo en rango.

TNF: factor de necrosis tumoral.

UKPDS: United Kingdom Prospective Study.

VTQ: Virtual Touch TM Quantification.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
1. RESUMEN	19
2. INTRODUCCIÓN.....	26
2.1. DIABETES MELLITUS.....	26
2.1.1. <i>Definición</i>	26
2.1.2. <i>Diagnóstico</i>	26
2.1.3. <i>Clasificación y etiología</i>	29
2.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	31
2.2.1. <i>Epidemiología</i>	31
2.2.2. <i>Patogenia</i>	36
2.2.2.1. Resistencia a la insulina	38
2.2.2.2. Defectos de la secreción de la insulina	38
2.2.2.3. Factores ambientales.....	39
2.2.3. <i>Tratamiento</i>	43
2.2.3.1. Tratamiento nutricional y ejercicio físico.....	43
2.2.3.2. Tratamiento farmacológico	45
2.2.4. <i>Objetivos de control glucémico</i>	62
2.2.5. <i>Guías clínicas en DM 2</i>	64
2.2.6. <i>Complicaciones crónicas de la DM</i>	67
2.2.6.1. Microvasculares	67
2.2.6.2. Macrovasculares	69
2.3. ENFERMEDAD DEL HIGADO GRASO ASOCIADO A LA DISFUNCIÓN METABÓLICA.....	70
2.3.1. <i>Definición y fisiopatología</i>	70
2.3.2. <i>Factores de riesgo de EHMet e historia natural</i>	76
2.3.3. <i>Relación entre EHMet y DM 2</i>	78
2.3.4. <i>Epidemiología</i>	80
2.3.5. <i>Diagnóstico</i>	83
2.3.6. <i>Tratamiento</i>	94
2.3.6.1. Tratamiento no farmacológico	94
2.3.6.2. Tratamiento farmacológico	96
2.3.6.3. EHMet e iSGLT2	97
2.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y APLICABILIDAD A LA PRÁCTICA CLÍNICA	98
3. HIPOTESIS	102
4. OBJETIVOS	106

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL	106
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	106
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	110
5.1. DISEÑO	110
5.2. LUGAR	110
5.3. TIEMPO DE EJECUCIÓN	110
5.4. SUJETOS, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN, NÚMERO Y MUESTREO.....	110
5.4.1. <i>Sujetos</i>	110
5.4.2. <i>Criterios de inclusión</i>	110
5.4.3. <i>Criterios de exclusión</i>	111
5.4.4. <i>Estimación y cálculo del tamaño muestral.</i>	111
5.4.5. <i>Muestreo</i>	112
5.5. VARIABLES A ESTUDIO	112
5.5.1. <i>Variable principal</i>	112
5.5.2. <i>Otras variables</i>	112
5.6. RECOGIDA DE LAS VARIABLES.	115
5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	116
5.8. DIFICULTADES Y LIMITACIONES	117
5.9. ASPECTOS ÉTICOS.....	118
5.10. PLAN DE TRABAJO	118
5.10.1. <i>Fase inicial</i>	118
5.10.2. <i>Fase de reclutamiento y seguimiento de pacientes:</i>	119
6. RESULTADOS.....	123
6.1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	123
6.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.....	124
6.2.1. <i>Datos sociodemográficos</i>	124
6.2.1.1. Sexo y edad de la población.....	124
6.2.1.2. Tiempo de evolución de la DM tipo 2	125
6.2.1.3. Presencia de HTA, dislipemia y complicaciones de la diabetes	126
6.2.1.4. Tratamiento de la DM.....	127
6.2.2. <i>Características antropométricas</i>	128
6.2.3. <i>Niveles de TA</i>	129
6.2.4. <i>Variables analíticas</i>	129
6.2.4.1. Función renal	129
6.2.4.2. Perfil lipídico	129
6.2.4.3. Función hepática.....	129
6.2.4.4. Niveles de glucosa plasmática basal, HbA1c, insulina y RI.....	129
6.2.4.5. Valores del hemograma	130
6.2.4.6. Otros valores analíticos.....	130

6.2.5.	<i>Scores de esteatosis</i>	132
6.2.6.	<i>Scores de fibrosis</i>	133
6.3.	ANÁLISIS PRINCIPAL	135
6.3.1.	<i>Fibrosis hepática inicial</i>	135
6.3.2.	<i>Estadios de fibrosis inicial</i>	135
6.3.3.	<i>Fibrosis hepática a los 6 meses del tratamiento con empagliflozina</i>	136
6.3.4.	<i>Cambio en la fibrosis</i>	138
6.3.5.	<i>Estadios de fibrosis a los 6 meses del tratamiento con empagliflozina</i>	138
6.3.6.	<i>Resultados de las características antropométricas a los 6 meses</i>	139
6.3.7.	<i>Niveles de TA a los 6 meses</i>	139
6.3.8.	<i>Variables analíticas a los 6 meses de inicio del tratamiento con empagliflozina</i> ...	139
6.3.8.1.	Función renal	139
6.3.8.2.	Perfil lipídico	140
6.3.8.3.	Función hepática.....	140
6.3.8.4.	Niveles de glucosa plasmática, HbA1c, insulina y RI	140
6.3.8.5.	Valores del hemograma	141
6.3.8.6.	Otros valores analíticos.....	141
6.3.9.	<i>Scores de esteatosis a los 6 meses del inicio del tratamiento con empagliflozina</i> ..	143
6.3.10.	<i>Scores de fibrosis a los 6 meses</i>	145
6.4.	ANÁLISIS DE LA FIBROSIS EN RELACIÓN CON LA MEJORA DEL CONTROL GLUCÉMICO	147
6.5.	ANÁLISIS DE LA FIBROSIS EN RELACIÓN CON LA MEJORA DEL PESO	148
7.	DISCUSIÓN	155
8.	CONCLUSIONES	170
9.	ANEXOS	175
	ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	175
	ANEXO II: DOCUMENTO DE ACEPTACIÓN DEL ESTUDIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL	
	179
10.	BIBLIOGRAFÍA	183

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de DM.	27
Tabla 2. Criterios que definen prediabetes	28
Tabla 3. Clasificación de la DM.....	30
Tabla 4. Panorama de DM 2021 y estimaciones en 2030 y 2045	32
Tabla 5. Prevalencia de diabetes en adultos (20–79 años) en las regiones de la fid en 2021 y 2045, clasificada según la prevalencia comparativa de diabetes ajustada por edad.	33
Tabla 6. Datos de prevalencia de DM en España del estudio di@betes.....	35
Tabla 7. Asociación entre la DM con factores de riesgo del estudio di@betes	35
Tabla 8. Clasificación de la obesidad según la SEEDO	40
Tabla 9. Principales características de los distintos aGLP	52
Tabla 10. Principales características de los iSGLT2.....	58
Tabla 11. Clasificación histológica de actividad de hígado graso no alcohólico	87
Tabla 12. Puntuación histológica de fibrosis	87
Tabla 13. Características clínicas de los pacientes	127
Tabla 14. Tipos de fármacos para la DM tipo 2.....	128
Tabla 15. Características antropométricas, clínicas y analíticas iniciales ...	131
Tabla 16. Características antropométricas, clínicas y analíticas iniciales y a los 6 meses	143

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Número estimado de adultos (20-79 años) con DM en 2021 a nivel mundial	31
Figura 2. Patogenia de la DM 2	36
Figura 3. Fisiopatología de la hiperglucemia en la DM 2	37
Figura 4. Base fisiopatológica de la diabetes tipo 2 y mecanismo de acción de los principales antihiperoglucemiantes.	46
Figura 5. Mecanismo de reabsorción tubular de glucosa mediado por los transportadores renales de glucosa SGLT.....	57
Figura 6. Factores del paciente y de la enfermedad utilizados para determinar los objetivos glucémicos óptimo	63
Figura 7. Algoritmo del tratamiento DM2 consenso ADA/EASD 2022	65
Figura 8. Tratamiento de DM del abordaje integral de las personas con DM 2 SEEN 2022	66
Figura 9. Algoritmo de tratamiento en DM 2 y ECV aterosclerótica, riesgo muy alto de ECV, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebro vascular o enfermedad renal crónica de la AACE 2022	66
Figura 10. Espectro evolutivo de EHMet	71
Figura 11. Fisiopatología de MAFLD	72
Figura 12. Factores de riesgo de ECV que coexisten en pacientes con EHGNA	76
Figura 14. Historia natural de EHMet	78
Figura 15. Prevalencia de EHGNA mundial	80
Figura 16. Evolución de la prevalencia de EHGNA por edad y sexo.	82
Figura 17. Criterios de diagnóstico "positivos" propuestos para EHMet	84
Figura 18. Criterios diagnósticos de exclusión para EHGNA.	85
Figura 19. Imágenes de la clasificación de la esteatosis hepática por ecografía.	89

Figura 20. Técnicas elastográficas	91
Figura 21. Fibroscan®	92
Figura 22. Elastografía siemens VTQ/ARFI.....	93
Figura 23. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.....	123
Figura 24. Distribución del sexo	124
Figura 25. Distribución de la edad	125
Figura 26. Diagrama de caja del tiempo medio de evolución de la DM tipo 2	126
Figura 27. Numero de fármacos para la DM 2	128
Figura 28. Diagrama de caja del score FLI.....	132
Figura 29. Diagrama de caja del score HSI.	133
Figura 30. Score FIB4.....	134
Figura 31. Score NFS	134
Figura 32. Score HEPAMET	135
Figura 33. Etapas de fibrosis	136
Figura 34. Diagrama de cajas de fibrosis en KpA al inicio y a los 6 meses..	137
Figura 35. Diagrama de cajas de fibrosis en m/s al inicio y a los 6 meses..	137
Figura 36. Etapas de fibrosis a inicio y a los 6 meses.....	138
Figura 37. Diagramas de cajas del score FLI al inicio y a los 6 meses.	144
Figura 38. Diagramas de cajas del score HSI al inicio y a los 6 meses	144
Figura 39. Clasificación de score FIB4 al inicio y a los 6 meses	145
Figura 40. Clasificación de score NFS al inicio y a los 6 meses	146
Figura 41. Clasificación de score HEPAMET al inicio y a los 6 meses.....	146
Figura 42. Variación de la fibrosis medida por KpA en los grupos con y sin mejoría del control glucémico.....	147
Figura 43. Variación de la fibrosis medida por m/s en los grupos con y sin mejoría del control glucémico.....	148

Figura 44. Variación de la fibrosis medida por KpA en los grupos con descenso >7% del peso y con <7% del peso	149
Figura 45. Variación de la fibrosis medida por m/s en los grupos con descenso >7% del peso y con <7% del peso	149
Figura 46. Variación de la fibrosis medida por KpA en los grupos con descenso >10% del peso y con <10% del peso	150
Figura 47. Variación de la fibrosis medida por m/s en los grupos con descenso >10% del peso y con <10% del peso	151

1. RESUMEN

1. RESUMEN

1.1. Resumen

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO: La enfermedad hepática metabólica (EHMet) se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa en el hígado. La Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), es un factor de riesgo que influye en el desarrollo de esteatosis hepática y en la progresión a esteatohepatitis y a fibrosis. A pesar de ser una enfermedad muy prevalente, no existe ningún fármaco, en la actualidad, con indicación aprobada para su tratamiento. Existen algunas evidencias que sugieren un efecto beneficioso de los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2) en el tratamiento de la EHMet, sin embargo, se necesitan más estudios que confirmen estos hallazgos. El objetivo principal de este estudio es analizar si el grado de rigidez hepática, medido por elastografía ARFI/VTQ, en pacientes con DM 2 y EHMet mejora tras el tratamiento con empagliflozina durante 6 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional prospectivo (estudio antes-después) en pacientes con DM 2 y EHMet, que iban a comenzar tratamiento con empagliflozina según práctica clínica habitual, realizado en el Área de salud VI de la Región de Murcia. La recogida de datos se realizó de manera prospectiva, en la primera visita, se realizó la elastografía y la recogida del resto de variables. A los 6 meses se realizó la elastografía de control y de nuevo se recogieron las variables. Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron la intervención.

RESULTADOS: Se incluyeron a 31 pacientes con DM 2 y EHMet con fibrosis significativa ($>5,7$ KpA medido por elastografía ARFI/VTQ). A los 6 meses del tratamiento con empagliflozina, los niveles de rigidez hepática mejoraron significativamente pasando de $20,22 \pm 14,37$ a $7,8 \pm 10,79$ KpA ($p < 0.001$) y de $2,45 \pm 0,86$ a $1,39 \pm 0,82$ m/s ($p < 0.001$). La fibrosis se resuelve en el 76,7% de los pacientes y el 83,3%, mejoran al menos un estadio en la escala de fibrosis. También encontramos mejoría significativa en el peso de $95,82 \pm 20$ a $90,18 \pm 19,65$ kg ($p < 0.001$), en el IMC de $36,38 \pm 6,1$ a $34,16 \pm 6,19$ kg/m², ($p < 0.001$), en el perímetro abdominal de $120,80 \pm 15,46$ cm a $114,23 \pm 15,47$ cm, ($p < 0.001$), en la masa

grasa de $43,94 \pm 17,29$ a $40,44 \pm 17,25$ kg, ($p < 0.01$), en el agua corporal total de $37,87 \pm 10,16$ a $36,05 \pm 9,61$ kg, ($p < 0.05$), en la TAS de $144,30 \pm 21,03$ a $136,17 \pm 17,82$ mmHg, ($p < 0.05$), en la GOT de $31,07 \pm 14,32$ a $25,3 \pm 12,7$ U/L ($p < 0.01$), en la GTP de $38,77 \pm 24,34$ a $29,07 \pm 17,65$ U/L ($p < 0.01$), en la glucosa de $150,9 \pm 64,15$ a $116,20 \pm 39,21$ mg/dl ($p < 0.001$), en la HbA1c de $7,32 \pm 1,28$ a $6,24 \pm 0,64$ % ($p < 0.001$), en el HOMA-IR de $6,97 \pm 6,53$ a $4,87 \pm 5,38$ ($p < 0.05$), en la ferritina de $108,17 \pm 115,15$ a $65,76 \pm 50,54$ ng/ml ($p < 0.01$) y en el ácido úrico de $4,86 \pm 1,26$ a $4,22 \pm 1,01$ mg/dl ($p < 0.01$).

CONCLUSIONES: En nuestro estudio, el tratamiento con empagliflozina mejora la fibrosis medida por elastografía ARFI/VTQ en los pacientes con EHMet y DM tipo 2 con fibrosis significativa. La empagliflozina tiene un papel importante a nivel de la fisiopatología hepática e independiente de los efectos glucémicos y de la mejoría del peso. En todos los pacientes con DM tipo 2 y EHMet se debería incluir de rutina el cribado de fibrosis significativa y en caso de que presentaran alteración de esta, considerar iniciar tratamiento con empagliflozina.

1.2. Abstract

INTRODUCTION AND AIM: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is characterized by excessive accumulation of fat in the liver. Diabetes mellitus type 2 is a risk factor that influences the development of hepatic steatosis and the progression to steatohepatitis and fibrosis. Despite being a highly prevalent disease, there is currently no drug with an approved indication for its treatment. There is some evidence to suggest a beneficial effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in the treatment of MAFLD, however, more studies are needed to confirm these findings. The main objective of this study is to analyze whether the degree of liver stiffness, measured by ARFI/VTQ elastography, in patients with DM 2 and MAFLD improves after treatment with empagliflozin for 6 months.

MATERIAL AND METHODS: Prospective observational study (before-after study) in patients with DM2 and MAFLD who were going to start treatment with empagliflozin according to usual clinical practice, carried out in Health Area VI of the Region of Murcia. Data collection was gathered prospectively, on the first visit, elastography was performed and the rest of the variables were collected. At 6 months, control elastography was performed and the variables were collected again. All patients included in the study received the intervention.

RESULTS: 31 patients with type 2 DM and MAFLD with significant fibrosis (>5.7 KpA measured by ARFI/VTQ elastography) were included. At 6 months of empagliflozin treatment, liver stiffness levels improved significantly from 20.22 ± 14.37 to 7.8 ± 10.79 KpA ($p < 0.001$) and from 2.45 ± 0.86 to 1.39 ± 0.82 m/s ($p < 0.001$). Fibrosis resolved in 76.7% of patients and 83.3% improved at least one stage on the fibrosis scale. We also found significant improvement in weight from 95.82 ± 20 to 90.18 ± 19.65 kg ($p < 0.001$), in BMI from 36.38 ± 6.1 to 34.16 ± 6.19 kg/m², ($p < 0.001$), in abdominal circumference from 120.80 ± 15.46 cm to 114.23 ± 15.47 cm, ($p < 0.001$), in fat mass from 43.94 ± 17.29 to 40.44 ± 17.25 kg, ($p < 0.01$), in total body water from 37.87 ± 10.16 to 36.05 ± 9.61 kg, ($p < 0.05$), in SBP from $144.30 \pm 21, 03$ to 136.17 ± 17.82 mmHg, ($p < 0.05$), in GOT from

31.07 ± 14.32 to 25.3 ± 12.7 U/L (p <0.01), in GTP from 38.77 ± 24.34 to 29.07 ± 17.65 U/L (p <0.01), in glucose 150.9 ± 64.15 to 116.20 ± 39.21 mg/dl (p<0.001), in HbA1c from 7.32 ± 1.28 to 6.24 ± 0.64% (p<0.001), in HOMA-IR from 6.97 ± 6.53 to 4.87 ± 5.38 (p<0.05), in ferritin from 108.17 ± 115.15 to 65.76 ± 50.54 ng/ml (p<0.01) and in uric acid from 4.86 ± 1.26 to 4.22 ± 1.01 mg/dl (p<0.01).

CONCLUSIONS: In our study, treatment with empagliflozin improved fibrosis as measured by ARFI/VTQ elastography in patients with MAFLD and type 2 DM with significant fibrosis. Empagliflozin has an important role in liver pathophysiology and is independent of glycemic effects and weight improvement. Routine screening for significant fibrosis should be included in all patients with type 2 DM and MAFLD, and if fibrosis is altered, consider starting treatment with empagliflozin.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. DIABETES MELLITUS

2.1.1. Definición

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia crónica, derivados de defectos en la síntesis de insulina, en su acción o en ambos. (1)

En todos los tipos de DM, a pesar de diferir en su etiología, la presencia de hiperglucemia crónica da lugar a complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica). (2,3). Estas complicaciones son responsables de la morbimortalidad a largo plazo, del deterioro de la calidad de vida y de los costes de la atención médica de estos pacientes. (4)

2.1.2. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la DM se basan en los propuestos por la ADA/EASD. (5). Estos criterios se desarrollaron sobre la base de la asociación observada entre los umbrales glucémicos y el riesgo de desarrollar retinopatía. (6). Se basan en los niveles de glucosa plasmática en ayunas o los niveles de glucosa 2 horas después de un test de sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa, o en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). (tabla 1).

Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). El ayuno se define como la ausencia ingesta calórica durante al menos 8 h. *
o
Glucosa plasmática a las 2 h ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) tras un test de sobrecarga oral de glucosa. La prueba debe realizarse, según indica la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga 75 g de glucosa disuelta en agua. *
o
HbA1c $\geq 6,5\%$. La prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método certificado por el NGSP y uniformado con el análisis del DCCT.*
o
Síntomas de hiperglucemia o crisis hiperglucémica y glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
* En ausencia de hiperglucemia sintomática inequívoca, los resultados deberían ser confirmados con la repetición de la prueba otro día.
Tabla 1. Criterios diagnósticos de DM (5).

En 1997 el Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus describió un grupo de pacientes cuyos niveles de glucosa no cumplían con los criterios de diabetes, pero eran demasiado altos para ser considerados normales y acuñó el término de prediabetes. Estos hallazgos fueron ratificados por este mismo comité en 2003. (7). Las mismas pruebas que se utilizan para diagnosticar DM sirven para identificar a las personas con prediabetes. Ésta no debe verse como una entidad clínica en sí misma, sino como un factor de riesgo de progresión a diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV) (8). El término prediabetes engloba a la glucosa alterada en ayunas y la intolerancia a la glucosa. Esta alteración se asocia con obesidad (especialmente obesidad abdominal), dislipidemia con hipertrigliceridemia y/o colesterol HDL bajo e hipertensión (9). Las categorías que propone la ADA para definir prediabetes se muestran en la tabla 2. (5).

Glucosa alterada en ayunas: Glucosa plasmática en ayunas entre 100 mg/dl (5.6 mmol/L) y 125 mg/dl (6.9mmol/L). El ayuno se define como la ausencia ingesta calórica durante al menos 8 h. *
o
Intolerancia a la glucosa: glucemia plasmática 2 horas después de SOG entre 140 mg/dL (7,8 mmol/L) y 199 mg/dL (11,0 mmol/L).
o
HbA1c entre 5,7 y 6,4%.
Si la prueba diagnóstica es compatible con prediabetes, debe repetirse anualmente.
Tabla 2. Criterios que definen prediabetes (5)

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es aquella que se presenta en mujeres sin diabetes previa y que se diagnostica por primera vez en el curso del embarazo. El cribado y diagnóstico ha sido siempre un tema controvertido, pues no existe unanimidad en cuanto a los criterios diagnósticos más adecuados (5). El estudio Hiperglucemia y Resultados Adversos del Embarazo (HAPO), demostró que el riesgo de resultados adversos maternos, fetales y neonatales aumentaba continuamente en función de la glucemia materna en el momento de la gestación. (10).

El diagnóstico de DMG se puede lograr a través de dos estrategias, con un test de tolerancia oral a la glucosa de 75 g denominada estrategia de "un solo paso", según los criterios de la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), o por la estrategia en "dos pasos" con una prueba tolerancia oral a la glucosa de 50 g (sin ayuno) seguida de otra prueba de tolerancia oral a la glucosa de 100 g para aquellos que dieron positivo en la primera prueba, de acuerdo con los criterios del National Diabetes Data Group (NDDG). La recomendación actual del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) es mantener los criterios clásicos del NDDG porque en el momento actual los criterios de la IADPSG no disponen de ensayos clínicos que demuestren el beneficio de su aplicación. (11).

En nuestra población, por tener una prevalencia de DMG elevada, se recomienda el cribado universal mediante la prueba de O'Sullivan, que consiste en la determinación de la

glucemia plasmática 1 h después de la ingesta de 50 g de glucosa en cualquier momento del día e independientemente de que exista o no una toma previa de alimentos. Se acepta como valor positivo una glucemia ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l). En las pacientes que el test de O'Sullivan sea positivo se realiza un test de tolerancia oral a la glucosa con 100 g, tras un ayuno previo de al menos 8 horas. Se determinará la glucemia plasmática basal y tras 1, 2 y 3 h de la ingesta de los 100 g de glucosa. Se establecerá el diagnóstico de DMG cuando dos o más puntos superen los siguientes valores: glucemia basal ≥ 105 mg/dl, glucemia a la hora ≥ 190 mg/dl, glucemia a las 2 h ≥ 165 mg/dl y glucemia a las 3 h ≥ 145 mg/dl. (12,13).

2.1.3. Clasificación y etiología

En 2014 la ADA clasificó la DM en cuatro grandes grupos de acuerdo con su etiología (6). Aunque la clasificación no se actualiza desde 2014, la versión anual del Standards of Care in Diabetes de la ADA ha ido añadiendo puntualizaciones en la definición de los diferentes tipos de DM. En la última versión de 2023, las definiciones son las siguientes (5):

- Diabetes mellitus tipo 1: debido a la destrucción autoinmune de las células β , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina, incluida la diabetes autoinmune latente de la edad adulta (LADA).
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2): debido a una pérdida progresiva no autoinmune de la secreción adecuada de insulina de las células β , frecuentemente en el contexto de resistencia a la insulina (RI) y síndrome metabólico.
- Otros tipos específicos de diabetes debido a: síndromes de diabetes monogénica (como la diabetes neonatal y la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística y la pancreatitis) y las inducidas por fármacos o sustancias químicas (como el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos)
- DMG: diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes manifiesta antes de la gestación.

1. DIABETES MELLITUS TIPO 1	
A. Autoinmune B. Idiopática	
2. DIABETES MELLITUS TIPO 2	
Puede predominar la RI sobre los defectos relativos en la secreción de la hormona o predominar los defectos en la secreción de insulina frente a la presencia de RI	
3. OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES MELLITUS.	
<p>A. Defectos genéticos de la función de la célula β:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MODY 3 (Cromosoma 12, HNF-1α) 2. MODY 1 (Cromosoma 20, HNF-4α) 3. MODY 2 (Cromosoma 7, glucocinasa) 4. Otras formas muy raras de MODY. 5. Diabetes neonatal transitoria 6. Diabetes neonatal permanente <p>4. ADN mitocondrial</p> <p>5. Otros</p> <p>B. Defectos genéticos en la acción de la insulina:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Resistencia a la insulina tipo A 2. Leprechaunismo 3. Síndrome de Rabson-Mendenhall 4. Diabetes lipoatrófica 5. Otros <p>C. Enfermedades del páncreas exocrino:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pancreatitis 2. Pancreatectomía/traumatismo 3. Neoplasia 4. Fibrosis quística 5. Hemocromatosis 6. Pancreatopatía fibrocalculosa 7. Otras <p>D. Endocrinopatías:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acromegalia 2. Síndrome de Cushing 3. Glucagonoma 4. Feocromocitoma 5. Hipertiroidismo 6. Somatostatinaoma 7. Aldosteronoma 8. Otras 	<p>E. Inducidas por fármacos o sustancias químicas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vacor 2. Pentamidina 3. Ácido nicotínico 4. Glucocorticoides 5. Hormonas tiroideas 6. Diazóxido 7. Agonistas β adrenérgicos 8. Tiazidas 9. Dilantín 10. Interferón α 11. Otros <p>F. Infecciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rubéola congénita 2. Citomegalovirus 3. Otras <p>G. Formas infrecuentes de diabetes autoinmunes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome del hombre rígido 2. Anticuerpos contra el receptor de la insulina 3. Otras <p>H. Otros síndromes en ocasiones asociados a diabetes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome de Down 2. Síndrome de Klinefelter 3. Síndrome de Turner 4. Síndrome de Wolfram 5. Ataxia de Friedreich 6. Corea de Huntington 7. Síndrome de Lawrence-Moon-Biedel 8. Distrofia miotónica 9. Porfiria 10. Síndrome de Prader-Willi 11. Otros
4. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL	
Tabla 3. Clasificación de la DM (6)	

La DM 2 representa el 90-95% por ciento de los casos de DM, la DM 1 representa entre un 5 - 10 %, las causas monogénicas representan entre 1-5% y el resto de otros tipos de DM representan un pequeño porcentaje de los casos.

2.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2

2.2.1. Epidemiología

La prevalencia de la DM 2 ha aumentado de manera considerable en los últimos años, adquiriendo características epidémicas, sobre todo en los países occidentales. En 2021, la Federación internacional de la diabetes (IFD) estimaba que existían 537 millones de adultos con diabetes de 20 a 79 años en todo el mundo, lo que supone un 10,5% de la población en este grupo de edad. Además, se prevé que alrededor 643 millones de personas en 2030 sufrirán DM y 783 millones de personas en 2045, representando un incremento en la prevalencia del 16%. El mayor aumento en la prevalencia se estima que ocurrirá en los países de ingresos medios debido al envejecimiento de la población. (Figura 1, Tabla 4) (14).

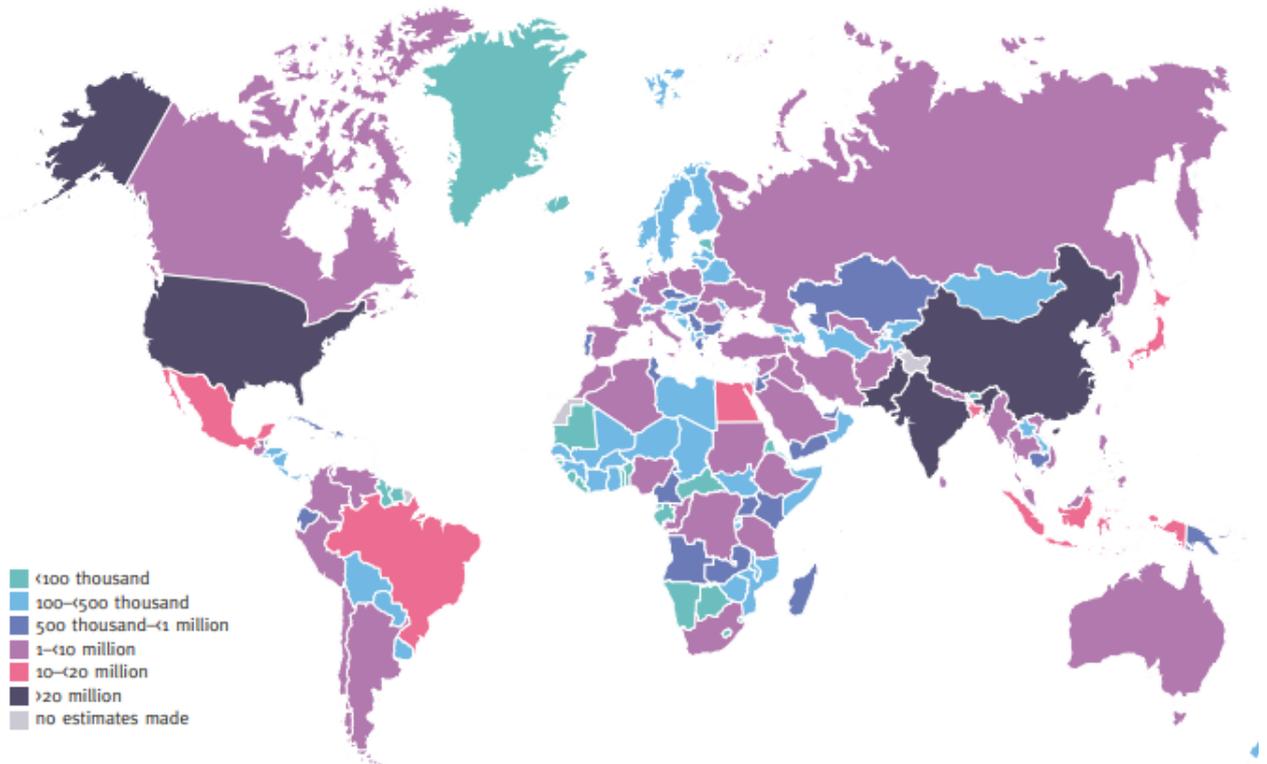


Figura 1. Número estimado de adultos (20-79 años) con DM en 2021 a nivel mundial (14)

	2021	2030	2045
Población total mundial	7.9 billones	8.6 billones	9.5 billones
Población adulta	5.1 billones	5.7 billones	6.4 billones
DM (20-79 años)			
Prevalencia	10.5%	11.3%	12,2%
Número de personas con DM	536.6 millones	642.7 millones	783.2 millones
Número de muertes debido a DM	6.7 millones	-	-
Tabla 4. Panorama de DM 2021 y estimaciones en 2030 y 2045 (14)			

Otro dato de alarma es que alrededor del 45% de las personas con DM, fundamentalmente DM 2, no están diagnosticadas, esto destaca la urgencia y la necesidad de mejorar la capacidad de diagnosticar a las personas con DM para prevenir o retrasar las complicaciones, evitar una muerte prematura y mejorar la calidad de vida. (14)

En cuanto prevalencia por edad, las estimaciones de DM en el 2021 muestran una prevalencia creciente con la edad y se prevé una tendencia similar para 2045. El envejecimiento de la población mundial producirá una proporción cada vez mayor de personas con DM por encima de los 60 años. (14)

La prevalencia estimada de DM en hombres de entre 20-79 años es ligeramente superior que en las mujeres un 10,8% frente a 10,2%. Esto supone que, en 2021, había 17,7 millones más de hombres que mujeres con DM. (14)

Existen también diferencias entre las prevalencias de diabetes entre países y regiones. La región de Oriente Medio y África del Norte tiene la mayor prevalencia comparativa en adultos de 20 a 79 años, con una prevalencia del 18,1% en 2021 y se estima que, en 2045, sea del 20,4%. El resto de África tiene actualmente la prevalencia comparativa más baja con 5,3%, que puede atribuirse a los bajos niveles de urbanización y baja prevalencia de sobrepeso y obesidad. Su prevalencia se estima que aumente a 5,6% en 2045, un incremento de menor magnitud que en otras regiones. (Tabla 5). (14)

	2021		2045	
	Número de personas con DM (millones)	Prevalencia comparativa de DM (%)	Número de personas con DM (millones)	Prevalencia comparativa de DM (%)
Oriente Medio y África del Norte	72.7	18.1	135.7	11.2
América del Norte y Caribe	50.5	11.9	62.8	14.2
Sudeste asiático	90.2	10	151.5	11.3
Pacífico Occidental	205.6	9.9	260.2	11.5
América del Sur y Central	32.5	8.2	48.9	9.8
Europa	61.4	7	69.2	8.7
Resto de África	23.6	5.3	54.9	5.6

Tabla 5. Prevalencia de diabetes en adultos (20–79 años) en las regiones de la FID en 2021 y 2045, clasificada según la prevalencia comparativa de diabetes ajustada por edad. (14)

Los países con el mayor número absoluto de adultos con DM de 20 a 79 años en 2021 son China, India y Pakistán. Mientras que Las tasas más altas de prevalencia de diabetes en 2021 se reportan en Pakistán (30,8%), polinesia francesa (25,2%) y Kuwait (24,9%). (14)

El aumento de la prevalencia no siempre significa que el riesgo de desarrollar DM esté aumentando, ésta puede aumentar porque las personas con DM reciben mejor atención médica y la esperanza de vida ha aumentado. Por esto, también es importante observar la incidencia. De acuerdo con la IFD, existe una tendencia decreciente o estable de la incidencia de la DM 2 en muchos países de elevados ingresos, por lo que estos hallazgos

pueden insinuar el éxito de estrategias de prevención implementadas en muchos países, como la introducción de HbA1c para el diagnóstico de DM, entre otros. (14)

La IFD calcula que, en 2021, en Europa hay 61 millones de personas con DM, lo que supone una prevalencia del 9,2% y en 2045 se espera un aumento a 10,4 %, con 69 millones de personas. Se estima que un 36% no está diagnosticada. Europa tiene el mayor número de niños y adolescentes con DM 1 con 295.000 personas, así como la mayor incidencia anual, con 31.000 nuevos casos por año. Se estima que 54,8 millones de personas, un 7,1% de los adultos de 20 a 79 años, presentan glucosa alterada en ayunas y 25,6 millones de personas, un 3,3% de los adultos entre 20 y 79 años, presentan intolerancia a la glucosa. Dentro de Europa, Turquía tiene la mayor prevalencia con un 14,5% y también es el primer país con mayor número de personas con DM, con 9 millones. (14)

En España se publicó en 2012 el estudio di@betes sobre la prevalencia de la DM. Se trata de un estudio poblacional, transversal, entre 2007 y 2010. Se seleccionó una cohorte representativa de la población contando con 5104 participantes. En este estudio se observó que casi el 30% de la población presenta alguna alteración del metabolismo de los carbohidratos. La prevalencia de DM en España se sitúa en el 13,8%, de los cuales el 6% no estaban previamente diagnosticados de DM. El 3,4 % presentaba glucosa alterada en ayunas aislada y el 9,2% intolerancia a la glucosa aislada y el 2,2% presentaba ambas alteraciones (Tabla 6) (15).

La prevalencia de DM es mayor en los varones con un 15,85%, frente a 11,8% en el grupo de mujeres. La prevalencia es mayor con la edad, entre los 45 y los 65 años afecta a un 19% de varones y a un 9% de mujeres y en grupo de edad de 65 a 79 años muestra la mayor prevalencia de diabetes, en ambos sexos. La prevalencia de obesidad, obesidad abdominal e hipertensión fue significativamente mayor en las personas con DM (15).

Prevalencia	
Total de DM 13,8%	13,8%
DM conocida	7,8%
DM no conocida	6%
Glucosa alterada en ayunas	3,4%
Intolerancia a la glucosa	9,2%
Glucosa alterada en ayunas e Intolerancia a la glucosa	2,2%
Tabla 6. Datos de prevalencia de DM en España del estudio di@betes (15)	

Los factores de riesgo que se asociaron con la diabetes fueron la edad, bajo nivel educativo, la obesidad, la obesidad abdominal, la hipertensión arterial, los niveles de HDL bajos, niveles de triglicéridos altos y antecedentes familiares de DM (15).

	Odds ratio	IC 95%
Edad (años)	1,05	1,04-1,06
Sexo femenino	0,34	0,28-0,45
Bajo nivel educativo	1.28	1.02-1.62
Obesidad	1,70	1,37-2,05
Obesidad abdominal	2,20	1,75-2,76
Hipertensión arterial	2,26	1,77-2,87
Colesterol HDL bajo	1,54	1,25-1,91
Triglicéridos elevados	1,99	1,60-2,48
Antecedentes familiares de DM	2.70	2.21-3.31
Tabla 7. Asociación entre la DM con factores de riesgo del estudio di@betes (15)		

En la misma cohorte del estudio di@betes se estimó la incidencia de DM de la población española ajustada por de edad y sexo que fue de 11,6 casos por 1000 personas-año. La incidencia de DM conocida fue de 3,7 casos por 1000 años-persona y la incidencia de DM no conocida fue de 7,9 casos por 1000 personas-año (16).

2.2.2. Patogenia

La patogenia de la DM 2 es multifactorial y variable. Los dos principales defectos que se podrían considerar necesarios para el desarrollo de DM 2 en estos pacientes son la RI y la disfunción de las células beta del páncreas, lo que lleva a una secreción defectuosa de insulina. Ambos fenómenos suelen coexistir y participan en una proporción diferente en la fisiopatología de la enfermedad, no sólo según la población estudiada, sino también según el período evolutivo de la misma. El desarrollo de estas dos alteraciones tiene lugar debido a la interacción de diversos genes y factores ambientales. Los principales factores ambientales que dan lugar a DM 2 son la obesidad y el sedentarismo. En cuanto a los genes implicados en el desarrollo de DM 2, estos son múltiples con un patrón de herencia poligénico (17). La DM 2 se caracteriza por una primera fase de RI en los órganos diana, que inicialmente es compensada por las células beta mediante hipersecreción de insulina para mantener la normogluceemia. Con el paso de tiempo, la incapacidad y fatiga de las células beta para mantener un alto grado de secreción de insulina dan lugar a intolerancia a la glucosa y finalmente la aparición de DM 2. (18,19)

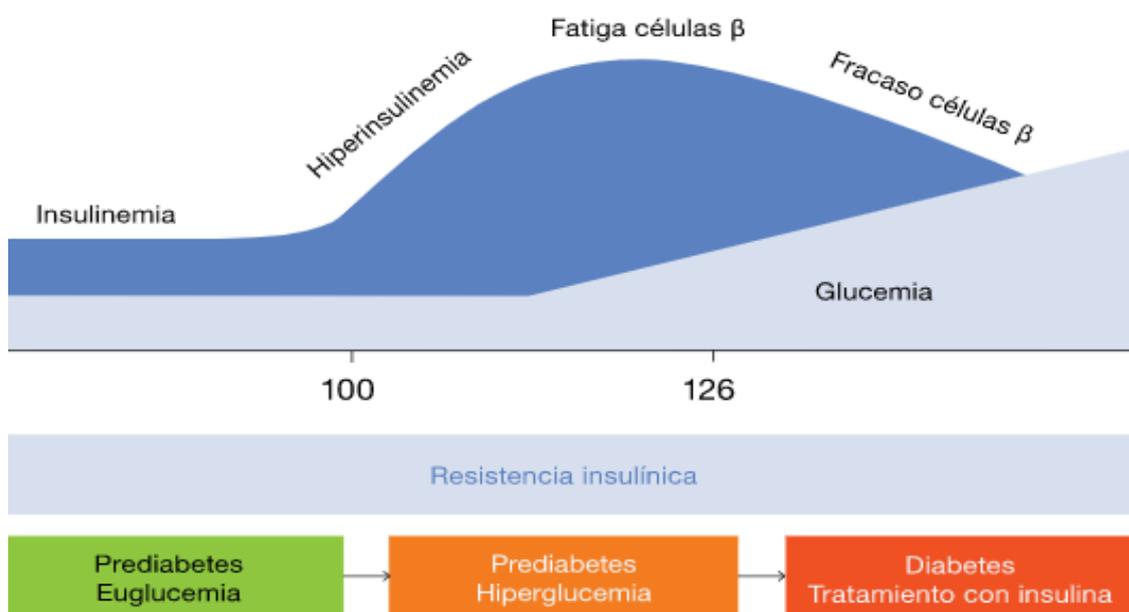


Figura 2. Patogenia de la DM 2. (19)

La insulina, es una hormona anabólica que actúa favoreciendo la captación de glucosa en de los tejidos y promueve la síntesis de glucógeno, impidiendo la gluconeogénesis y la liberación de ácidos grasos libres. Los principales tejidos en los que actúa son el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, la acción de la insulina sobre ellos contribuye a mantener la homeostasis glucídica, asegurando el mantenimiento de la normoglucemia. La secreción de insulina del páncreas normalmente reduce la producción de glucosa por parte del hígado, aumenta la captación de glucosa por músculo esquelético y suprime la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo. (Figura 3). A su vez, las células beta pancreáticas actúan como sensores de la sensibilidad a la insulina, pudiendo incrementar la producción y secreción, para contrarrestar la hiperglucemia. (20)

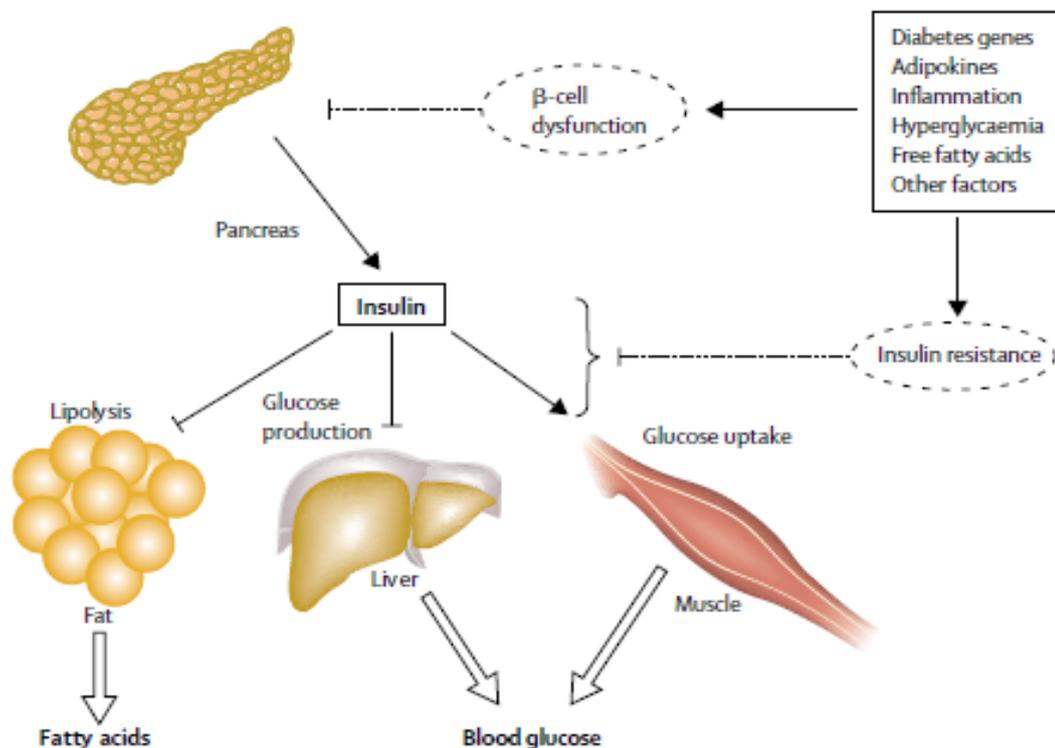


Figura 3. Fisiopatología de la hiperglucemia en la DM 2 (20)

2.2.2.1. Resistencia a la insulina

La RI y el hiperinsulinismo basal y tras la administración de glucosa, constituye uno de los principales predictores del desarrollo de DM 2. En la obesidad *per se*, existe hiperinsulinismo y resistencia periférica a la insulina. El hiperinsulinismo se debe fundamentalmente a un aumento en la secreción, aunque también se ha visto una disminución en el aclaramiento. Por otro lado, la insulinoresistencia, se relaciona con factores de estrés y mediadores proinflamatorios y oxidativos, como citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1), IL-6 y el TNF- α , numerosas quimiocinas y adipocitoquinas como la leptina y la resistina que conducen a un estado inflamación crónica de bajo grado. A su vez, esta exposición crónica a los mediadores proinflamatorios estimula la activación de las proteínas de señalización de las citoquinas que bloquean la activación de los receptores de señalización de la insulina en las células β pancreáticas. La RI no solo se asocia al desarrollo de DM 2, también se relaciona con el desarrollo de ECV y cáncer, entre otras enfermedades (19,21).

Para la evaluación del grado de RI se han desarrollado varios modelos, de los cuales probablemente el más utilizado sea el índice HOMA (Homeostatic Model Assessment) en el que se tienen en cuenta los niveles de glucemia e insulina en ayunas.

2.2.2.2. Defectos de la secreción de la insulina

En las células beta tienen lugar tanto defectos en la producción de insulina, como fracaso en la secreción de insulina en un ambiente de RI. La capacidad de las células beta para mantener el aumento de la producción de insulina es finita, el aumento de la producción y secreción de grandes cantidades para satisfacer dicha demanda acaba originando un fracaso y la muerte las células, provocando una disminución en la producción de insulina y por tanto incrementando los niveles de glucemia. Además, existe evidencia de que la inflamación sistémica de bajo grado genera disfunción de células beta. En la obesidad y en las primeras etapas de la DM 2 las citoquinas proinflamatorias están levemente elevadas en la circulación sistémica y se ha demostrado que son suficientes para inducir la disfunción de las células beta. Finalmente, tras todo el proceso inflamatorio puede tener lugar la fibrosis que contribuye de nuevo a fallo de las células beta (22).

Por otro lado, niveles elevados de glucosa de forma mantenida producen lo que se denomina glucotoxicidad. La hiperglucemia crónica produce un efecto perjudicial en el fenotipo de las células beta, lo que conduce a la disminución de la masa y funcionalidad de las células beta de forma progresiva. También da lugar a alteraciones en la expresión de genes que en condiciones normales tienen una expresión enriquecida en las células beta, como la del gen que codifica la insulina, que disminuye a causa de la glucotoxicidad (23).

2.2.2.3. Factores ambientales

El sedentarismo y los malos hábitos de alimentación constituyen dos de los principales factores asociados al desarrollo de DM 2; además de estos, la obesidad, la edad, el sexo, pertenecer a etnias de mayor riesgo de DM 2, la historia familiar de DM 2 o el antecedente personal de DMG, la hipertensión arterial, la dislipemia o el bajo peso al nacer están relacionados con la aparición de DM 2. También el uso de algunos fármacos como, el tratamiento con estatinas, con algunos antirretrovirales, etc. Por todo ello, en la patogenia de la DM 2 no se puede destacar un único evento desencadenante, sino que tiene lugar la combinación predisposición genética junto con factores ambientales o no hereditarios. (6)

2.2.2.3.1. La obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de peso debido a un aumento de la masa grasa. Es el principal factor de riesgo de una serie de enfermedades no transmisibles como las enfermedades cardiovasculares, la DM 2, la hipertensión o ciertos tipos de cáncer. El IMC se utiliza para clasificar el sobrepeso y la obesidad de acuerdo con la clasificación de la SEEDO (tabla 8), aunque en algunos casos la masa grasa corporal del individuo podría estar sobre o infraestimada (24,25). Existen nuevas técnicas para la estimación la grasa corporal y su distribución, como, por ejemplo, la impedancia bioeléctrica (BIA), la densitometría de rayos X (DEXA), TAC y RMN, aunque algunas de estas técnicas son difíciles de aplicar en la práctica clínica diaria. El porcentaje normal de masa grasa oscila entre el 12% y 20% en hombres y entre el 20% y 30% en las mujeres y se habla de obesidad cuando la masa grasa es mayor del 25% en los hombres y del 33% en las mujeres. Mientras que una alta proporción de grasa corporal se observa casi

regularmente en personas con un IMC de $>30 \text{ kg/m}^2$, también se puede observar en casi un tercio de las personas con peso normal. Muchos de ellos pueden identificarse de una manera sencilla por el aumento del perímetro abdominal, que no debe exceder los 88 cm para las mujeres y los 102 cm en los hombres (24,26,27).

IMC (kg/m^2)	
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II	27-29,9
Obesidad de tipo I	30-34,9
Obesidad de tipo II	35-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	> 50
Tabla 8. Clasificación de la obesidad según la SEEDO (24)	

La obesidad *per se* produce resistencia periférica a la insulina y disminuye la sensibilidad de las células beta a la glucosa. Está demostrado que con la pérdida de peso mejora la sensibilidad a la insulina pudiendo alcanzarse la normalización de la glucemia y, por tanto, la remisión de la DM 2(28,29).

La obesidad abdominal, caracterizada por aumento del perímetro de la cintura, presenta una mayor asociación con la RI y la intolerancia a la glucosa que la presencia de obesidad con acúmulo de grasa subcutánea en muslos, caderas o extremidades. A pesar de toda, solo una tercera parte de los obesos acabará desarrollando DM 2, por lo que es lógico pensar que puedan existir otros mecanismos implicados. (19)

El mecanismo por el cual la obesidad induce RI es poco conocido. Muchos estudios se ha centrado el papel de la inflamación como mediador entre la obesidad y la DM. El tejido adiposo es un órgano endocrino enormemente activo, secretando adipocitoquinas, como la adiponectina, la leptina, la resistina, la visfastina, la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-

6) y todas ellas juegan un papel importante en la regulación del metabolismo energético, el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la función cardiovascular y la inmunidad. La adiponectina tiene un papel antiinflamatorio, por lo que la disminución de sus niveles da lugar a RI. El aumento de la visfostina y del TNF- α inducen al desarrollo de RI, obesidad y la DM 2. La grelina, estimula el apetito y regula el equilibrio energético, por lo que juega un papel fundamental en el desarrollo de la obesidad y la DM 2. Además de la inducción de resistencia insulínica, todas estas las adipocinas, tienen papel en el desarrollo de la DM por contribuir en la apoptosis exagerada de la célula beta pancreática. (30–32).

2.2.2.3.2. La dieta

La dieta independientemente de la presencia de obesidad es un factor de riesgo modificable en el desarrollo de DM. El consumo de una dieta alta en grasas saturadas, en hidratos de carbono simples y baja en fibra, se relaciona con la aparición de DM. En general, los alimentos vegetales se asocian con un menor riesgo de DM 2 que la carne, los alimentos de baja densidad energética se consideran más protectores del desarrollo de DM 2 que los alimentos de alta densidad energética, los productos lácteos fermentados pueden ser más beneficiosos que los no fermentados y la asociación entre el consumo de pescado y el riesgo de diabetes no está clara. El consumo de harinas refinadas y bebidas azucaradas promueven la obesidad y el riesgo de DM. Sin embargo, el consumo diario de un puñado de nueces tiene cierta protección contra el desarrollo de DM 2, a pesar de que las nueces representan un alimento de alta densidad energética (33).

Uno de los patrones de dieta más relacionado con la prevención de la DM 2 es el patrón de dieta mediterránea, tal y como se demostró en el estudio PREDIMED. Este estudio es un ensayo multicéntrico aleatorizado en el que se compararon 3 grupos, uno de ellos consumía una dieta mediterránea suplementada con 1 litro de aceite de oliva virgen extra por semana, otro una dieta mediterránea suplementada con frutos secos y otro una dieta convencional baja en grasas. No se aconsejó restricción calórica ni se promovió la actividad física. Después de 4,8 años, se

evidenció en los dos grupos aleatorizados a dieta mediterránea una reducción del riesgo absoluto de aproximadamente tres eventos cardiovasculares por 1.000 personas-año, con una reducción del riesgo relativo del 30% entre las personas de alto riesgo que estaban inicialmente libres de ECV, además, ambos grupos de dieta mediterránea exhibieron una tasa de progresión a DM 2 de aproximadamente el 50 % del grupo de dieta baja en grasas. En este ensayo, no se restringieron las calorías y los participantes aleatorizados a los 2 grupos de dieta mediterránea prácticamente se mantuvieron estables en el peso, como promedio, la disminución de peso fue inferior a 1 kg de pérdida de peso corporal por persona, este dato sugiere que hay componentes en el patrón de dieta mediterránea que pueden disminuir el riesgo de DM 2, aunque no haya reducción del peso (34,35).

2.2.2.3.3. El sedentarismo

El estilo de vida sedentario aumenta el riesgo de DM 2. Cualquier tipo de actividad física disminuye el riesgo de desarrollar DM, al mejorar la sensibilidad a la insulina. La actividad física de intensidad moderada reduce la incidencia de nuevos casos de DM 2. Está demostrado que el entrenamiento con pesas o el ejercicio aeróbico durante al menos 150 minutos a la semana se asoció con un menor riesgo de desarrollar DM 2. La combinación de ejercicios aeróbicos y de entrenamiento con pesas tuvieron la mayor reducción en el riesgo de DM 2 (33,36).

2.2.2.3.4. Factores genéticos

El avance reciente en el campo de la genética y con una mejor comprensión de ésta, se han identificado más de 120 loci genéticos distintos, con más de 150 variantes, que pueden estar involucrados en la patogénesis de la DM 2. Sin embargo, el impacto individual en la patogenia de la enfermedad parece ser bajo. Se han identificado 15 genes que regulan el número de células beta y 35 genes que regulan la secreción de insulina, pero, la presencia de alteraciones en estos genes no necesariamente implica el desarrollo de la DM 2 si no que se postula que tiene lugar su desarrollo por la interacción gen-gen o gen-factores ambientales o epigenética. El silenciamiento de genes protectores también puede contribuir al desarrollo de esta enfermedad (37).

2.2.3. Tratamiento

El tratamiento para la DM 2 se puede dividir en dos pilares fundamentales, las medidas no farmacológicas o también denominadas medidas higiénico-dietéticas que consiste fundamentalmente en la terapia nutricional y el ejercicio físico y el tratamiento con fármacos.

2.2.3.1. Tratamiento nutricional y ejercicio físico

Un adecuado tratamiento nutricional puede mejorar el control glucémico disminuyendo la HbA1c entre 1-2%. La terapia nutricional es importante para prevenir la DM 2, para pacientes con prediabetes y también para la prevención de las complicaciones de la DM. (38)

Los objetivos que debe cumplir el tratamiento nutricional consisten en conseguir un adecuado control glucémico, el control del resto de FRCV, alcanzar y mantener el objetivo de peso, adquirir educación alimentaria, debe adaptarse a las preferencias culturales o personales para una máxima adherencia y debe de servir para aumentar la calidad de vida.(39)

La mayoría de los pacientes con DM 2 presentan sobrepeso u obesidad, por lo que se recomienda una pérdida de al menos el 5-7% del peso inicial, con disminución de la grasa corporal y preservando la masa magra. Para ello se debe de disminuir entre 500 y 750 kcal al día de las necesidades energéticas, en general se recomienda utilizar dietas de 1.200 a 1.500 kcal al día en mujeres y de 1.500 a 1.800 kcal al día en varones. La pérdida de peso debe ser mantenida en el tiempo, alcanzando este objetivo se produce una mejora la sensibilidad a la insulina, de la glucemia, la dislipemia y la tensión arterial. (40)

No hay un porcentaje ideal fijo del reparto de los macronutrientes para todos los pacientes con DM 2, se recomienda un rango flexible, entre un 45 a 65% de hidratos de carbono, de un 15 a un 20% de proteínas y de un 20 a un 30% de grasas. Algunos trabajos realizados con dietas hiperproteicas o hipergrasas describen una mayor pérdida de peso

inicial, sin embargo, al cabo de 1 año, el efecto en la pérdida de peso no es superior al conseguido con dietas con restricción calórica y con un reparto convencional de macronutrientes y, además estas dietas con desequilibrio de macronutrientes pueden presentar efectos adversos y baja adherencia.(41)

La dieta mediterránea es el patrón de dieta más ampliamente recomendado por la mayoría de las sociedades científicas, como la SEEN, la ADA, la sociedad canadiense y la sociedad británica. Otros patrones alimentarios que han demostrado beneficio en la DM 2 son las dietas vegetarianas equilibradas, las dietas bajas en hidratos de carbono (con un aporte menor a 130 gramos de hidratos de carbono al día) y la dieta DAHS. Con menor evidencia también ha demostrado beneficio el ayuno intermitente con restricción calórica y la dieta cetogénica (con aporte de menos de 50 gramos de hidratos de carbono al día), aunque con el uso de estas dietas hay que tener precaución y hay que ajustar los fármacos hipoglucemiantes y tener precaución con los inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) por el riesgo de cetoacidosis (40–42).

En cuanto a los hidratos de carbono no existe evidencia sobre la proporción óptima, aunque al menos debe ser el 45% del total, para evitar que la dieta sea excesivamente rica en grasa. Se recomienda un aporte mínimo de 130 gramos al día de hidratos de carbono y se deben de obtener de las frutas, verduras, cereales integrales y lácteos y evitar los azúcares simples. En cuanto a los alimentos con bajo índice glucémico y su eficacia en el control glucémico, no existe unanimidad y los estudios presenta conclusiones dispares, sin embargo, la ADA indica que podría mejorar el control glucémico y la SEEN y la sociedad Canadiense de diabetes sí que los recomiendan (41,43).

Para endulzar no se deben utilizar los azúcares simples, sino sustituir éstos por edulcorantes con un menor aporte energético. Entre ellos destacamos la sacarina, la estevia, la sucralosa, el acesulfamo potásico y el maltitol. En general, tienen un aporte calórico nulo, no aumentan los niveles de glucemia y endulzan con muy poca cantidad. Actualmente, a las dosis recomendadas no suponen riesgo para la salud, por lo que se pueden utilizar en pacientes con DM 2 (41).

El ejercicio físico es otra intervención no farmacológica muy importante en el tratamiento de la DM 2. Un programa de ejercicio físico estructurado disminuye los

niveles de HbA1c del 0,6 al 0,9 %. Es importante diferenciar actividad física que consiste en cualquier movimiento muscular sin planificar, con ejercicio físico que consiste en una actividad estructurada y planificada para mejorar la condición física. (42,44)

El ejercicio físico en la DM 2 tiene diferentes efectos beneficiosos, mejora la sensibilidad a la insulina, aumenta el consumo de glucosa, contribuye en la pérdida de peso y disminuye el riesgo cardiovascular. Además, también previene y retrasa la aparición de complicaciones asociadas a la DM, disminuye la mortalidad y mejora la sensación de bienestar. (45)

En todos los adultos, y en particular a los pacientes con DM 2, se recomienda disminuir el tiempo de sedentarismo, para ello cada 30 minutos se debe realizar una actividad física ligera. Además, las personas con DM deben realizar ejercicio físico diario, o al menos no permitir más de 2 días consecutivos entre las sesiones de ejercicio. Se deben de combinar ejercicios aeróbicos y de resistencia. Se recomiendan intervenciones estructuradas que incluyan al menos 150 min/semana de actividad física de intensidad moderada a intensa, repartidas en al menos 3 días a la semana. Duraciones más cortas, mínimo 75 min/semana, de entrenamiento de intensidad vigorosa o de ejercicio de intervalos pueden ser suficientes para individuos más jóvenes y en mejor forma física (44–46).

2.2.3.2. Tratamiento farmacológico

En la actualidad existen numerosas familias de fármacos para el tratamiento de la DM 2, denominados antidiabéticos orales (ADOs), sin embargo, actualmente no todos estos fármacos son de administración por vía oral, dentro de la familia de los agonistas del receptor de GLP-1 (aGLP-1), la mayoría, son de administración por vía subcutánea. Cada una de estas familias tiene un mecanismo de acción diferente relacionado con la fisiopatología de la DM 2 (Figura 4).

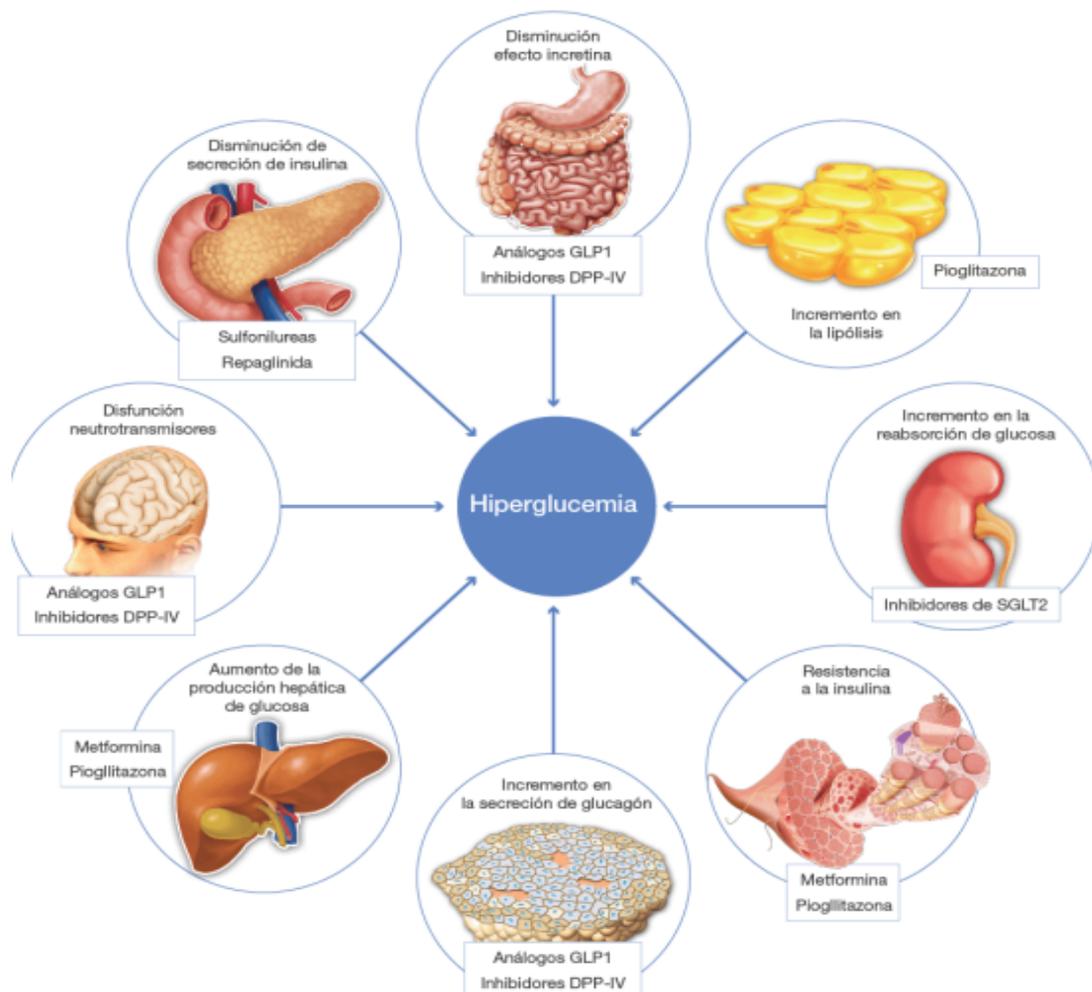


Figura 4. Base fisiopatológica de la diabetes tipo 2 y mecanismo de acción de los principales antihiperglucemiantes. (48)

Metformina

La metformina es la única biguanida comercializada actualmente en el mercado. Es desde hace muchos años el tratamiento de elección en primera línea junto con el tratamiento dietético y el ejercicio físico. Es un fármaco que cuenta con una amplia experiencia de uso, es seguro, eficaz, su coste es bajo, no aumenta el riesgo de hipoglucemias ni tampoco produce aumento de peso. Produce una mejoría de la HbA1c de hasta un 1,5 % aproximadamente (47,48).

Su mecanismo de acción consiste en disminuir la producción de glucosa a nivel hepático por la inhibición de la gluconeogénesis. Aumenta la sensibilidad a la insulina,

lo que mejora la captación de glucosa en los tejidos periféricos, como el músculo y el hígado y tiene un efecto antilipolítico que reduce las concentraciones de ácidos grasos libres, mejorando el perfil lipídico de los pacientes. Se ha demostrado que la metformina actúa a través de mecanismos tanto dependientes como independientes de la proteína quinasa activada por AMP, por inhibición de la respiración mitocondrial pero también quizás por inhibición de la glicerofosfato-deshidrogenasa mitocondrial y un mecanismo que involucra al lisosoma. (49)

Entre sus efectos secundarios, el más frecuente es la intolerancia gastrointestinal, con diarrea, náuseas, dolor abdominal... que mejora con la introducción progresiva. Hay estudios que ha asociado al uso prolongado de metformina el déficit de vitamina B12, por lo que se recomienda su monitorización periódica (50). El efecto adverso más grave, aunque raro, es la acidosis láctica. Este efecto adverso tiene más riesgo en pacientes con insuficiencia renal, de edad avanzada, con alcoholismo crónico, en un paciente crítico o con el uso de contrastes yodados. En caso de enfermedad se recomienda su suspensión, así como 48 h antes de una cirugía mayor. (47,48)

La metformina está contraindicada en casos de insuficiencia renal con un filtrado glomerular (FG) inferior a 30 ml/min. Con un FG entre 45 y 59 ml/min, la dosis diaria máxima total sería de 2.000 mg repartida en varias tomas. Con FG entre 30 y 44 ml/min, la dosis diaria máxima total sería de 1.000 mg. (51)

Sulfonilureas y glinidas

Las sulfonilureas y las glinidas son un grupo de fármacos clásicos disponibles mundialmente denominados también secretagogos. Las sulfonilureas fueron de los primeros fármacos antidiabéticos comercializados y se tiene una amplia experiencia con ellos, además tienen una alta eficacia, aunque su duración es limitada. Las sulfonilureas consiguen una reducción de la HbA1c en torno al 1,5%, mientras que las glinidas consiguen una disminución de la HbA1c en torno al 0,4-0,9%. Actualmente se encuentran comercializadas en España la glibenclamida, la glipizida, la gliclazida, la

glisentida y la glimepirida. La única glinida que queda comercializada es la repaglinida (48).

Las sulfonilureas y las glinidas aumentan la secreción de insulina por su unión a distintos puntos de los canales de potasio de la célula beta, que induce su cierre y la despolarización de la célula beta, originando un aumento de la entrada de calcio en la célula y ésta la liberación de insulina por exocitosis. La diferencia fundamental entre ambos está en la duración de la acción que presentan, las glinidas tienen una acción hipoglucemiante más corta que se limita a las horas posteriores a la comida en la cual se administró el fármaco. Además, se han descrito otros efectos, como el aumento de la sensibilidad de la insulina en tejidos periféricos y la disminución de la producción de glucosa hepática.(48,51)

En estudio de United Kingdom Prospective Study (UKPDS) las sulfonilureas demostraron una reducción significativa del riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares, pero no de enfermedad macrovascular. (52). Están contraindicadas en caso de insuficiencia renal, menos la gliquidona, que tiene metabolismo hepático. Otro inconveniente que tienen es que al ser fármacos secretagogos pueden dar lugar a hipoglucemias graves y prolongadas, por lo que se recomienda evitar en pacientes de alto riesgo. El uso de estos fármacos se ha relacionado con aumento de peso y se ha constatado que producen un agotamiento prematuro de la reserva pancreática.(48)

Las glinidas fundamentalmente sirven para la reducción de la glucemia posprandial. Al contrario que las sulfonilureas, pueden usarse en casos de insuficiencia renal leve o moderada con un hasta FG de hasta 30-40 ml/min. También tiene riesgo de hipoglucemias, pero estas son menos frecuentes, más leves y de menor duración También dan lugar ganancia ponderal. (48)

Tiazolidinedionas

La pioglitazona es el único fármaco disponible en la actualidad de este grupo. Reduce la HbA1c de 0,7-1,2%. Otros fármacos de este grupo como la rosiglitazona, fueron retirados del mercado por efectos adversos cardiovasculares. Para demostrar la

seguridad cardiovascular de la pioglitazona, se realizó el estudio PROACTIVE que demostró que su uso reduce la combinación de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular en pacientes con DM 2 con un alto riesgo de eventos macrovasculares, por lo que parece que este fármaco, su uso es seguro a largo plazo a nivel cardiovascular. (53)

La pioglitazona ha demostrado una mejora en pacientes con esteatohepatitis. A nivel histológico en comparación con placebo produce una mejora en la esteatosis, la inflamación y la necrosis balonizante, en comparación con el placebo (54).

La pioglitazona actúa activando los receptores nucleares PPAR-gamma dando lugar a una mejora en la sensibilidad a la insulina a nivel periférica, inhibe la neoglucoogénesis hepática y aumenta el aclaramiento de ácidos grasos libres, lo que conlleva una mejoría de perfil lipídico con un aumento del HDL y reducción de las concentraciones de triglicéridos.(48,51)

Como inconvenientes, el uso de este fármaco está limitado por conllevar un aumento de peso, también aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca y está contraindicada en los grados III y IV de insuficiencia cardíaca de la NYHA. Tampoco se puede utilizar en casos de insuficiencia hepática. Se ha evidenciado un riesgo incrementado de fracturas. Recientemente se ha asociado a un posible aumento en la incidencia de neoplasia vesical.(48,51)

Inhibidores de la alfa glucosidasa

Los dos fármacos que encontramos en este grupo son acarbosa y el miglitol. Actualmente son fármacos en desuso para el control de la DM 2 por tener un escaso efecto en la mejora del control glucémico y porque son mal tolerados a nivel gastrointestinal. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la alfa-glucosidasa, lo que enlentece la absorción de los hidratos de carbono. (48)

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (iDPP-IV)

La administración glucosa por vía oral es capaz de producir una mayor secreción de insulina que cuando se administra por vía intravenosa, es lo que se conoce como efecto incretina. Existen 2 hormonas gastrointestinales que son responsables de este efecto incretina, el GLP-1 (glucagon-like peptide-1) y el GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide), ambos péptidos son secretados tras la ingesta, el efecto incretina está disminuido en pacientes con DM 2. Los iDPP-4 actúan bloqueando la enzima que degrada la molécula de GLP-1, aumentando su vida media y la concentración de GLP-1 propio. El GLP-1 estimula la liberación de insulina en las células beta del páncreas dependiente de glucosa. También se ha demostrado que ralentiza el vaciado gástrico, disminuye el apetito e inhibe la liberación inadecuada de glucagón después de las comidas y estimula la eliminación de glucosa. (55,56)

Pertenecen a este grupo de fármacos la sitagliptina, la vildagliptina, la saxagliptina, la linagliptina y la alogliptina. Consiguen reducciones de HbA1c en torno al 1%. Están especialmente indicados como tratamiento de segunda línea en pacientes frágiles de edad avanzada tal y como propone el consenso de tratamiento de la DM 2 en el paciente anciano. Son fármacos orales bien tolerados, eficaces y seguros. No producen intolerancia digestiva ni tampoco inducen hipoglucemias. Tienen un efecto neutro en el peso. (48,57,58)

Los iDPP-4 han demostrado su seguridad cardiovascular, aunque no beneficio, en ensayos clínicos para saxagliptina, alogliptina y sitagliptina. Saxagliptina en su estudio SAVOR-TIMI 53 demostró un discreto aumento de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, por lo que se desaconseja el uso de saxagliptina en pacientes con insuficiencia cardiaca. En los estudios con sitagliptina, alogliptina y linagliptina no se ha confirmado que ninguno de ellos tenga mayor incidencia de insuficiencia cardiaca. Vildagliptina no ha realizado ningún estudio a nivel de seguridad cardiovascular (59–62).

Se requiere un ajuste de dosis para todas en insuficiencia renal moderada o grave, excepto para linagliptina que se metaboliza a nivel hepático. Se han documentado casos de pancreatitis, aunque actualmente no hay datos suficientes para saber si existe una

relación causal. Otros efectos secundarios muy infrecuente son el penfigoide ampolloso y trastornos musculoesqueléticos.(63–65)

Agonistas del receptor del GLP-1 (aGLP-1)

Los aGLP-1 aumentan de manera suprafisiológica los niveles de GLP-1 en pacientes con DM 2. Son moléculas que tienen una estructura similar al GLP-1 endógeno, pero con pequeñas modificaciones que consiguen aumentar su vida media. De esta manera mejoran de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, reducen el glucagón posprandial lo que inhibe la gluconeogénesis, enlentecen el vaciamiento gástrico e inducen sensación de saciedad por la unión del GLP-1 con a los centros de saciedad del hipotálamo lo que disminuye la ingesta de alimentos. Actualmente encontramos disponibles en España siete aGLP-1 aprobados; exenatida, lixisenatida, liraglutida, exenatida-LAR, dulaglutida, semaglutida y semaglutida oral. Todos ellos se administran por vía subcutánea salvo semaglutida oral. (66)

A pesar de ser de la misma familia tienen efectos diferentes, los aGLP-1 de acción corta, exenatida dos veces al día y lixisenatida una vez al día proporcionan una activación del receptor de GLP-1 de corta duración con un efecto más pronunciado sobre la hiperglucemia posprandial y el vaciado gástrico y menos efecto sobre la glucosa en ayunas. Los de acción prolongada, liraglutida una vez al día, exenatida-LAR una vez por semana, dulaglutida semanal, semaglutida activan el receptor GLP-1 de forma continua con un mayor efecto la glucosa en ayunas y menos efecto sobre el vaciamiento gástrico y la glucosa posprandial. (Tabla 9) (67).

	Dosis	Vida media	Eficacia glucémica (%Reducción de HbA1c)	Programa de ensayos clínicos de fase III
Exenatida	5-10 mg 2 veces/día	2,4 horas	-1%	AMIGO
Exenatida-LAR	2 mg/semana	-	-1,5 a -1,6%	DURATION
Lixisenatida	10-20 mg/día	3 horas	-0,8 a -1%	GETGOAL
Liraglutida	0,6-1,8 mg/día	13 horas	-0,8 a -1,5%	LEAD
Dulaglutida	0,75-1,5/semana	5 días	-1 a -1,5%	AWARD
Semaglutida subcutánea	0,25-1 mg/semana	1 semana	-1,5 a -2%	SUSTAIN
Semaglutida oral	3-14 mg/día	1 semana	-0,7 a -2%	PIONEER

Tabla 9. Principales características de los distintos aGLP-1. Modificado de (67).

Como se observa en la tabla 9 la mejora de la HbA1c para grupo este va desde 0,7% hasta 2%. Estos fármacos generalmente se utilizan en combinación con metformina y/u otro fármaco antidiabético y son fármacos de segunda línea y están especialmente indicados en ciertos entornos clínicos, como en pacientes con ECV ateroesclerótica establecida o elevado riesgo cardiovascular, cuando la pérdida de peso es uno de los principales objetivos, cuando los niveles de HbA1c están lejos del objetivo (>1,5%) o también en pacientes con enfermedad renal. Incluso algunas guías actualmente indican su inicio de entrada como terapia dual (generalmente en combinación con metformina) en estos pacientes. La guía propuesta por la European Society of Cardiology (ESC) junto a la EASD, va más allá e indica iniciarlo en monoterapia en pacientes sin tratamiento hipoglucemiante previo y con ECV o elevado RCV independientemente de la HbA1c de partida. Sin embargo, actualmente el uso de estos fármacos en España está limitado por la financiación en pacientes con un IMC > 30 kg/m² y en combinación con otros fármacos.(47,68)

Los aGLP-1 tienen otros efectos no glucémicos como son la pérdida de peso, la mejoría de los eventos cardiovasculares y mortalidad, efectos renales y también efectos en la esteatohepatitis.

En cuanto a la pérdida de peso, estos fármacos dan lugar a pérdidas de peso mantenidas. Ésta puede explicarse debido a los efectos del GLP-1 sobre el enlentecimiento del vaciamiento gástrico, los efectos adversos gastrointestinales como náuseas y vómitos y al menos en los a GLP-1 de acción más prolongada, aumentan la saciedad por su acción sobre los centros del apetito en el cerebro. Esta pérdida de peso se ha constatado en diversos estudios, en un metaanálisis se describe que los pacientes tratados con aGLP-1 consiguieron una mayor pérdida de peso que los pacientes de los grupos de control con una diferencia de medias ponderada de -2,9 kg, IC del 95%: -3,6 a -2,2 (69).

En España, solo uno de ellos está aprobado para el tratamiento de la obesidad sin DM 2, liraglutida a dosis de 3 mg/día, son dosis superiores a las utilizadas en el tratamiento de la DM 2. En un ensayo que comparó liraglutida subcutánea una vez al día (3 o 1,8 mg) con placebo en 846 pacientes con DM 2 y obesidad se produjo una pérdida de peso significativa en 56 semanas La pérdida de peso fue del 6,0 % (6,4 kg) con liraglutida a dosis de 3,0 mg, del 4,7 % (5,0 kg) con liraglutida a dosis de 1,8 mg y del 2,0 % (2,2 kg) con placebo.(70) En EE. UU. se encuentra aprobado para el tratamiento con obesidad sin DM 2 semaglutida a dosis de 2,4 mg/semana. En un ensayo de 68 semanas que comparó semaglutida subcutánea una vez a la semana (2,4 mg o 1 mg/semana) con placebo en 1210 pacientes con DM 2 y obesidad se produjo una pérdida de peso significativa en los grupos de semaglutida -9,7 kg (-9,6 %) y -6,9 kg (-7 %), para 2,4 mg/semana y 1 mg/semana respectivamente, en comparación con el placebo -3,5 kg (-3,4 %) (71). Otro ensayo clínico de 68 semanas de duración comparó semaglutida y liraglutida en pacientes con obesidad sin DM 2, con mayor pérdida de peso para semaglutida 2,4 mg/semana con pérdida de -15,8 % del peso con semaglutida frente a -6,4 % para liraglutida (72).

En pacientes con DM 2 y ECV, se ha encontrado una reducción en los resultados de ECV arterioesclerótica (MACE: infarto de miocardio, ictus o muerte de causa CV) con

liraglutida (estudio LEADER), semaglutida subcutánea (estudio SUSTAIN-6), dulaglutida (estudio REWIND)., albiglutida (retirada del mercado por motivos comerciales) y efpeglenatida (actualmente en investigación) (73–75). En cuanto a lixisenatida (estudio ELIXA), exenatida LAR (estudio EXSCEL) y semaglutida oral (estudio PIONEER-6), tienen seguridad cardiovascular por ser no inferiores frente a placebo, pero no han demostrado beneficio (76–78). En un metaanálisis de ensayos que compararon los aGLP-1 (lixisenatida, exenatida una vez por semana, albiglutida, liraglutida, semaglutida subcutánea) con placebo en personas con DM 2 y ECV establecida, los aGLP-1 no redujeron el riesgo de hospitalización para la insuficiencia cardíaca, pero si demostraron la reducción de la mortalidad por ECV y la mortalidad por cualquier causa (79).

A nivel renal son fármacos seguros, se puede utilizar liraglutida, dulaglutida o semaglutida (oral y subcutánea) con FG de hasta 15 ml/min. Exenatida y lixisenatida, no se recomienda su uso con FG < 30 ml/min. Existen datos que sugieren que los aGLP-1 podrían tener un efecto nefroprotector en pacientes con ERC, sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos específicos con el objetivo primario los efectos a nivel renal se han obtenido estos datos a partir de objetivos secundarios o análisis exploratorios de los estudios comentarios anteriormente. (80)

Liraglutida y semaglutida han demostrado mejorar la enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica (MAFLD, en sus siglas en inglés) o enfermedad hepática metabólica (EHMet). Han demostrado disminuir los niveles de transaminasas y mejoría o resolución a nivel histológico de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis hepática. Sin embargo, estos efectos parece que están asociados por la pérdida de peso que inducen estos fármacos y por la mejoría de parámetros metabólicos (81,82).

Los efectos secundarios más frecuente de los aGLP-1 son predominantemente gastrointestinales, náuseas, vómitos y diarrea. Las náuseas pueden disminuir a lo largo del tiempo y con la titulación de la dosis. Se ha notificado casos de pancreatitis aguda, aunque no hay datos suficientes para saber si existe una relación causal, si se tiene un episodio se debe suspender el fármaco y no se debe volver a reiniciar. Tampoco deben iniciarse en pacientes con antecedentes de pancreatitis. También se ha asociado con un

mayor riesgo de enfermedades biliares y de la vesícula biliar, como la colelitiasis y la colecistitis. Se ha observado mayor incidencia de complicaciones de retinopatía diabética con semaglutida que con placebo, que puede ser una consecuencia del control glucémico rápido, pero no se puede descartar un efecto directo de semaglutida. En modelos animales liraglutida y dulaglutida se asociaron con tumores benignos y malignos de células C del tiroides, su efecto en humanos requiere más investigación, por lo que por el momento no se recomienda el uso de aGLP-1 en pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple 2A o 2B (83).

Inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2)

Los iSGLT2 disminuyen los niveles de glucosa en plasma al bloquear la reabsorción de la glucosa filtrada a nivel renal.

El riñón y el hígado son los únicos órganos responsables de la gluconeogénesis durante el ayuno en individuos sanos. Los riñones aportan alrededor del 20% al 25% de la glucosa liberada a la circulación a través de la gluconeogénesis y el hígado es responsable del resto a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis en personas sanas. La insulina reduce directamente la gluconeogénesis renal, por lo tanto, a medida que aumenta la RI, disminuye la supresión de la liberación renal de glucosa. En pacientes con DM 2, la liberación de glucosa tanto renal como hepática es mayor debido a un aumento de la gluconeogénesis, siendo el aumento relativo de la gluconeogénesis renal mayor que el de la gluconeogénesis hepática. La gluconeogénesis renal aumenta en el periodo posprandial, representando el 60% de producción de glucosa endógena en este periodo. El aumento en la liberación de glucosa durante el período posprandial es un 30 % mayor en pacientes con DM 2 en comparación con individuos sanos. (84)

Los mecanismos que tienen más importancia a nivel renal en la homeostasis de la glucosa son los procesos de filtración y reabsorción de la glucosa en los túbulos contorneados proximales de las nefronas. Los riñones filtran de 160 a 180 g de glucosa por día en individuos sanos y se reabsorbe en su totalidad dentro de los túbulos proximales (el 99%). Esta reabsorción se produce a través de los cotransportadores de sodio y glucosa (SGLT) y los transportadores de glucosa (GLUT). Dentro del túbulo

contorneado proximal, el SGLT2, SGLT1, GLUT2 y GLUT 1 son responsables de la reabsorción de glucosa. El SGLT2 es un cotransportador de alta capacidad y baja afinidad, que se encuentra segmento S1 (el segmento inicial) del túbulo contorneado proximal y es responsable de la mayor parte de la reabsorción renal de glucosa (el 90%), acoplado el transporte activo de sodio y glucosa en una proporción de 1:1 dentro de las células del túbulo proximal. La glucosa en el interior celular se une al GLUT2 y se transporta pasivamente a través de la membrana celular hacia el plasma. El SGLT1 es un transportador de alta afinidad y baja capacidad expresado dentro del túbulo contorneado proximal en el segmento S3, con una proporción de sodio:glucosa de 2:1 y luego reabsorbido en la sangre a través de GLUT1. El papel en la reabsorción renal de glucosa SGLT1 es menos relevante, constituyendo apenas el 10% de la misma. (Figura 5). El SGLT1 se localiza en mayor proporción en el tracto gastrointestinal, si bien se ha identificado, además de a nivel renal, en el cerebro y en el corazón. Su función principal consiste en la absorción de agua y glucosa en el tracto gastrointestinal. (84–86)

La reabsorción renal de glucosa aumenta linealmente con el aumento de la concentración de glucosa en plasma hasta que se alcanza una determinada concentración de glucosa plasmática. Cuando la carga de glucosa filtrada excede la capacidad tubular máxima de reabsorción de glucosa el exceso de glucosa se excreta en la orina, dando lugar a glucosuria. Este umbral de reabsorción de glucosa es variable, aunque se ha observado que se produce cuando la glucemia es superior a 180 mg/dl en individuos sanos y en pacientes con DM 2 el umbral es mayor con niveles de glucemia de hasta 240 mg/dl, lo que empeora la hiperglucemia. En los pacientes con DM 2 esta mayor reabsorción de glucosa se ha demostrado que se debe a un incremento en la expresión y un aumento en actividad del SGLT2, por lo que la inhibición selectiva de este transportador aumentará la excreción de glucosa a nivel renal reduciendo sus niveles en plasma, mecanismo por el cual actúan los iSGLT2 (84).

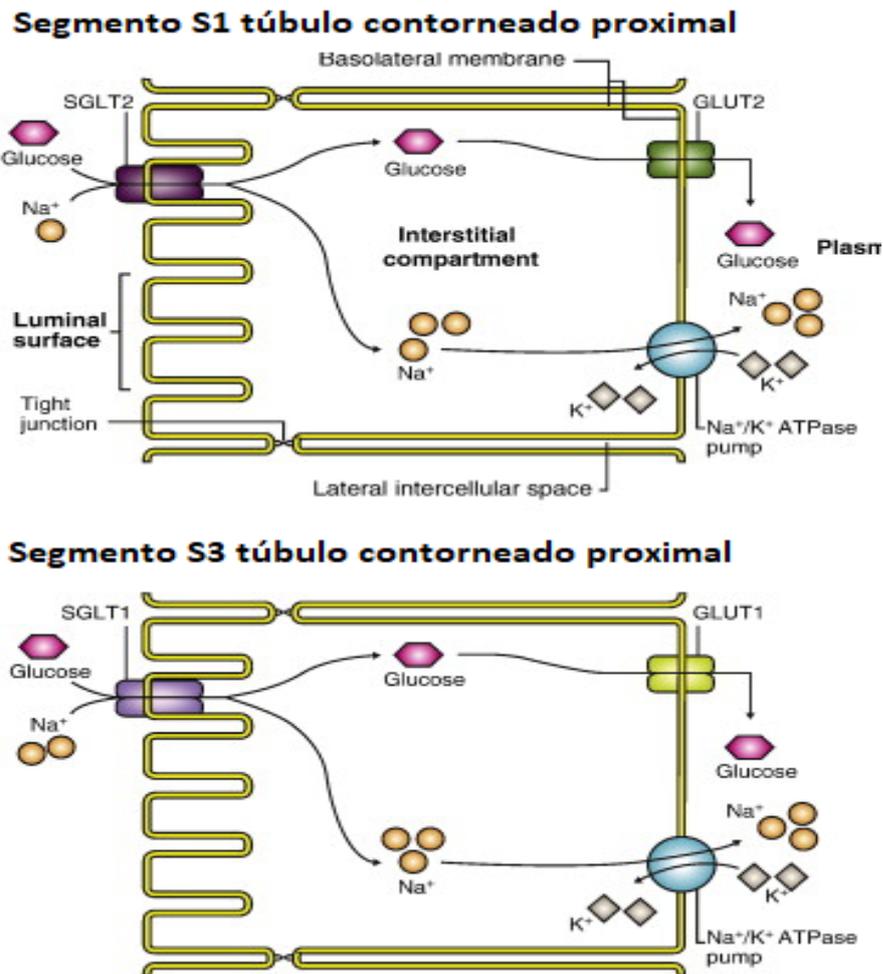


Figura 5. Mecanismo de reabsorción tubular de glucosa mediado por los transportadores renales de glucosa SGLT. Modificado de (84)

Actualmente en España los iSGLT2 que están comercializados son dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina (ERG). Otros iSGLT-2 como la ipragliflozina o luseogliflozina o tofogliflozina están disponibles en otros países como Japón o la bexagliflozina, disponible solo en EE. UU. Las principales características de los iSGLT2 más utilizados en España se resumen en la tabla 10.

Los inhibidores de SGLT2 son fármacos de segunda línea para el tratamiento de la DM 2 en la mayoría de las guías clínicas y no se consideran como terapia inicial. Se suele combinar con metformina o incluso como tercer fármaco para conseguir los objetivos glucémicos. Se deben considerar especialmente en pacientes con ECV o enfermedad renal ya que han demostrado beneficios cardiovasculares y renales. (42,47,48,68)

	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina
Dosis inicial	10 mg/día	100 mg/día	10 mg/día
Aumento dosis	25 mg/día	300 mg/día	-
Reducción de HbA1c*	-0,74% y -0,85 %	-0,91 y -1,16%	-0,84%
Efecto en el peso*	-2,26 kg y -2,48	-2,5 kg y -3,4 kg	-3,2 kg
Ajuste según la función renal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FG 60-30ml/min: 10 mg. ▪ FG < 30 ml/min: no iniciar/suspender 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FG 60-30 ml/min: 100 mg. ▪ FG < 30 ml/min: -No iniciar -Si iniciado mantener hasta diálisis o trasplante 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FG < 25 ml/min: no iniciar ▪ Si iniciado se puede mantener FG < 25 ml/min
*En monoterapia			
Tabla 10. Principales características de los iSGLT2			

Estos fármacos en general consiguen un descenso de HbA1c de 0,58 a 1 %. La dapagliflozina es eficaz para reducir la HbA1c en pacientes sin tratamiento previo para la DM 2 de 0,66 a 0,84 %. El tratamiento combinado de metformina y dapagliflozina 10 mg fue más efectiva que la monoterapia con metformina o dapagliflozina. Canagliflozina 300 mg reduce la HbA1c en un 1,16 % y con 100 mg/día, un 0,91% en comparación con el placebo en pacientes sin tratamiento previo. Se obtienen reducciones significativas de HbA1c cuando se añade canagliflozina a metformina, con una reducción de HbA1c del 0,77%. Empagliflozina es eficaz para reducir la glucemia en monoterapia a una dosis de 10 mg y 25 mg con una reducción de la HbA1c de 0,74% y 0,85 % frente a placebo, respectivamente. Cuando se añade a metformina más sulfonilurea con empagliflozina de 25 mg tienen lugar disminuciones adicionales de HbA1c del 0,6 % (87,88).

Debido a que no se estimula la secreción de insulina las hipoglucemias son infrecuentes. De hecho, se produce una mejora en la función de las células β , estos efectos podrían derivarse de efectos indirectos inducidos por la disminución de la glucotoxicidad. Todo ello, favorece que su efecto en el buen control glucémico tenga una larga duración (87).

Al favorecer la glucosuria, producen secundariamente una pérdida calórica, con la consiguiente pérdida ponderal. La glucosuria da lugar a una pérdida de 200 a 300 kcal

por día. Se ha demostrado una pérdida de peso de 2 a 3 kg en ensayos de 12 semanas de dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina. En un metaanálisis con varios iSGLT2 se ha demostrado a los 2 años una pérdida de peso mantenida de 3 kg de media. Estudios iniciales que utilizan con RMN o DEXA sugieren que la dapagliflozina reduce tanto la grasa corporal total como la grasa abdominal. (88–90)

Los iSGLT2 han mostrado una reducción de la presión arterial. Un metaanálisis mostró una reducción tanto de la tensión arterial sistólica (TAS) con una diferencia de medias ponderada, -4,0 mm Hg; como de la tensión arterial diastólica (TAD) con una diferencia de medias ponderadas, -1,6 mm Hg; en comparación con los grupos de control. El efecto diurético osmótico y la pérdida de peso probablemente sean factores contribuyentes a la mejoría de la tensión arterial (91).

En diferentes estudios, se mostraron cambios pequeños, aunque significativos, en las concentraciones de lípidos. Tanto para canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina se ha observado un aumento medio del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de lipoproteínas de alta densidad (HDL). No se ha identificado una etiología para estos aumentos en los lípidos séricos, aunque la hemoconcentración es una posible explicación. (88)

Los iSGLT2 han demostrado seguridad y beneficio a nivel cardiovascular. La empagliflozina y la canagliflozina reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con DM 2 y ECV establecida. En el estudio realizado con empagliflozina, el EMPA-REG, que incluía solo a pacientes con eventos cardiovasculares previos, se observó una reducción del 38% en muerte por causa cardiovascular comparado con placebo. (92). En el estudio CANVAS realizado con canagliflozina se observó una reducción en mortalidad cardiovascular del 13%. (93). Sin embargo, en el estudio DECLARE-TIMI realizado con dapagliflozina se observó en el análisis primario, que no hubo reducción de los eventos MACE ni la mortalidad cardiovascular, aunque si se obtuvo seguridad cardiovascular y una reducción en el segundo resultado primario (una combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca). La dapagliflozina también redujo los eventos cardiovasculares en el subgrupo de pacientes con infarto de miocardio previo (94). La ertugliflozina, en su estudio

cardiovascular VERTIS CV, incluyó pacientes con ECV establecida y no mostró un beneficio superior en el resultado de eventos MACE frente a placebo (95). Un metaanálisis de estos estudios, comprobó que, el beneficio clínico de los iSGLT2 para reducir el MACE se limitó a aquellos pacientes con ECV establecida, sin beneficio en aquellos con múltiples factores de riesgo de ECV (96).

En los estudios EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI y VERTIS CV se demostró que en todos ellos se reduce la tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca. (92–95). Debido a estos hallazgos se desarrollaron ensayos específicos para confirmar estos resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección cardíaca reducida con o sin DM 2 tanto con empagliflozina, el estudio EMPEROR-REDUCED, como para dapagliflozina, el estudio DAPA-HF y recientemente se ha publicado el estudio para empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada con o sin DM 2, el estudio EMPEROR-PRESERVED, obteniendo también una reducción significativa de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca(97–99). En la actualidad, la dapagliflozina está aprobado para su uso en pacientes sin DM 2 y con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. La empagliflozina está aprobada en pacientes sin DM con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección tanto reducida como preservada. Los mecanismos por los cuales reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca son por el efecto diurético que reduce la precarga cardíaca y por la reducción de la tensión arterial, que disminuye la poscarga. Se encuentran en estudio otros mecanismos que podrían contribuir en este efecto, como son la disminución de la hiperactividad simpática y mejora de la función endotelial, entre otros.

Los iSGLT2 también han demostrado un beneficio a nivel renal con una protección a largo plazo del descenso del FG. Diversos ensayos clínicos han demostrado una reducción de la microalbuminuria en la nefropatía diabética. El mecanismo detrás de la reducción de la nefropatía probablemente sea multifactorial, pero se cree que está relacionado en gran medida con un efecto a nivel renovascular, con una disminución de la presión glomerular, efecto que parece ser independiente de la disminución de la glucemia. Tampoco se debe olvidar el demostrado efecto reductor de la tensión arterial y su implicación en la protección renal de los pacientes con DM 2. (96). Para

canagliflozina se desarrolló un estudio específico, el estudio CREDENCE. El resultado primario (un compuesto de enfermedad renal en etapa terminal, duplicación de la creatinina sérica o muerte por causas cardiovasculares o renales) ocurrió en una proporción más pequeña en los pacientes que tomaban canagliflozina (100). El estudio DAPA-CKD, para dapagliflozina también demostró una reducción del objetivo primario (agregado de enfermedad renal terminal, disminución de al menos el 50% de FG y mortalidad cardiovascular y renal) (101). Se ha observado que en las primeras semanas el uso de estos fármacos produce una disminución del FG que, progresivamente, vuelve a los niveles previos al inicio del tratamiento.

En cuanto a la reducción de HbA1c con el uso de iSGLT2 en pacientes con FG menor de 60 ml/min es inferior a la observada en la población general de pacientes con DM 2 y FG normal, pero esto no impide que en dicha población obtengan beneficios cardiovasculares y renales. La eficacia antihiper glucemiante de dapagliflozina se reduce con FG menor de 45 ml/min, aunque no requiere ajuste de dosis y no se recomienda su uso en FG menor a 25 ml/min debido a la experiencia limitada. La empagliflozina con un FG entre 60-30 ml/min se utiliza a dosis de 10 mg y se debe suspender el tratamiento si FG es inferior a 30 ml/min. En pacientes con insuficiencia cardíaca, se puede mantener hasta un FG < 20 ml/min. La canagliflozina con FG por debajo de 60 ml/min debe usarse la dosis de 100 mg, no se debe iniciar tratamiento si FG es inferior a 30 ml/min, pero sí se puede mantener en dicho rango si asocia macroalbuminuria hasta diálisis o trasplante renal (85).

Otros efectos beneficiosos de los iSGLT2 menos estudiados hasta el momento es la mejora de los niveles de ácido úrico y también de la mejora de MAFLD, que es el objeto de este estudio y que será desarrollado más adelante.

El efecto secundario más frecuente, debido a la glucosuria, es el aumento de la incidencia de candidiasis vulvovaginal, más frecuentemente en mujeres. También aumentan la tasa de infecciones del tracto urinario, que suelen ser infecciones leves. De manera mucho menos frecuente se ha notificado casos de sepsis urinaria, pielonefritis y de manera muy excepcional casos de gangrena de Fournier (102–104).

Otro efecto secundario, es el aumento del riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) para dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina, que es mayor con canagliflozina. Este tipo de CAD se ha descrito como "euglucémica" (con niveles de glucosa plasmática menores a 250 mg/dl), lo que hace que se retrase el diagnóstico. En general ésta se suele desarrollar ante situaciones precipitantes o procesos intercurrentes (105,106).

La canagliflozina se ha asociado a un potencial riesgo aumentado de amputaciones de los miembros inferiores y de fracturas en el estudio CANVAS, sin embargo, estos efectos adversos no se confirmaron en el estudio CREDENCE. En estudios posteriores los resultados son dispares, hay algunos estudios observacionales que han demostrado que los iSGLT2 aumentan el riesgo de amputaciones menores y en un metaanálisis reciente no se ha demostrado este aumento; no obstante, se necesitan más estudios para caracterizar mejor el riesgo de amputaciones (93,100,107,108).

En pacientes de edad avanzada o en pacientes que toman diuréticos, IECA o ARA-II, pueden causar depleción de volumen e hipotensión ortostática sintomática (91). También, han surgido alertas de seguridad relacionadas con el cáncer de mama y de vejiga con la dapagliflozina, aunque probablemente se atribuyen a la presencia de un cáncer preexistente, la FDA ha recomendado estudios de vigilancia posteriores a la comercialización (109).

2.2.4. Objetivos de control glucémico

Los objetivos de control aconsejados por las diferentes sociedades de expertos se han vuelto cada vez más estrictos con base en los resultados de estudios tan importantes como el UKPDS, el VADT, el ACCORD y el ADVANCE. Para la valoración de los objetivos de control glucémico, existen diversos parámetros, siendo el principal y el más utilizado la HbA1c, pero también tenemos la glucemia basal, la glucemia postprandial y recientemente se han incorporado los datos que nos ofrece la monitorización de glucosa intersticial. Actualmente en el abordaje de la DM 2 se insiste en la individualización del tratamiento con un enfoque centrado en el paciente, por ello, los objetivos glucémicos se deben individualizar según las características de cada paciente (Figura 6). (39,48)

El objetivo general de HbA1c debe ser una HbA1c inferior a 7%. En algunos pacientes más jóvenes, con un tiempo de evolución de la enfermedad más corto, sin complicaciones asociadas y con mayor capacidad de autocuidado, se deben de tener objetivos más estrictos con una HbA1c por debajo de 6,5%, siempre y cuando lograr estos niveles de HbA1c no conlleve un aumento de hipoglucemias y siempre que se evite el aumento de peso. Por otro lado, se recomienda niveles de HbA1c menos estrictos, por debajo de 8 - 8,5% en personas de edad avanzada, frágiles y/o con esperanza de vida corta o con alto riesgo de sufrir hipoglucemias, con poca capacidad de autocuidado y con escaso apoyo familiar (39,48)

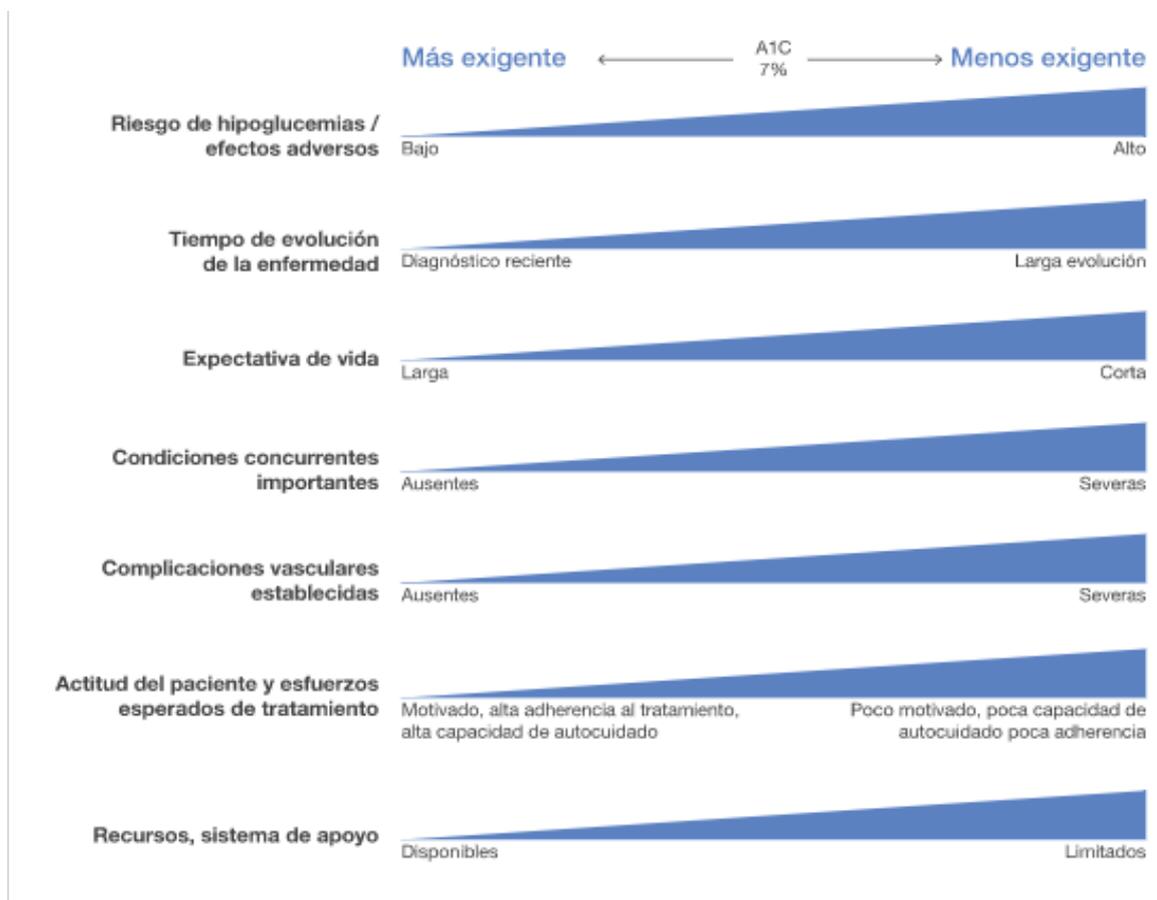


Figura 6. Factores del paciente y de la enfermedad utilizados para determinar los objetivos glucémicos óptimo (48)

En cuanto a los objetivos de glucemia, para la glucemia basal se recomienda de forma general que la glucemia se mantenga entre 80 - 130 mg/dl. Para los niveles glucemia postprandial, que se define por la glucemia a las 2 horas del inicio de la ingesta, se recomiendan que sean por debajo de 180 mg/dl (39).

Actualmente, con la generalización de los sistemas de monitorización flash o continua de glucosa intersticial, se han establecido unos objetivos propios de control. Se recomienda mantener un tiempo en rango (TIR) (niveles de glucosa entre 70-180 mg/dl) por encima del 70% del tiempo, con un tiempo por debajo del rango (niveles de glucosa por debajo de 70 mg/dl) por debajo 4 % y por debajo de 54 mg/dl menor al 1 % del tiempo y no superar un 25% de tiempo por encima de 180 mg/dl de glucemia (39).

2.2.5. Guías clínicas en DM 2

En las últimas actualizaciones de las guías de práctica clínica para el manejo de la DM 2 y documentos de consenso, se hace hincapié en un enfoque centrado en el paciente, individualizando el tratamiento en función de sus características y los objetivos principales. En 2022 se ha publicado el consenso de la ADA/EASD, el consenso de la AACE y el abordaje integral de la DM 2 de la SEEN. Todas ellas tienen en cuenta una visión integral del paciente, teniendo en cuenta los factores mostrados en la tabla 5. Todas estas guías indican que al diagnóstico de DM 2 el primer pilar a adoptar es el tratamiento nutricional, el ejercicio físico e iniciar tratamiento farmacológico con metformina. En caso de no ser suficiente para conseguir el control glucémico, presentar intolerancia o alguna contraindicación, debe plantearse añadir un nuevo fármaco.

El informe de consenso de ADA/EASD de 2018 y la actualización de 2019 y se centraron en la consideración de priorizar factores de ECV y renal o priorizar control glucémico o de peso para la elección de un segundo fármaco. Estas mismas recomendaciones se mantienen en el consenso de 2022. En personas con ECV establecida o con alto riesgo de ECV, se prioriza por el uso de aGLP-1 sobre el iSGLT2. Dado su efecto de clase favorable en la mejoría de insuficiencia cardiaca y la progresión de la enfermedad renal, los iSGLT2 se priorizaron en estos pacientes. Tanto para la mejoría del control glucémico como para la pérdida de peso se recomiendan los aGLP-1 (Figura 7) (110).

En el abordaje Integral de las Personas con DM 2 del área de Conocimiento de Diabetes de la SEEN, se prioriza la selección de terapias con beneficio en ECV y renal, y la prevención y tratamiento del sobrepeso y de la obesidad. Se distinguen dos situaciones: riesgo cardiovascular moderado y riesgo cardiovascular alto o muy alto,

según la presencia de ECV establecida y/o renal. En ambas situaciones, además de metformina se recomienda la combinación con aGLP1 o iSGLT2. Además, se considera terapia dual de inicio, intensificando precozmente hasta la consecución de objetivos de control glucémico y ponderal. Si existe clínica cardinal debe considerarse el uso de insulina, valorando posteriormente si la indicación de insulinización es transitoria (Figura 8) (42).

En la guía de la AACE de 2022 se hace referencia al tratamiento de la DM 2 en los pacientes con ECV ateroesclerótica, riesgo muy alto de ECV, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebro vascular o enfermedad renal crónica, priorizando las familias de fármacos de los aGLP-1 y los iSGLT2 (Figura 9) (111).

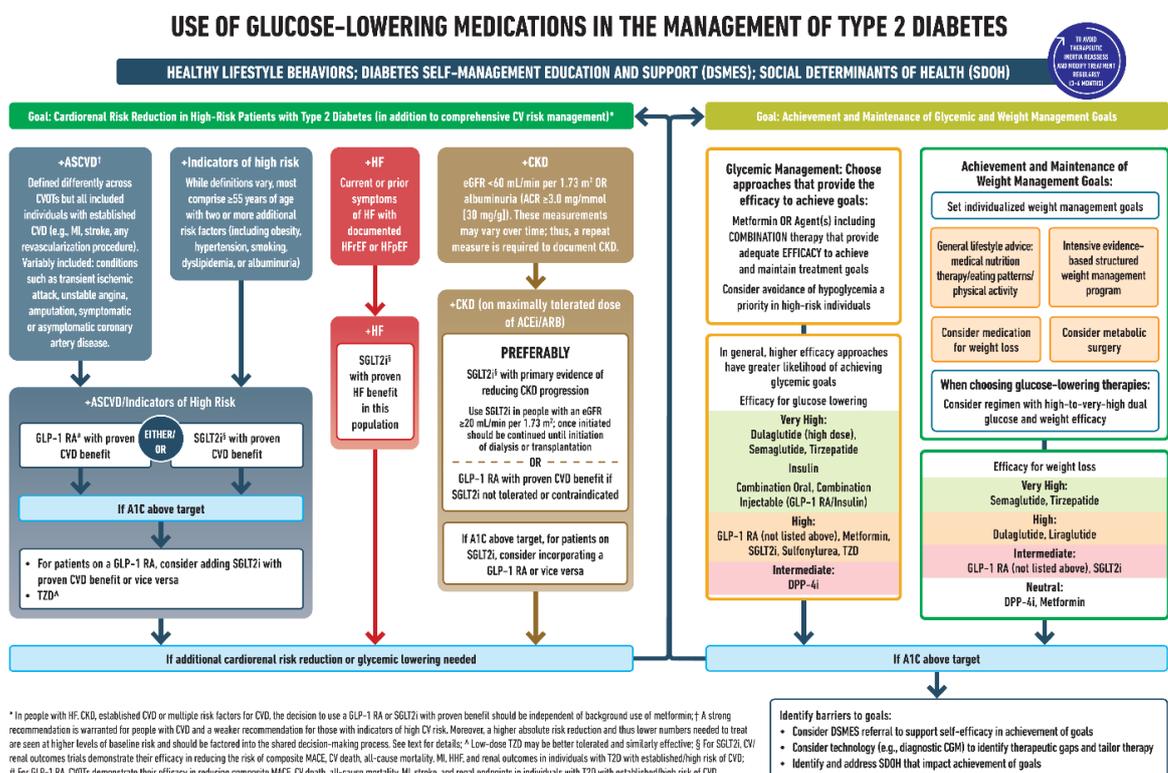


Figura 7. Algoritmo del tratamiento DM 2 consenso ADA/EASD 2022 (110)

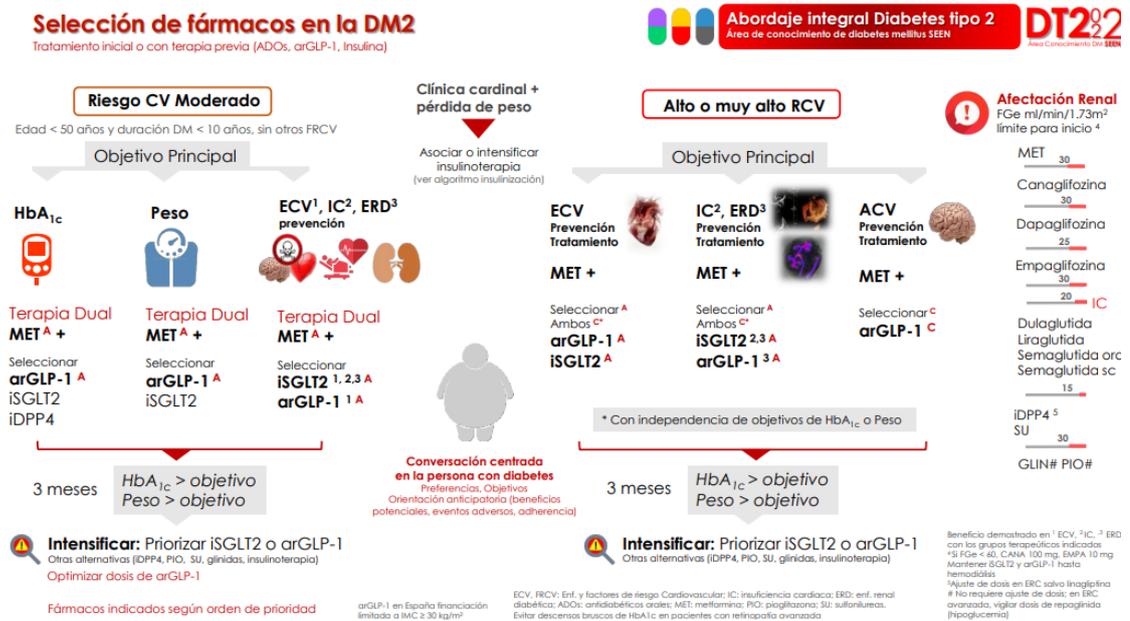


Figura 8. Tratamiento de DM del abordaje Integral de las Personas con DM 2 SEEN 2022 (42)

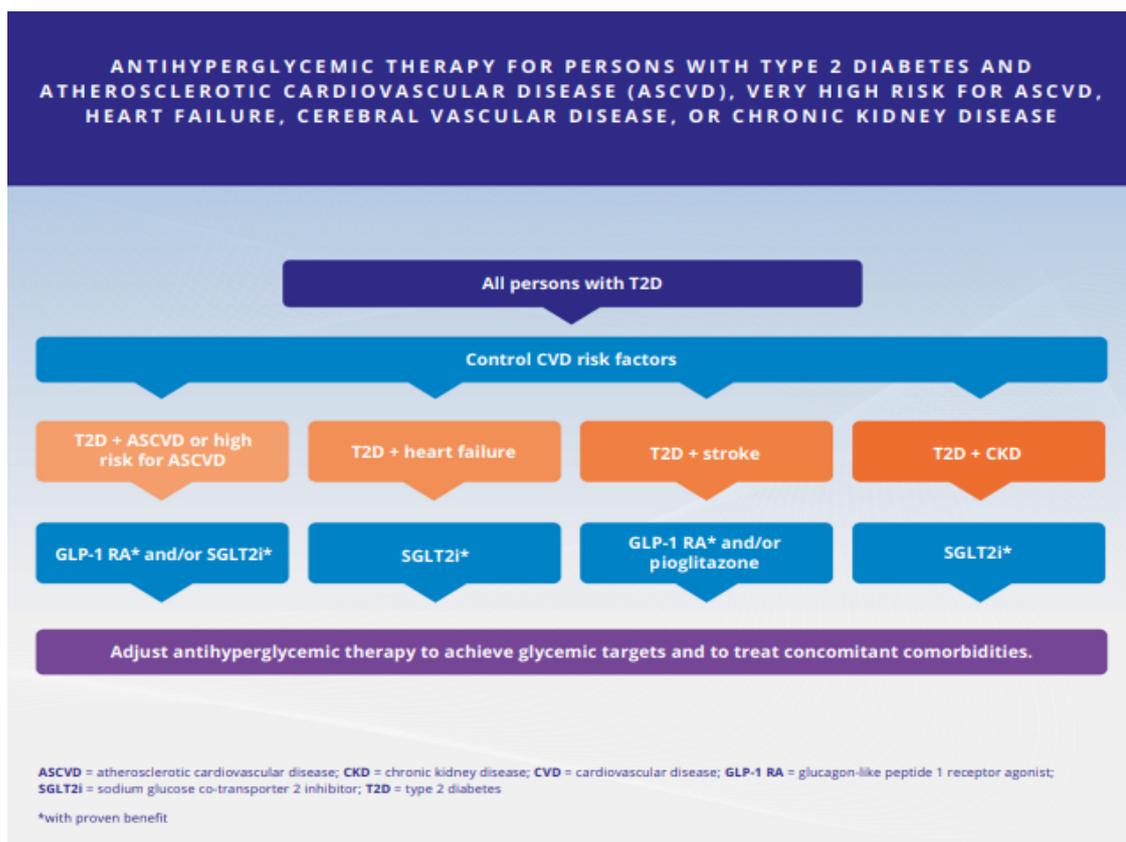


Figura 9. Algoritmo de tratamiento en DM 2 y ECV aterosclerótica, riesgo muy alto de ECV, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebro Vascular o enfermedad renal crónica de la AACE 2022 (111)

2.2.6. Complicaciones crónicas de la DM

Los pacientes con DM desarrollan complicaciones a largo plazo, en las que además de intervenir el control glucémico y los años de evolución de la DM 2, influyen otros factores como la presencia de HTA, dislipemia y tabaquismo. Las complicaciones crónicas pueden ser microvasculares y macrovasculares y son la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes.

2.2.6.1. Microvasculares

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera de la población en edad laboral en los países industrializados. Se recomienda un examen ocular completo con dilatación de la pupila por un oftalmólogo en el momento del diagnóstico, en caso de DM 2. El cribado posterior debería ser anual o bianual y, en caso de detectarse lesiones, este periodo puede reducirse. La clasificación ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) se considera el mejor método para evaluar la progresión de la retinopatía diabética, sin embargo, dada su complejidad, no es posible su empleo en la práctica clínica y, por ello, se ha elaborado unas clasificaciones más sencillas que se denominan Escala Internacional de Gravedad de la Retinopatía Diabética (retinopatía diabética no proliferativa leve, moderada y grave y retinopatía diabética proliferativa) y Edema Macular Diabético (edema macular diabético aparentemente presente y presente). Es fundamental el buen control glucémico y de la TA para prevenir, o retardar, la progresión. El tratamiento con fotocoagulación con láser de argón se introdujo en los años 60 y, en la actualidad, continúa siendo la principal arma para evitar la progresión de la retinopatía diabética, también se utilizan inyecciones intravítreas de agentes anti-VEGF y de corticoesteroides (112).

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética se define como la presencia de microalbuminuria 30-300 mg o macroalbuminuria o proteinuria > 300 mg en un paciente con DM, en ausencia de otras causas de enfermedad renal y que puede ir acompañado con disminución del FG. Las manifestaciones clínicas en las que se basa el diagnóstico son el aumento en la

excreción urinaria de albúmina, un sedimento inexpresivo o con microhematuria y la alteración del FG de manera progresiva, como reflejo del daño estructural renal. Dichas manifestaciones pueden no evolucionar en paralelo. La evolución mejora con un óptimo control metabólico y el control intensivo de la presión arterial y de la proteinuria y con el bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA o ARAII. En cuanto a la terapia farmacológica cuando se precise un segundo fármaco oral o cuando la metformina esté contraindicada, no se tolere, las guías actuales recomiendan como segundo fármaco añadir un iSGLT2 en estos pacientes (113)

Neuropatía diabética

La neuropatía diabética, posiblemente, es la complicación más frecuente de la DM. Los síntomas y signos clínicos reflejan los componentes afectados del sistema nervioso, y permiten clasificarla en varios síndromes que tienen diferentes distribuciones anatómicas, manifestaciones clínicas y cursos evolutivos:

- Polineuropatía simétrica distal.
- Mononeuropatía focal con afectación de nervios periféricos o craneales.
- Mononeuropatía múltiple con afectación asimétrica de varios nervios periféricos.
- Polirradiculopatía.
- Neuropatía autonómica.

La polineuropatía sensitivomotora simétrica distal es la neuropatía somática diabética más frecuente. Clínicamente presenta disminución de la percepción del dolor, temperatura y vibración, a lo que se pueden añadir parestesias, disestesias y dolor de predominio nocturno, con hiperestesias al roce. La disminución o abolición de los reflejos rotulianos ocurre precozmente en la enfermedad, mientras que la afectación del resto de reflejos y la pérdida de fuerza es más tardía. Las principales complicaciones de la polineuropatía son la formación de úlceras en pies. La pérdida axonal motora distal causa atrofia de los músculos intrínsecos del pie, alterando el equilibrio entre flexores y extensores. Esto lleva a flexión crónica metatarsofalángica y a formación de callosidades que se pueden fisurar, infectar y ulcerar. En ocasiones, se asocian, además, otras deformidades articulares en el pie, llevando a la artropatía de Charcot. El control

metabólico óptimo es fundamental para la prevención de la neuropatía. Se deben de dar recomendaciones que pueden disminuir marcadamente la formación de úlceras como no fumar, no caminar descalzos, cuidado adecuado de las uñas, inspección diaria de los pies, uso de calzado adecuado. Para el tratamiento del dolor neuropático los antidepresivos tricíclicos y los anticomociales son los fármacos empleados en primera línea (114).

2.2.6.2. Macrovasculares

Las complicaciones macrovasculares o enfermedad macroangiopática se desarrollan en las arterias de gran tamaño y constituye la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en las personas con DM. Se denomina ECV aterosclerótica tanto a la enfermedad coronaria como a la enfermedad cerebrovascular o la enfermedad arterial periférica. La aterosclerosis es un proceso generalizado y un paciente con una lesión en un territorio concreto tiene alta probabilidad de tener afectos otros territorios. Aunque esas son las afectaciones más frecuentes, también se puede manifestar de otras formas menos clásicas, como la demencia vascular, la enfermedad renal crónica, la disfunción eréctil o la insuficiencia cardíaca (68,115).

Para el despistaje de la enfermedad coronaria se recomienda la realización a todos los pacientes con DM de un ECG basal anual. El cribado de la enfermedad cerebrovascular no está indicado su realización de manera rutinaria en pacientes con DM sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular. Para la detección de la enfermedad arterial periférica se recomienda realizar el índice tobillo brazo (ITB) de forma anual en toda persona con DM de más de 50 años, además de en aquellos más jóvenes con factores de riesgo. El ITB permite identificar de forma sencilla al paciente con y ECV establecida y además tiene un papel en la prevención de úlceras. Es fundamental su prevención mediante un control intensivo precoz de la DM, el uso de fármacos para la DM que hayan demostrado reducción de ECV y el control estricto de los demás FRCV (68,115).

2.3. ENFERMEDAD DEL HIGADO GRASO ASOCIADO A LA DISFUNCIÓN METABÓLICA

2.3.1. Definición y fisiopatología

MAFLD o EHM_{Met}, es la primera causa de hepatopatía crónica en los países occidentales. Recientemente su nombre ha cambiado, hasta hace poco esta enfermedad era denominada como enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA). En la actualidad además del cambio de nombre, existen nuevos criterios para su diagnóstico, y evidencias que permiten avanzar en la comprensión de su fisiopatología y su relación con la DM 2 (116–118).

Esta enfermedad se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa hepática y se define por la presencia de esteatosis en más de 5% de los hepatocitos. Dentro de ella se distinguen 2 subtipos, la esteatosis hepática simple y la esteatohepatitis. Ésta última puede progresar a fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular (Figura 10). Por esto, es muy importante diferenciar entre pacientes con enfermedad no progresiva, esteatosis simple, y pacientes con esteatohepatitis, especialmente aquellos con un mayor riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular unido a un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Los pacientes con esteatosis hepática simple presentan un desequilibrio entre la síntesis y el uso de triglicéridos lo que origina un almacenamiento hepático de grasa en forma. Cuando se desarrolla inflamación, tiene lugar la esteatohepatitis que se caracteriza por la balonización hepatocelular, la inflamación y/o la fibrosis. (117).

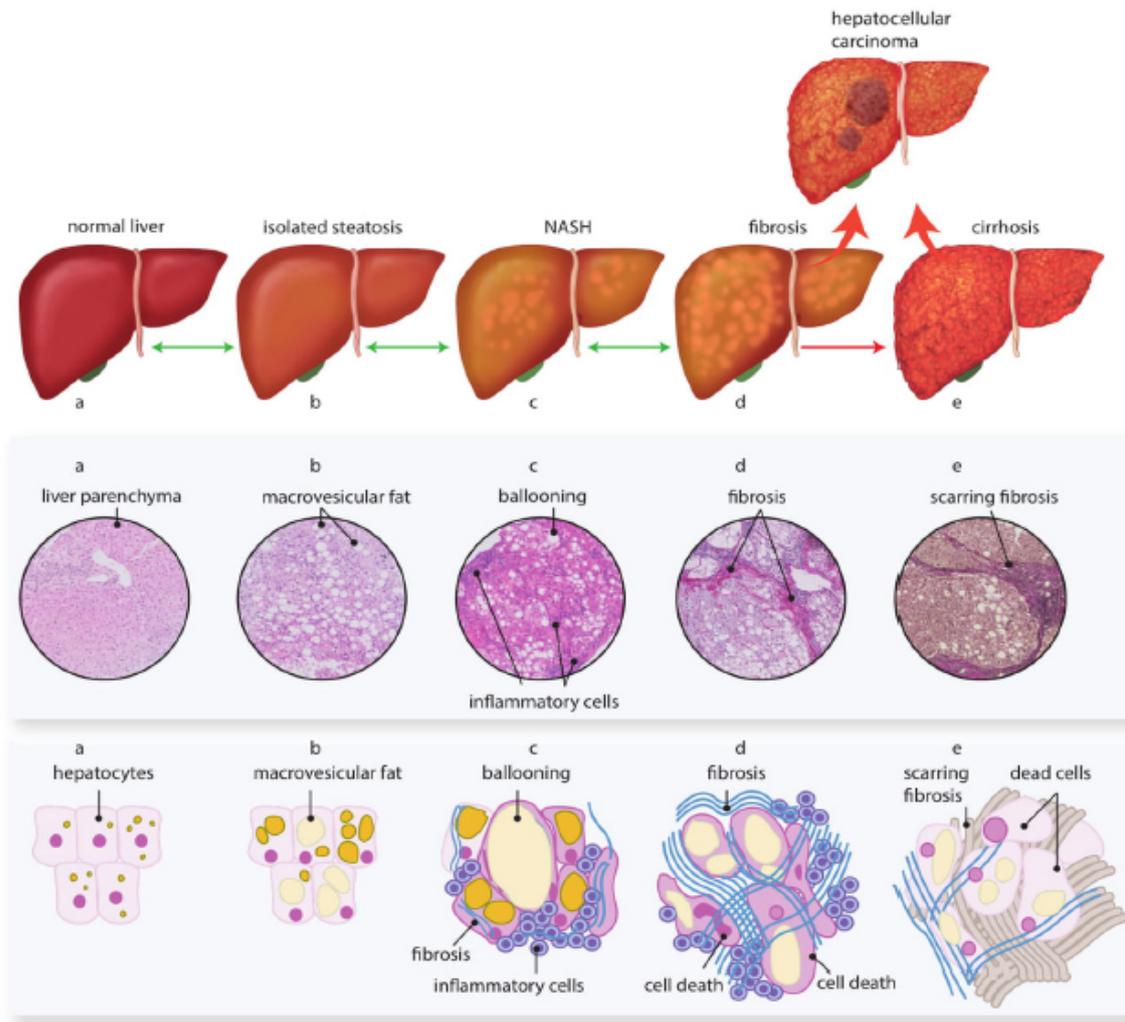


Figura 10. Espectro evolutivo de EHMt (119)

Los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar al desarrollo y progresión de la EHMt, no se conocen por completo. Sin embargo, se sabe que en su desarrollo interviene la presencia de obesidad y RI, que interacciona con factores genéticos, ambientales y dietéticos, alteraciones de la microbiota y del metabolismo lipídico, aumento del estrés oxidativo etc. (Figura 11). (119,120)

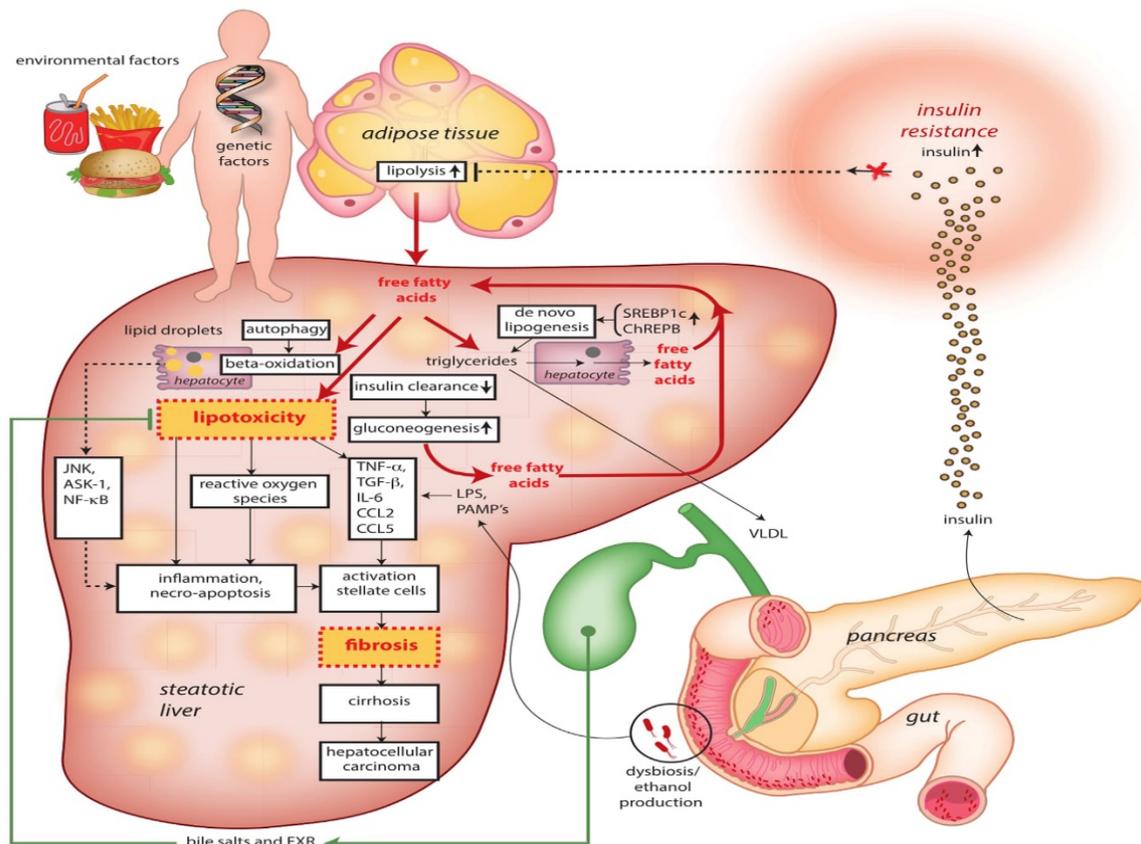


Figura 11. Fisiopatología de MAFLD. (119).

La función normal de los adipocitos depende de una serie de factores, como el número de adipocitos y su tamaño, el entorno hormonal y la interacción con otros tipos de células dentro del lecho de tejido adiposo. La primera adaptación para evitar la lipotoxicidad sistémica por sobrealimentación crónica es el aumento de tamaño de los adipocitos (hipertrofia), seguida de un mecanismo compensatorio a más largo plazo que involucra la replicación de células grasas (hiperplasia). Los adipocitos hipertrofos desarrollan un patrón de expresión génica que se asemeja al de los macrófagos y producen adipocitocinas. La protección contra el suministro crónico de energía y la acumulación excesiva de triglicéridos en tejidos como el hígado, el músculo y las células beta pancreáticas exige una adaptación extraordinaria de los adipocitos que implica la activación de varias vías inflamatorias, a costa del desarrollo de RI del tejido adiposo. (121)

La RI del tejido adiposo está presente en la mayoría de los pacientes con EHMt, independientemente de que los pacientes sean obesos o no, comportándose

el hígado como un marcador del tejido adiposo disfuncional y la diana principal de este estado lipotóxico. En la EHMet hay un desequilibrio entre la entrada de ácidos grasos libres AGL y la salida. El 75% de los triglicéridos hepáticos derivan de fuentes exógenas, particularmente de los ácidos grasos no esterificados séricos y de la dieta, mientras que solo el 25 % proviene de la lipogénesis hepática de novo. Los AGL que intervienen son el ácido palmítico, el colesterol, la lisofosfatidilcolina y las ceramidas. La RI provoca el aumento de los AGL circulantes hacia el hígado, a través de una reducción de la supresión de la lipólisis mediada por la insulina en el tejido adiposo. Estos AGL se almacenan como triglicéridos en gotitas de lípidos, lo que reduce la sensibilidad a la insulina hepática y, en consecuencia, aumenta la gluconeogénesis hepática, dando como resultado la conversión intrahepática de glucosa en AGL, perpetuando así el círculo vicioso con un exceso de AGL y triglicéridos. (119,122,123)

Cuando los mecanismos compensatorios hepáticos fracasan, se produce lipotoxicidad, dando lugar a disfunción mitocondrial y del retículo endoplasmático, lo que resulta en el desarrollo de estrés oxidativo, inflamación y daño celular. La sobrecarga de AGL circulantes desencadena vías proinflamatorias, que dan lugar al desarrollo de inflamación, fibrosis y muerte o apoptosis de los hepatocitos. Otra vía proinflamatoria, tiene lugar por la producción de citocinas por parte del tejido graso visceral, las denominadas adipocitocinas, como IL-6 y TNF- α . Estas adipocitocinas se transportan directamente al hígado y provocan un ambiente hepático proinflamatorio, activando a las células estrelladas y de Kupffer y conduciendo a la fibrosis. También tiene lugar un déficit de ATP, debido a la disminución de la beta oxidación de AGL a ATP lo que se ha relacionado con el desarrollo de esteatohepatitis y este déficit de ATP puede predisponer al hígado a otras lesiones por agresiones externas.(119,123,124)

La obesidad, la DM 2 y el síndrome metabólico se caracterizan por una secreción excesiva de VLDL impulsada por la alta concentración plasmática de AGL. La exportación de VLDL-triglicéridos hepáticos es inadecuada para normalizar el contenido de triglicéridos hepáticos en la EHMet, además, este aumento de las VLDL reduce los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (LDL) y conduce a

moléculas de colesterol de LDL pequeñas y densas que son muy aterogénicas. Por otro lado, la presencia de una concentración excesiva de triglicéridos hepáticos también aumenta la secreción de apolipoproteína B, lo que lleva a una mayor acumulación de triglicéridos. Por otra parte, en este tejido adiposo disfuncional disminuye la síntesis de adiponectina, una hormona esencial para el control de la lipogénesis hepática. Niveles bajos de esta hormona pueden contribuir a la esteatosis hepática y la desregulación de VLDL, así como a la necroinflamación en la esteatohepatitis. (121,125)

El aumento de la concentración de hierro hepático en la EHMt parece correlacionarse con la gravedad de la fibrosis. Incluso se ha descrito que el patrón de tinción de hierro se relaciona con la gravedad de la lesión histológica, existiendo mayor probabilidad de inflamación portal, balonización hepatocelular, esteatohepatitis definida y fibrosis en pacientes con un patrón de tinción de hierro en las células del sistema reticuloendotelial. Aunque se desconoce el mecanismo específico por el cual el hierro hepático puede contribuir a la necroinflamación, se cree que puede estar relacionado con la generación de radicales libres de oxígeno originados en el proceso de reducción de hierro de férrico a ferroso. (126)

Los factores genéticos desempeñan un papel importante en el desarrollo de la esteatosis hepática. Los genes implicados son aquellos que influyen en el estrés oxidativo, el metabolismo de los triglicéridos y los ácidos grasos, la síntesis/degradación de la matriz extracelular, las vías de endotoxinas y la producción de citocinas por macrófagos y tejido adiposo. Al menos cuatro variantes genéticas en cuatro genes diferentes responsables de la codificación de proteínas reguladoras del metabolismo de los lípidos hepáticos están asociadas con el desarrollo y la progresión de EHMt. El estudio del genoma completo más reproducible involucra un alelo de fosfolipasa 3 similar a la patatina 3 (PNPLA3), encontrando una fuerte asociación entre el hígado graso y la variante PNPLA3 rs738409 C>G p.I148M en la población española, lo que justifica la mayor incidencia de EHMt reportada en esta población. Esta variante, también implica un mayor riesgo de progresión del daño hepático, independientemente de la edad, el sexo u otros factores de riesgo metabólicos como

la sensibilidad a la insulina y el IMC. Otro gen estudiado fue el miembro 2 de la superfamilia transmembrana 6 (TM6SF2) que está involucrado en la secreción de VLDL, la pérdida de función debido a un polimorfismo de un solo nucleótido se ha relacionado con esteatosis hepática, inflamación y fibrosis. También se ha demostrado que las variantes MBOAT7 y GCKR tienen una contribución significativa (121,127–129).

Las dietas altas en grasas saturadas, bajas en fibra y ricas en carbohidratos se han asociado con el riesgo de desarrollar EHM_{et}, ya que la dieta modula la microbiota intestinal en estos pacientes. Hay estudios que demuestran que una dieta alta en fructosa y el alto consumo de refrescos azucarados son esteatogénicas a través de la disbiosis intestinal. La evidencia emergente demuestra que tiene lugar una permeabilidad intestinal a través de la cual las bacterias acceden a la circulación sistémica y liberan citoquinas inflamatorias para promover la esteatosis hepática y la inflamación. También se ha observado que el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado con aumento de los niveles mayores de TNF-alfa es significativamente más frecuente en pacientes con esteatohepatitis. No obstante, se necesitan más investigaciones sobre cómo los macronutrientes específicos promueven estas alteraciones. (130,131)

Existe una asociación entre la EHM_{et} y el desarrollo de ECV por mecanismos que pueden acelerar la aterosclerosis prematura. Estos pacientes presentan una disfunción a nivel endotelial debido al aumento de los AGL que altera la señalización de insulina de las células endoteliales y a un aumento en la producción de óxido nítrico. El hiperinsulinismo por el aumento de la secreción de insulina y la disminución del aclaramiento de insulina se correlaciona con la gravedad de la esteatosis hepática y los niveles de insulina plasmática crónicamente elevados pueden promover la aterogénesis. La hiperglucemia y la DM 2 per se es un factor establecido para ECV. También la dislipidemia aterogénica impulsada por la secreción excesiva de VLDL, contribuye al desarrollo de ECV. En la EHM_{et} Se observa un aumento de la acumulación de triglicéridos miocárdicos que se asocia con RI del miocardio. Esta esteatosis miocárdica da lugar a disfunción diastólica temprana (Figura 12) (121).

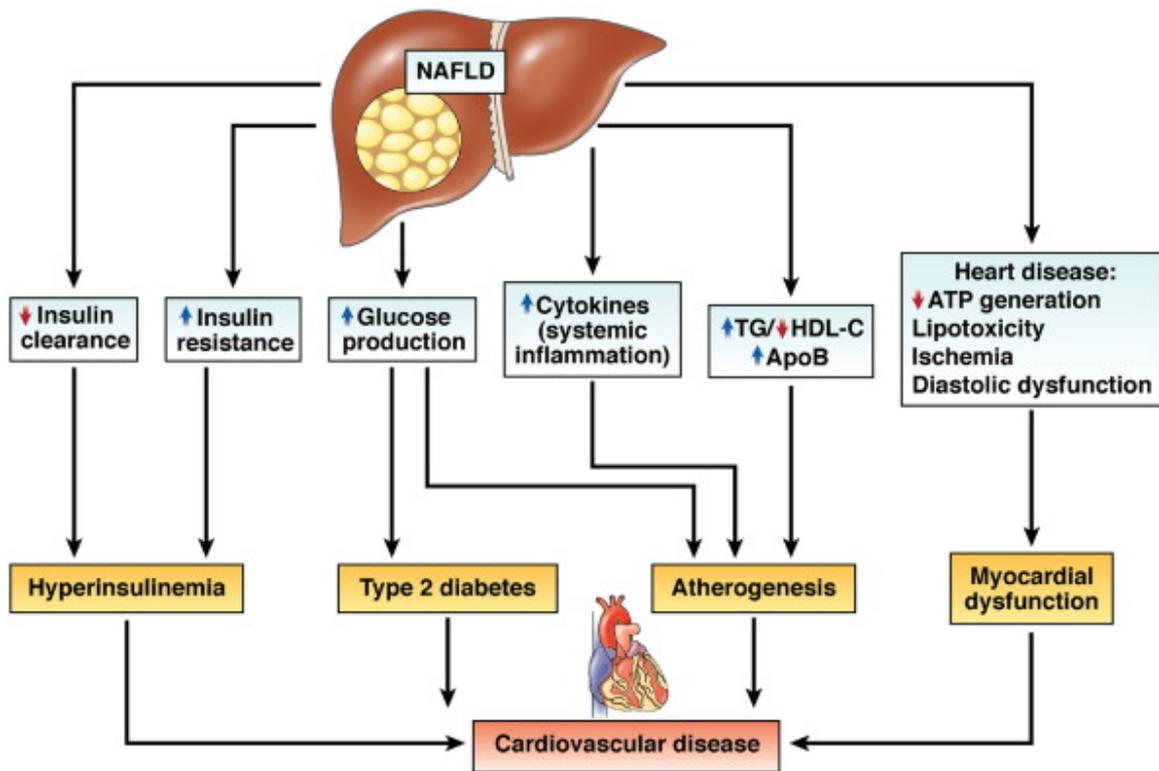


Figura 12. Factores de riesgo de ECV que coexisten en pacientes con EHGNA (121)

2.3.2. Factores de riesgo de EHMmet e historia natural

La gravedad del daño hepático en la EHMmet está determinada por la interacción de múltiples factores de riesgo combinados en un fenotipo clínico bien determinado. Algunos de estos factores no son modificables, como la edad, mayor riesgo a mayor edad; el sexo, mayor riesgo en varones, aunque con el aumento de la edad el riesgo se iguala en ambos sexos; mayor riesgo en raza hispana y los factores genéticos previamente mencionados. Mientras que los factores modificables son la obesidad, la DM 2, la HTA, la apnea del sueño, la dislipemia, el consumo de alcohol y tabaco y la dieta rica en grasas e hidratos de carbono simples. Estos se pueden modificar mediante intervenciones específicas como medidas generales de estilo de vida o control específico de comorbilidades. Debido a un fenotipo clínico único de cada paciente, las intervenciones terapéuticas se deben individualizar en función de

los datos clínicos seleccionando el enfoque, ya sea farmacológico o no, que mejor se adapte en cada caso a la vía fisiopatológica subyacente. (Figura 13).(132)

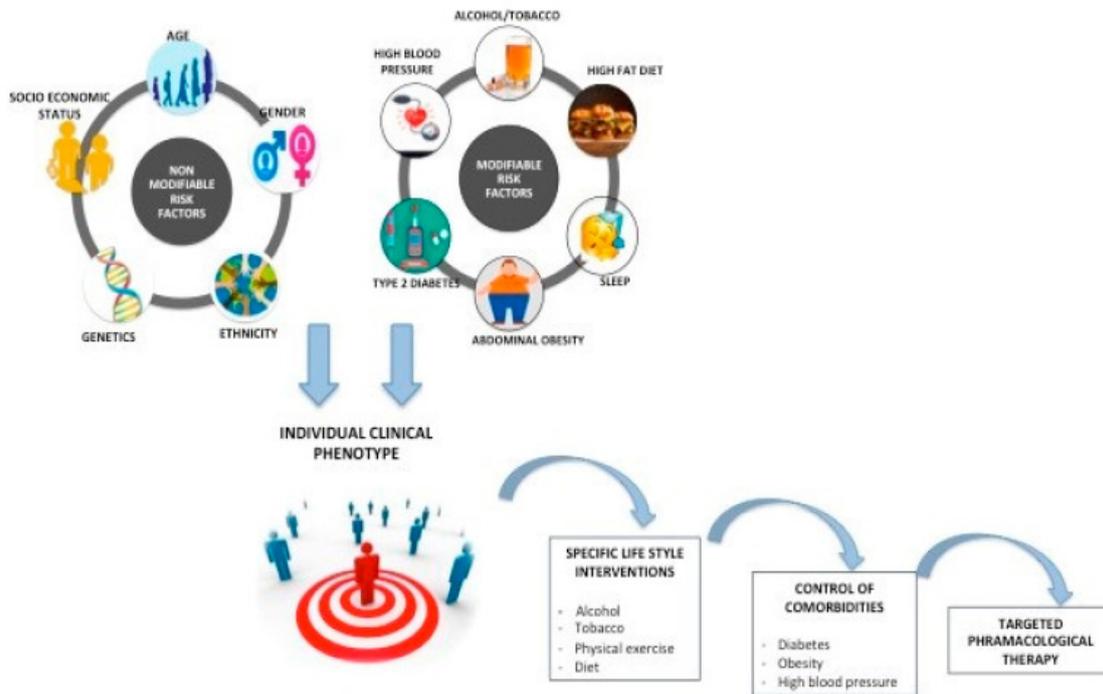


Figura 13. Factores de riesgo modificables y no modificables en EHMt (132)

La EHMt es una enfermedad dinámica, no solo puede progresar si no también regresar, esto fundamentalmente sucede en los estadios iniciales de la enfermedad, aunque también puede tener lugar la regresión de un estadio con fibrosis a un estadio sin fibrosis. De los pacientes con EHMt el 15-20% puede tener una esteatohepatitis, de estos un 10-20% puede progresar a una cirrosis y en torno a 1,5-2% puede desarrollar una hepatocarcinoma. Aunque es más probable que la progresión a hepatocarcinoma sea desde fases más avanzadas de la enfermedad, existe un pequeño porcentaje de los pacientes con esteatosis hepática simple sin esteatohepatitis que puede desarrollar una hepatocarcinoma (Figura 14). Se ha descrito una media de progresión de 7 años de un estadio de esteatohepatitis a un estadio de fibrosis, sin embargo, si la progresión es desde un estadio más precoz como la esteatosis simple, es mucho más lenta con una media de 14 años (133,134)

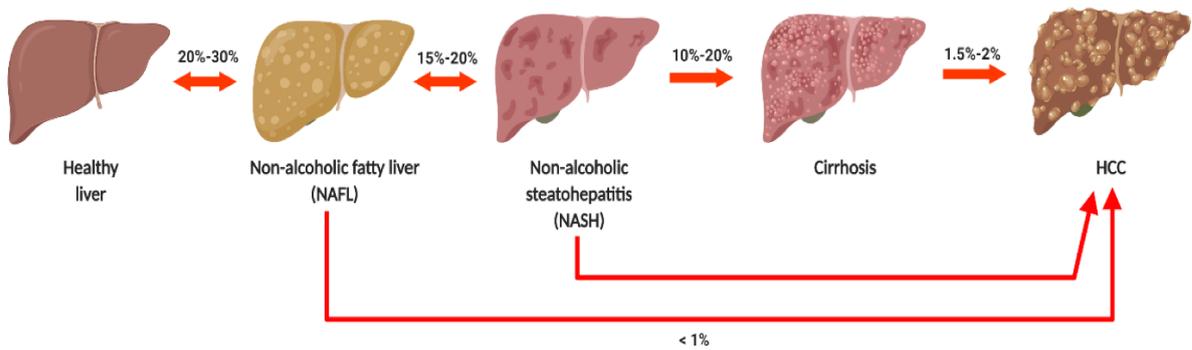


Figura 14. Historia natural de EHMet (133)

El grado de fibrosis va a condicionar el pronóstico. A partir de un estadio 2 de fibrosis aumenta la mortalidad tanto por causas hepáticas como la mortalidad por cualquier causa y este riesgo de mortalidad aumenta exponencialmente a medida que el estadio de fibrosis aumenta del estadio 0 al estadio 4. Estos datos sugieren que los beneficios alcanzados por la regresión de la fibrosis, aunque solo sea en un estadio, puede tener una gran importancia en pacientes con fibrosis especialmente en aquellos en etapas más avanzadas. (135)

2.3.3. Relación entre EHMet y DM 2

La presencia de DM 2 se asocia con una peor evolución de la enfermedad hepática, aunque los mecanismos subyacentes son poco conocidos. La DM 2 se asocia con un aumento de 2 a 4 veces de enfermedad hepática grave, cirrosis y carcinoma hepatocelular. En pacientes con EHMet, la DM 2 se asocia con una RI hepática y del tejido adiposo más grave, con una mayor actividad inflamatoria y mayor frecuencia de fibrosis hepática. La presencia de EHMet aumenta el riesgo de DM 2 y a su vez la presencia de DM 2 aumenta el riesgo del desarrollo de EHMet.(121,136)

A lo largo de los años, se han realizado esfuerzos para dilucidar el mecanismo patogénico subyacente entre la EHMet y su conexión con la DM 2. La RI parece ser uno de los eventos clave que están presentes en ambos trastornos. Sin embargo, es difícil establecer si la RI es la causa o la consecuencia de la EHMet, y cuál es la relación completa con otros síndromes metabólicos. El vínculo entre la DM 2 y la EHMet se

puede describir mediante un espectro de cambios metabólicos representados por la RI y un metabolismo lipídico defectuoso a nivel hepático defectuoso que conducen a la acumulación de grasa, al hiperinsulinismo y a la disfunción de las células beta. (137)

Como se ha comentado anteriormente en la EHM_{et}, la eliminación de VLDL no puede seguir el ritmo del aumento de la tasa de captación de triglicéridos y la producción intrahepática, por lo que una mayor ingesta de grasas en la dieta conduce a un exceso de AGL y a un aumento de la lipogénesis de novo. Todo ello da lugar a un aumento del estrés oxidativo, peroxidación de lípidos, disfunción mitocondrial y la liberación de mediadores inflamatorios. (137)

La hiperinsulinemia es el resultado del esfuerzo de las células beta pancreáticas para superar la RI al aumentar la secreción de insulina. Una elevada ingesta calórica daña la señalización del receptor de insulina, produciendo una supresión defectuosa de la liberación de AGL de las células adiposas y liberación defectuosa de óxido nítrico. La RI y la inflamación forman un círculo vicioso que acelera el desarrollo de EHM_{et} y otros trastornos metabólicos en presencia de lipotoxicidad. Se describe, que tanto en obesos, como delgados una elevada RI es el factor predictivo más significativo para EHM_{et} y los niveles de insulina están asociados con la inflamación lobulillar hepática.(137)

La DM 2 no solo influye en el desarrollo de esteatosis hepática, sino que también influye en la progresión de la esteatosis hepática a esteatohepatitis y a fibrosis, siendo uno de los factores de riesgo más importantes. En un estudio el 80% de los pacientes que progresaron a fibrosis presentaban DM 2, frente a solo el 25% de los pacientes de los que no progresaron, por lo que se puede considerar a la DM 2 un factor predictor del desarrollo de fibrosis hepática (138).

2.3.4. Epidemiología

Aunque no existen datos sobre prevalencia de EHMet si hay datos sobre EHGNA. La prevalencia de EHGNA en población mundial varía del 20 % al 40 % dependiendo del método diagnóstico utilizado, aunque en general se sitúa en el 25 %. La prevalencia más alta la encontramos en el Medio Oriente (31,7 %) y América del sur (30,45 %) y la más baja en África (13,48 %). En Europa la prevalencia está alrededor del 24 % (Figura 15). La prevalencia de esteatohepatitis a nivel mundial es del 1,5 al 6,5 %. (139)

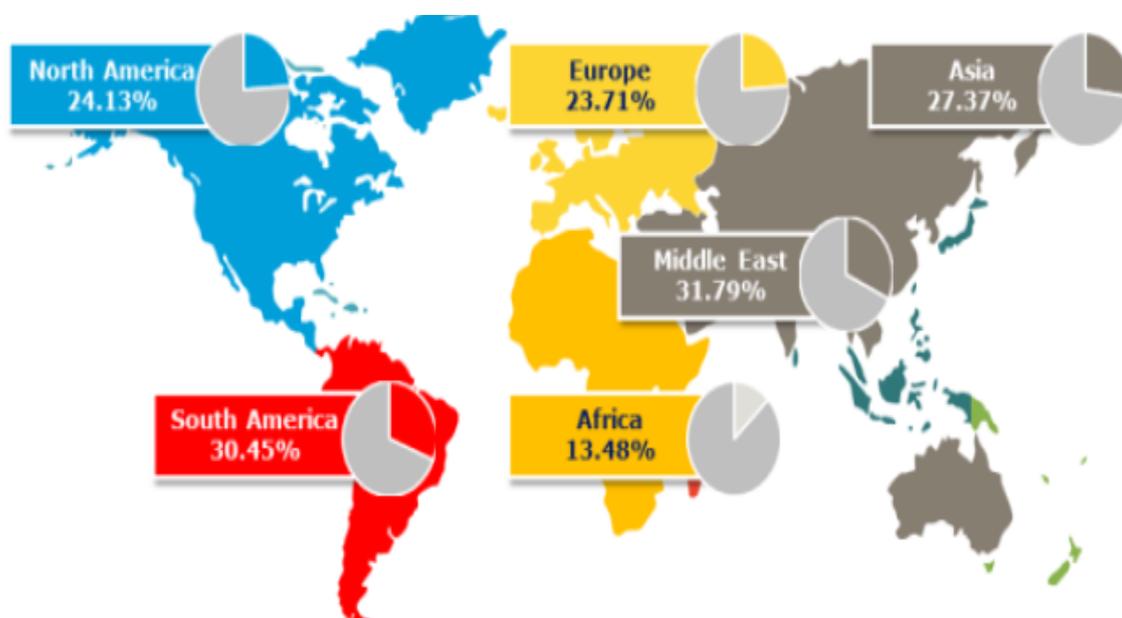


Figura 15. Prevalencia de EHGNA mundial (139)

Como se ha comentado anteriormente, la DM 2 es un factor de riesgo importante para el desarrollo de EHMet. En esta población, la prevalencia aumenta en torno al 56 %, aunque hay estudios con prevalencias de hasta el 70 % y de ellos el 30 - 40 % presentan esteatohepatitis. La prevalencia de esteatohepatitis es muy superior en las personas con DM 2 que en la población general. Así, entre un 10 – 18 % de los pacientes con DM 2 y EHGNA presentan fibrosis significativa medido por biopsia. (139,140).

En los pacientes con obesidad la prevalencia de EHGNA es muy elevada, con cifras de hasta el 80 % de los mismos. La prevalencia aumenta de manera proporcional al aumento del IMC, alcanzando una prevalencia > 90 % en pacientes con un IMC > 40 kg/m². Sin embargo, los pacientes delgados (IMC < 25 kg/m²) también pueden desarrollar de EHGNA. Estudios transversales estiman que entre 7% - 20% de individuos con EHGNA tienen un fenotipo delgado. Las estimaciones de prevalencia en los americanos y en los caucásicos no obesos van del 10% al 20%. Esto puede ser debido a que, frecuentemente, estos pacientes presentan acumulación de grasa abdominal u otras anomalías metabólicas sutiles, ya que es posible que tengan un exceso de grasa corporal, pero sean delgados de acuerdo con los criterios del IMC. (141)

Se estima que la prevalencia de obesidad, DM 2 e HTA en pacientes con EHGNA es de 51%, 23% y 39% respectivamente; y en pacientes con esteatohepatitis es del 82%, 44% y 68%, respectivamente. (142)

De manera global la prevalencia de EHGNA en la Unión Europea varía entre un 20% y un 30%, con aproximadamente un 3% de esteatohepatitis, aunque las tasas de prevalencia varían según los diferentes países europeos. Un estudio realizado en la población rural del noreste de Alemania determinó que la prevalencia de hígado graso diagnosticado por ultrasonido era del 29,9 %, aunque solo el 15,9% de estos pacientes tenían niveles elevados de alanina aminotransferasa sérica. Se han descrito tasas similares en la población general en España, con un 25,8 % y aproximadamente un 5 % presenta esteatohepatitis.(139)

A medida que aumenta la edad, también lo hace la prevalencia de EHGNA y fibrosis. Además de una mayor prevalencia, se observa grados más avanzados de fibrosis en personas mayores. Algunos estudios sugieren que el sexo femenino se asoció con una mayor prevalencia en países de Oriente, con un 22,9 % en mujeres y un 18,3 % en hombres. Por el contrario, una serie de estudios realizados en EE. UU., el suroeste de China y España informaron una mayor prevalencia en los varones, con una prevalencia en España del 33,4% hombres y 20,3% mujeres. (Figura 16). (143)

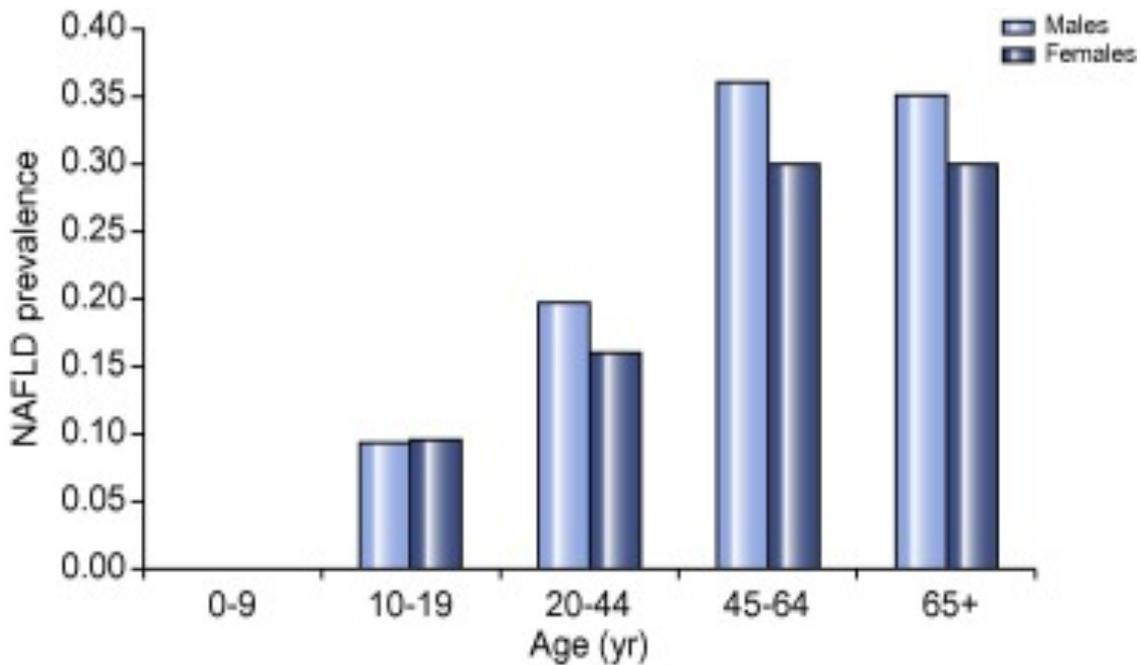


Figura 16. Evolución de la prevalencia de EHGNA por edad y sexo.

La prevalencia de la EHGNA también varía por etnicidad. La prevalencia más alta se describe en los hispanos, seguidos por los individuos blancos no hispanos, y la prevalencia más baja se observó en los afroamericanos, a pesar de que los afroamericanos tienen una prevalencia más alta de obesidad y DM 2. Esta variación étnica es probable que se deba a una combinación de factores genéticos y factores ambientales. (143)

Se estima una prevalencia de cirrosis entre el 10 y el 15 % de los pacientes con EHGNA, en EE. UU. y en Europa. En pacientes con esteatohepatitis se ha observado un aumento de 2,5 veces en la prevalencia de cirrosis. La prevalencia de hepatocarcinoma asociado a EHGNA se encuentra entorno al 14 %. En los pacientes con EHGNA y cirrosis la incidencia acumulada de hepatocarcinoma oscila entre el 2,4 % y el 12,8 %. (139).

Los pacientes con EHGNA tienen un mayor riesgo de muerte específica del hígado, principalmente aquellos con esteatohepatitis comprobado histológicamente. Los pacientes con esteatohepatitis tienen un riesgo superior a 6 veces de muerte relacionada con el hígado que los pacientes sin esteatohepatitis. Aunque

esteatohepatitis se asocia con una mayor mortalidad relacionada con el hígado, es el estadio de fibrosis la que aumenta el riesgo de muerte. (139)

Dada la creciente epidemia mundial de obesidad y DM 2, se espera que la prevalencia total de la EHMt aumente en los próximos años. Así se estima que para 2030 en la población adulta de EE. UU la prevalencia de EHMt será del 34% y la de esteatohepatitis del 27%, con un incremento en incidencia de cirrosis descompensada del 168%, de hepatocarcinoma de un 137% y en las muertes hepáticas relacionadas con la EHMt del 178 % (139,144).

En España también se espera un aumento significativo en la prevalencia de EHMt: esteatosis hepática, esteatohepatitis y fibrosis avanzada. En 2030, la prevalencia de EHMt podría llegar a ser del 27,6% y la prevalencia de esteatohepatitis aumentara a un 6%. (145)

2.3.5. Diagnóstico

Esta enfermedad cursa de forma asintomática. La mayoría de los pacientes presenta un perfil hepático normal o con elevación discreta de las enzimas hepáticas. Así tener enzimas hepáticas normales no la descarta ya que, hasta un 76% de pacientes con DM 2 y EHMt puede tener transaminasas normales. También las formas más graves pueden cursar con enzimas normales. Otro hallazgo analítico frecuente es el aumento de los niveles de ferritina sin que se haya demostrado un aumento en los depósitos hepáticos de hierro. (146,147).

Hasta ahora la exclusión de otras enfermedades hepáticas crónicas, incluida la ingesta excesiva de alcohol, era necesarios para establecer el diagnóstico, sin embargo, dada la comprensión actual de la patogenia de EHMt y su creciente prevalencia, el diagnóstico se basa en “criterios positivos” para diagnosticar la enfermedad en lugar de criterios de exclusión. Los criterios se basan en evidenciar esteatosis hepática (detectado por técnicas de imagen, biomarcadores o scores o biopsia hepática), además de uno de los siguientes tres criterios: sobrepeso u obesidad, presencia de DM 2, o la existencia de dos criterios de disregulación

metabólica: HTA, circunferencia de la cintura < 88 cm en mujeres o < 102 cm en hombres, hipertrigliceridemia, HDL bajo, prediabetes, HOMA-IR > 2.5 o PCR ultrasensible > 2 mg/l (figura 17) (116,148).

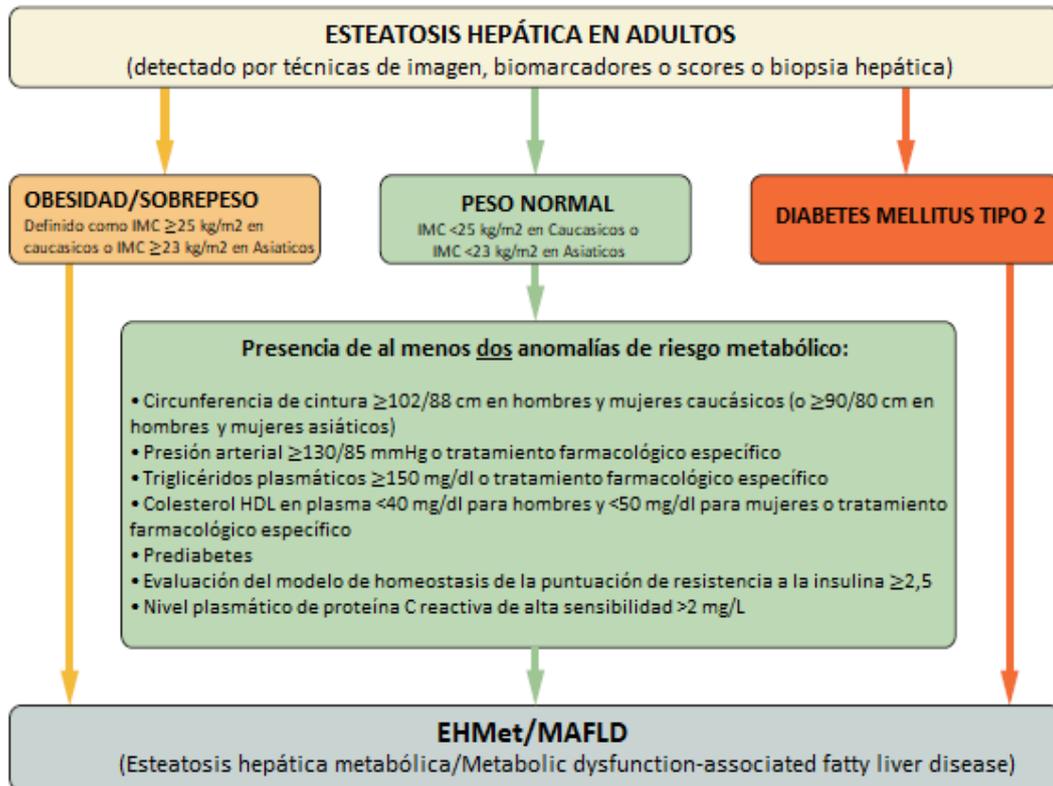


Figura 17. Criterios de diagnóstico "positivos" propuestos para EHMt. Modificado de (116)

Hasta hace unos años, se precisaba la exclusión de un consumo excesivo de alcohol o de hepatitis virales u de otras causas (autoinmunes, fármacos para establecer el diagnóstico de EGHNA (Figura 18). Sin embargo, actualmente se considera que en algunos casos pueden coexistir alguna de estas situaciones con la presencia de EHMt, denominándose hígado graso de etiología dual. Si bien, recoger en la entrevista clínica si existe o no una ingesta excesiva de alcohol sirve de gran ayuda en el diagnóstico, aunque no sea necesaria su exclusión. (116).

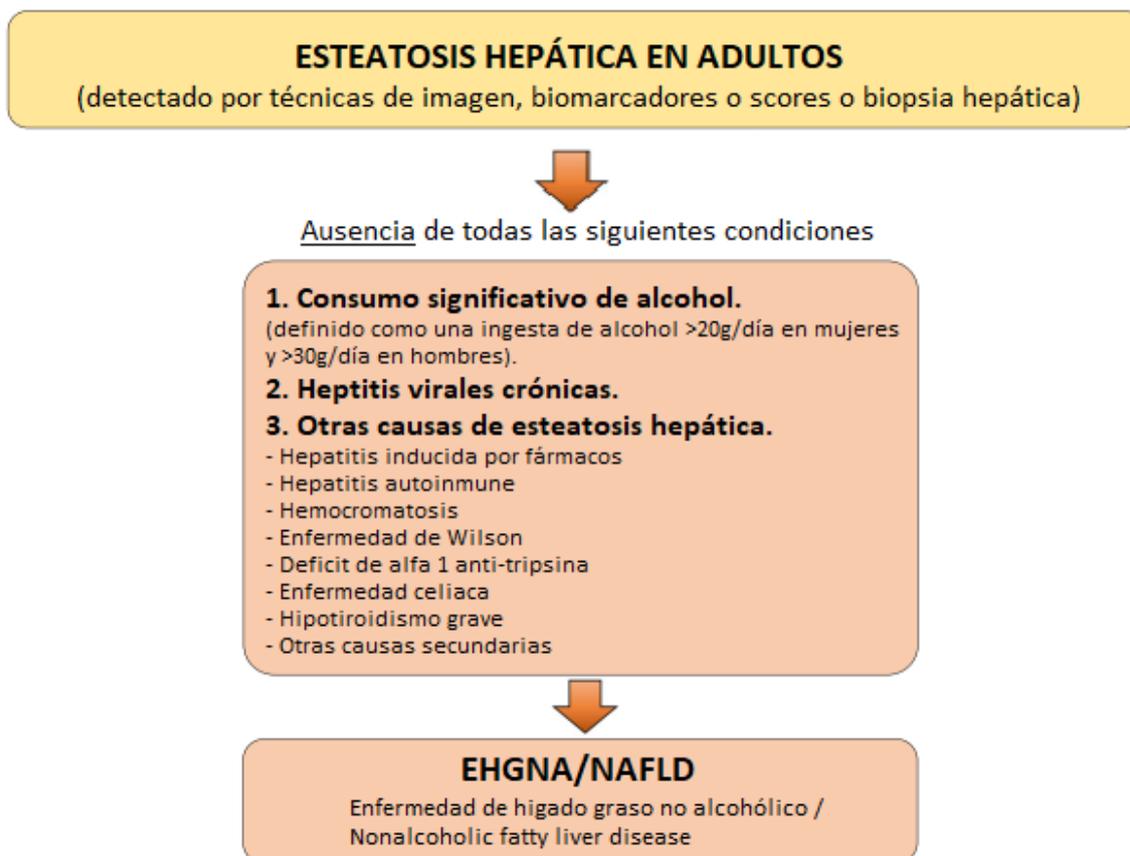


Figura 18. Criterios diagnósticos de exclusión para EHGNA. Modificado de (149)

El Gold estándar para el diagnóstico definitivo es la biopsia hepática, pero es una técnica invasiva no exenta de complicaciones y además el volumen de hígado evaluado es muy pequeño, ya que la afectación puede ser parcheada. Las complicaciones de esta técnica varían desde dolor, hemorragia leve e hipotensión transitoria hasta hemorragia grave, peritonitis, sepsis y perforación de órganos. Se recomienda reservar la realización de la biopsia hepática para casos complicados, cuando sea necesario descartar otras enfermedades hepáticas o para caracterizar mejor el proceso de la enfermedad (117).

El diagnóstico histológico de esteatosis hepática incluye esteatosis sola, esteatosis con inflamación lobulillar o portal, sin degeneración balonzante, o bien esteatosis con degeneración balonzante, pero sin inflamación. El diagnóstico de la esteatohepatitis requiere la presencia conjunta de esteatosis, degeneración balonzante e inflamación lobulillar. Otras características histológicas que pueden

observarse en la esteatohepatitis, pero que no son necesarias para el diagnóstico son la inflamación portal, los infiltrados de polimorfonucleares, los cuerpos de Mallory-Denk, los cuerpos apoptóticos, los núcleos vacuolados claros, la esteatosis microvacuolar y las megamitocondrias. El sistema de puntuación de la actividad de la EHM es el NAS (NAFLD activity score) el cual sirve para la evaluación de la gravedad de la enfermedad, pero no debe utilizarse para el diagnóstico de la esteatohepatitis. El total de la puntuación del NAS representa la suma de las puntuaciones para esteatosis, inflamación lobular y balonización, y el rango es de 0 a 8. Para la fibrosis también existe una clasificación (tablas 11 y 12). (117,150)

NAFLD Activity Score (NAS) (0-8)
Suma de las puntuaciones de esteatosis, inflamación lobular y balonización hepatocelular
<p>Esteatosis (0-3)</p> <p>0 = < 5% hepatocitos comprometidos</p> <p>1 = 5-33% hepatocitos comprometidos</p> <p>2 = 33-66% hepatocitos comprometidos</p> <p>3 = > 66% hepatocitos comprometidos</p>
<p>Inflamación lobular (0-3)</p> <p>0 = ninguna</p> <p>1 = < 2 focos por campo óptico x200</p> <p>2 = 2-4 focos por campo óptico x200</p> <p>3 = > 4 focos por campo óptico x200</p>
<p>Balonización de hepatocitos (0-2)</p> <p>0 = ninguno</p> <p>1 = pocas células balonizadas</p> <p>2 = muchas células/balonización prominente</p>
<p>Tabla 11. Clasificación histológica de actividad de hígado graso no alcohólico. Modificado de (150)</p>

F0 o 1. Ausencia de fibrosis o Fibrosis Perisinusoidal o periportal
<ul style="list-style-type: none"> • 1A Leve fibrosis perisinusoidal en zona 3 • 1B Moderada fibrosis perisinusoidal en la zona 3 • 1C Sólo fibrosis portal/periportal
F2. Fibrosis perisinusoidal en la zona 3, con fibrosis portal/periportal
F3. Puentes de fibrosis
F4. Cirrosis
Tabla 12. Puntuación histológica de fibrosis (150)

En la práctica clínica habitual, para el diagnóstico de la esteatosis hepática se utilizan diferentes pruebas no invasivas. Entre los métodos no invasivos se encuentran diferentes marcadores serológicos de esteatosis y pruebas de imagen. Para la evaluación no invasiva de la fibrosis tenemos marcadores serológicos de fibrosis, elastografía por ecografía, por Fibroscan® o por RMN (117).

La ecografía es la prueba de imagen que generalmente se utiliza para el diagnóstico de esteatosis hepática ya que, es una prueba ampliamente disponible, de bajo coste y segura. La sensibilidad está entorno al 93% cuando la esteatosis es > 33%; sin embargo, esta sensibilidad disminuye cuando la esteatosis es menor del 30% de los hepatocitos. En la mayoría de los estudios, la cantidad absoluta de esteatosis no tiene importancia pronóstica. Los hallazgos ecográficos son hiperecogenicidad del parénquima hepático respecto al riñón y pérdida de definición o no visualización de estructuras profundas: diafragma, vasos... La esteatosis hepática por ecografía se clasifica (Figura 19):

- Leve: Discreto aumento difuso de la ecogenicidad, con normal valoración del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.
- Moderada: Moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración del diafragma y vasos intrahepáticos.
- Grave: Marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del lóbulo hepático derecho debido a la pobre penetración de los ultrasonidos. (117,147,151).



Figura 19. Imágenes de la clasificación de la esteatosis hepática por ecografía.(152)

También puede diagnosticarse por TAC, pero su coste y la exposición a la radiación hacen que no sea una técnica que se pueda utilizar habitualmente. La RMN con espectroscopia, puede diagnosticar valores de contenido hepático de grasa > 5%, pero su empleo está limitado por su coste. El diagnóstico también se puede establecer mediante la elastografía de transición, que se explicará a continuación, que permite medir el CAP (controlled attenuation parameter), parámetro que permite estimar con un valor numérico la esteatosis de forma rápida y sencilla, sin embargo, actualmente solo está disponible en los aparatos de última generación. Ninguna de estas pruebas de imagen permite diferenciar entre esteatosis simple y esteatohepatitis, así como el grado de fibrosis. (117,147).

Para evaluar la esteatosis hepática también tenemos los scores analíticos de esteatosis, entre ellos nos encontramos con el *Fatty liver index* (FLI) y el *Hepatic steatosis index* (HSI). El FLI se calcula mediante una fórmula que incluye el IMC, la circunferencia de cintura, los triglicéridos y GGT; un valor <30 descarta esteatosis con una sensibilidad de 87% y un valor predictivo negativo de 0,2 mientras que un score >60 se considera indicativo de presencia de esteatosis con una especificidad de 86% y un valor predictivo positivo de 4,329. Este score ha sido validado con ecografía hepática y RMN con espectroscopia, actualmente se recomienda su uso cuando la ecografía no esté disponible. El HSI se basa en la ratio GOT/GPT, el IMC y la presencia de diabetes. Un valor <30 tiene una sensibilidad de 93% para diagnóstico de

esteatosis y un valor > 36 descarta esteatosis con una especificidad de 92%, este score ha sido validado con ecografía. Otros scores menos utilizados son *NAFLD liver fat score*, *SteatoTest* y el *Lipid accumulation product*. (153–155)

Para evaluar de forma no invasiva la fibrosis del hígado, que se podría considerar como un equivalente a la esteatohepatitis, nos encontramos con los métodos elastográficos que permiten cuantificar la rigidez o dureza de los tejidos. Estas técnicas se utilizan con el fin de determinar las propiedades mecánicas de un tejido, mediante la aplicación de fuerzas que deforman el tejido y producen cambios medibles. La elastografía puede ser semicuantitativa mediante la aplicación de fuerza por compresión estática manual o por el propio movimiento de los órganos; o puede ser cuantitativa, por compresión dinámica inducida por vibraciones, por impulsos mecánicos o generados por ultrasonido; éstas últimas son las más utilizadas en la actualidad y las más adecuadas para valorar el hígado. Estas técnicas están validadas mediante biopsia hepática. Otro tipo de elastografía es por RMN, sin embargo, esta técnica no está ampliamente disponible por su elevado coste y baja accesibilidad. (156,157)

Entre las técnicas elastográficas más empleadas en la práctica clínica para el estudio de fibrosis hepática, encontramos: elastografía *strain*, *acoustic radiation force impulse (ARFI) strain Imaging*, elastografía de transición, elastografía de punto de corte ARFI (*point-shear wave elastography*, pSWE) y elastografía de ondas de corte ARFI (*shear wave elastography (SWE)*, 2D-SWE o 3D-SWE), que se diferencian en la fuerza de excitación utilizada para generar las ondas. (Figura 20). (158)

En la elastografía *strain* el operador ejerce una compresión manual sobre el tejido con el transductor de ultrasonido, esto evalúa bastante bien los órganos superficiales, como la mama y el tiroides; pero no es un método adecuado para evaluar la elasticidad en órganos más profundos, como el hígado. (158)

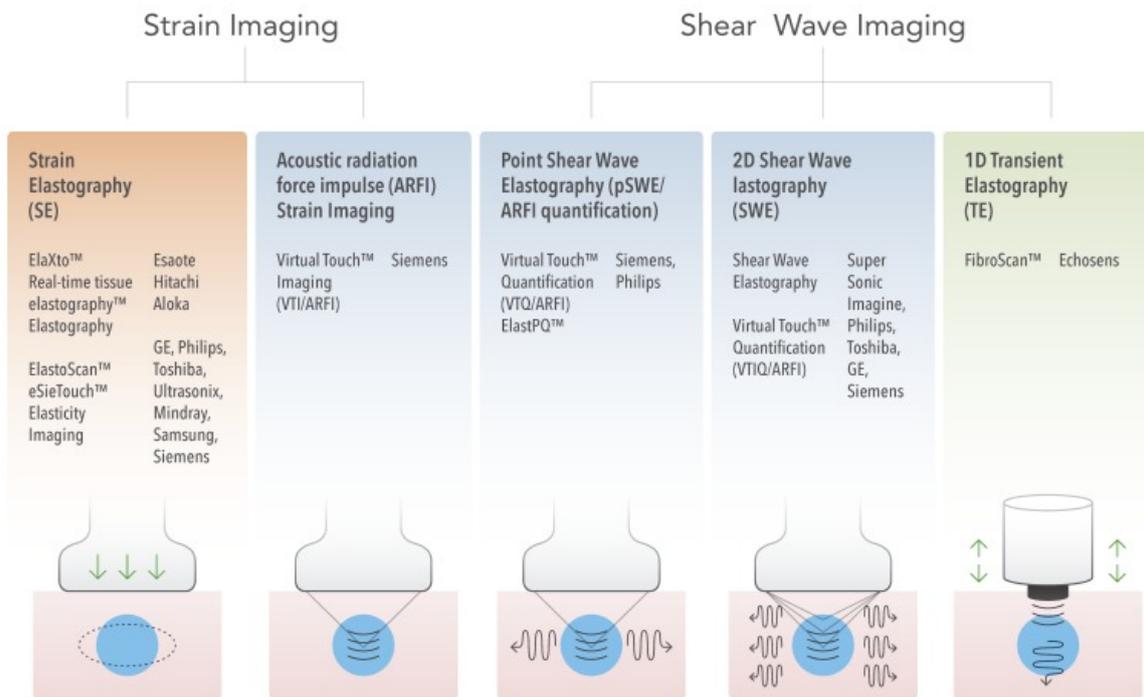


Figura 20. Técnicas elastográficas

La elastografía de transición, más ampliamente conocida como Fibroscan®, consta de un transductor de ultrasonido unidimensional no incorporado a un equipo de ecografía, capaz de generar una vibración, cuya velocidad de propagación se mide para determinar la elasticidad del tejido. En esta modalidad no se cuenta con una imagen asociada, lo cual supone una desventaja respecto a otras técnicas, estando limitada su realización en pacientes obesos o en presencia de ascitis y a pesar de que recientemente se ha desarrollado la sonda XL para los pacientes con obesidad, esta dificultad en muchas ocasiones no se logra salvar. Según los resultados de varios estudios, los puntos de corte con sonda M aceptados para pacientes con EHMt son 7,0 kPa para fibrosis significativa ($\geq F2$), 8,7 kPa para fibrosis avanzada ($\geq F3$) y 10,3 kPa para cirrosis (F4). Los modelos más nuevos de FibroScan® también incluyen la medición de CAP. (Figura 21). (156,157).

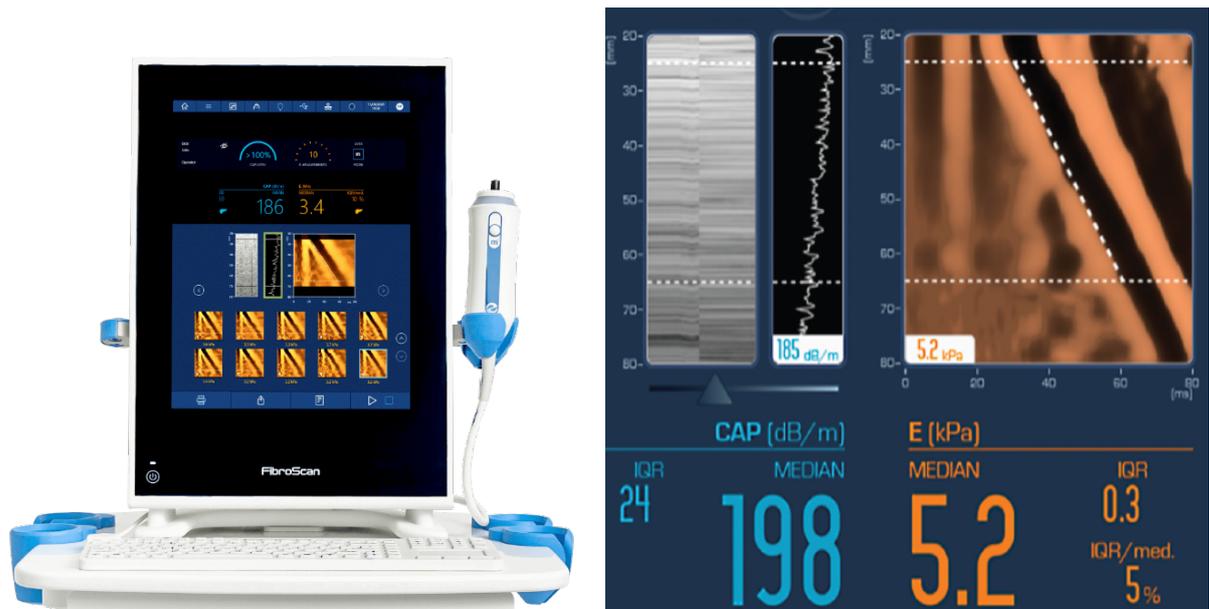


Figura 21. Fibroscan®(157,159)

La elastografía ARFI pSWE, es una técnica que sirve para estimar la rigidez del parénquima hepático mediante la velocidad de la onda de cizallamiento inducida tras la aplicación de un impulso acústico. A diferencia de elastografía *strain*, que miden el desplazamiento del tejido físico paralelo a la tensión normal aplicada, pSWE emplea una tensión dinámica para generar ondas transversales en las dimensiones paralelas o perpendiculares. Este método se implementa en un equipo ecográfico y permite posicionar la zona de interés bajo control visual. Su resultado se expresa tanto en velocidad (m/s) como en kilopascales (kPa). Tiene la ventaja que es rápida de realizar, tiene poca variabilidad interobservador, ya que no está influida por la fuerza de presión del transductor y a diferencia de la elastografía de transición, que ejerce la vibración sobre la superficie corporal y no esta guiada mediante ecografía, la pSWE se generan las ondas *shear* directamente en el propio tejido hepático lo que hace que el resultado de la pSWE no se vea afectado por la ascitis o la obesidad. Los equipos en los que está disponible la elastografía pSWE son *Virtual Touch™ Quantification* (VTQ/ARFI) de Siemens® (Figura 22) y *Elast-PQ™* de Philips® introducido en 2013. (156,157,160–162)

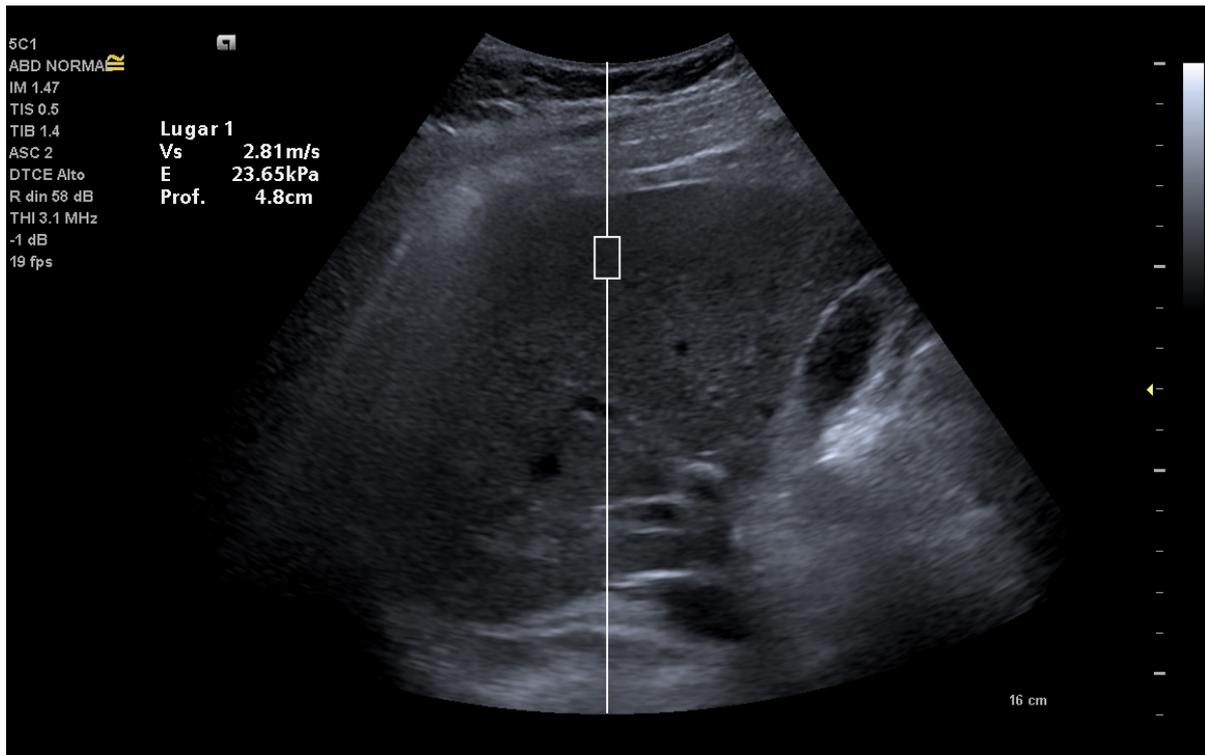


Figura 22. Elastografía Siemens VTQ/ARFI.

En cuanto a los puntos de corte de la elastografía depende de la marca de fabricante, y en el caso de Siemens® para EHMt mediante la elastografía ARFI, los puntos de corte de la escala de fibrosis validados por biopsia son:

- F0-1: <5.7 kPa o < 1,34 m/s
- F≥2: >5,7 o >1,34
- F≥3: >7.3 kPa o >1.55 m/s
- F=4 >10 kPa o >1.8 m/s.

La elastografía ARFI/VTQ diagnostica fibrosis significativa (F=2) con una sensibilidad del 80% una especificidad del 85%, un valor predictivo positivo del 91% y un valor predictivo negativo del 66% (158,160).

Entre los scores diagnósticos de fibrosis, tenemos el test de fibrosis (FIB-4), el *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) y el Hepamet Fibrosis Score, todos ellos están validados con biopsia. El FIB-4 incluye edad, GOT, plaquetas, un valor $< 1,30$ excluye fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 74% y una especificidad del 71%, un valor predictivo negativo valor del 90 % al 95 %, valores entre 1,30 y 2,67 se encuentran en una zona indeterminada y valores $> 2,67$ indica fibrosis avanzada con un valor predictivo positivo del 80 %. El NFS incluye edad, IMC, diabetes, cociente AST/ALT, plaquetas y albúmina; un resultado $< -1,455$: excluye fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 60% y un valor predictivo negativo del 93%, valores entre -1,455 y 0,676 son indeterminados y un valor $> 0,676$ identifica fibrosis avanzada con una sensibilidad del 67%, una especificidad del 97% y un valor predictivo positivo del 90%. El Hepamet se calcula con el sexo, la edad, la presencia de diabetes, AST, plaquetas y albúmina; un valor $< 0,12$ confiere un riesgo bajo, valores entre 0,12-0,47 un riesgo intermedio y un resultado $>0,47$ un riesgo alto. Los puntos de corte de 0,12 y 0,47 clasificaron a los pacientes con y sin fibrosis avanzada con una especificidad del 97,2 %, una sensibilidad del 74 %, un valor predictivo negativo del 92 %, un valor predictivo positivo del 76,3 %. El Hepamet ha demostrado que identificar a los pacientes con fibrosis avanzada con mayor precisión que los sistemas FIB-4 y NFS. Otros scores de fibrosis menos utilizados en la práctica clínica habitual son el *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF score), *FibroTest*, *Fibrometer*. El *AST to platelet ratio index* (APRI) no se recomienda su uso para evaluar la fibrosis en pacientes con EHMt. (147,163,164)

2.3.6. Tratamiento

2.3.6.1. Tratamiento no farmacológico

Actualmente, el tratamiento primario para EHMt es la modificación del estilo de vida a través de la dieta y el ejercicio, siendo el objetivo principal la pérdida de peso. En los estudios se ha corroborado que una pérdida del más del 5% del peso mejora la esteatosis. Para mejorar la esteatohepatitis (mejora de NAS en > 2 puntos) se necesita una pérdida de al menos un 7%. Con relación a la fibrosis, la pérdida de

>10% del peso corporal logra la mejoría o incluso la resolución de la fibrosis. (117,165,166)

Aunque la composición de la dieta puede tener un efecto sobre el depósito de grasa hepática, no existe una composición específica de macronutrientes que haya demostrado un beneficio claro, aunque si se sabe que la dieta de patrón mediterráneo consigue mayor reducción en esteatosis que una dieta isocalórica baja en grasas. Por tanto, una dieta de patrón mediterráneo con restricción calórica es la recomendación más adecuada para estos pacientes ya que, aunque cualquier tipo de dieta que logre reducción del peso corporal tendrá podría tener efectos beneficiosos. (165,166). Por otra parte, se sabe que el consumo de fructosa debe limitarse porque se ha asociado con el desarrollo de esteatohepatitis y con la progresión de la fibrosis y que los pacientes con esteatohepatitis deben abstenerse en el consumo de alcohol, que se asocia con daño hepático y menor probabilidad de resolución de la esteatohepatitis.(165,166)

El ejercicio físico tanto aeróbico como anaeróbico ha demostrado disminuir el contenido de grasa hepática independientemente de la pérdida de peso, además reduce la RI y puede modificar la síntesis de novo de los ácidos grasos libres, todo lo cual tiene un efecto beneficioso sobre la esteatohepatitis. (165,166)

En algunos pacientes la pérdida de peso necesaria para la mejoría histológica de la esteatohepatitis es difícil de lograr y más difícil de mantener. La cirugía bariátrica es el tratamiento más efectivo en pérdida de peso y podría ser una opción terapéutica para pacientes con obesidad mórbida que no responden a las modificaciones del estilo de vida. Los estudios de biopsias antes y después de la cirugía bariátrica han mostrado mejoras sustanciales en la histología hepática y la puntuación de actividad de NAS. Existen estudios que demuestran que la cirugía bariátrica induce la desaparición de esteatohepatitis en casi el 85% de los pacientes después de 1 año de seguimiento. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar los efectos a largo plazo de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida con esteatohepatitis. (117,166,167)

2.3.6.2. Tratamiento farmacológico

A pesar de ser una enfermedad prevalente, actualmente no hay ningún fármaco aprobado para esta enfermedad. Sin embargo, hay estudios de diversos fármacos que han demostrado mejorar esta enfermedad como la pioglitazona o la vitamina E y algunos aGLP-1 (liraglutida y semaglutida), entre otros.

El estudio PIVENS, incluyó a 247 adultos con esteatohepatitis sin diabetes que fueron asignados al azar a pioglitazona 30 mg al día, vitamina E 800 UI al día o placebo. Los pacientes tratados con vitamina E mejoraron la actividad de la esteatohepatitis, la pioglitazona no mostró mejoría en la esteatohepatitis, pero si en la esteatosis y en la inflamación lobulillar, ninguno de ellos demostró mejoría en la fibrosis. Por todo ello la vitamina E es una opción de tratamiento para pacientes con esteatohepatitis sin DM 2. Sin embargo, su uso no está aconsejado en pacientes con DM por aumento de la RI, por aumento de la incidencia de cáncer de próstata, de ictus hemorrágico y de mortalidad en general. (168)

Con pioglitazona hay numerosos estudios que, además de demostrar la mejoría de la esteatohepatitis, ha demostrado mejoría de la fibrosis. Otros estudios a pesar de no demostrar mejoría en la fibrosis y sí que disminuye el riesgo de progresión de la fibrosis. Sin embargo, el uso de pioglitazona está limitado por el aumento de peso, el aumento del riesgo de osteoporosis y de insuficiencia cardiaca y el posible aumento de la incidencia de cáncer de vejiga. (169–171)

En cuanto a los aGLP-1, hay estudios con liraglutida que mejoran la esteatosis y la esteatohepatitis sin mejoría en la fibrosis, sin embargo, estos resultados pueden estar confundidos por la pérdida de peso que induce este fármaco. Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico con semaglutida subcutánea, que demuestra mejoría a nivel de la esteatosis, pero no se demuestra mejoría de la fibrosis. (81,82,172).

Con relación al uso de metformina no existe evidencia suficiente para su uso en la esteatohepatitis, ya que, a pesar de disminuir la RI, no se ha demostrado una mejoría en la función hepática o a nivel histológico, en la esteatosis, en la balonización, en la inflamación ni en la fibrosis. Sin embargo, los pacientes con EHMet

y DM 2, dado que tienen indicación del tratamiento con metformina por la DM 2, deben de recibirla.(173)

2.3.6.3. EMMet e iSGLT2

Los iSGLT2 son antidiabéticos orales que además de mejoría de control glucémico, han demostrado múltiples beneficios a nivel cardiovascular y renal. Hay estudios donde se indica que los iSGLT2 tienen efectos positivos en EMMet, pero deben de ser confirmados en futuros estudios. (174,175)

En un estudio con dapagliflozina en pacientes con DM 2 y EMMet, produce mejoría de la esteatosis hepática medido por el parámetro CAP. En el subgrupo de pacientes con fibrosis significativa se produce una disminución significativa de la fibrosis hepática medido por elastografía de transición. (176)

Con empagliflozina existen estudios realizados en ratones con EMMet que demuestran una mejora de la fibrosis, independiente de la pérdida de peso, por actuar a nivel hepático inhibiendo la producción de ácidos grasos y por diversos mecanismos antiinflamatorios. Además, con empagliflozina hay trabajos en pacientes con DM 2 y EMMet que demuestran mejora en los niveles de transaminasas y otros en los que hay mejoría de la fibrosis medida tanto por biopsia como por RMN. También hay un estudio con empagliflozina en pacientes no DM que mejora la fibrosis hepática medido por elastografía de transición. Sin embargo, no hay estudios con empagliflozina y elastografía ARFI/VTQ en pacientes con DM 2 y EMMet. (177–185).

Aunque estos trabajos parecen indicar un efecto beneficioso de los iSGLT2 sobre la EMMet, se necesitan nuevos estudios que evalúen si el tratamiento con los mismos mejora la fibrosis hepática en pacientes con DM 2 y EMMet, ya que lo que marca el pronóstico de esta enfermedad es la presencia de fibrosis.

2.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y APLICABILIDAD A LA PRÁCTICA CLÍNICA

La EHMet es una causa de las principales causas hepatopatía crónica en los países occidentales. Actualmente el abordaje de los pacientes con DM 2 incluye identificar complicaciones y comorbilidades, además de la retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, cardiopatía isquémica, es fundamental identificar los pacientes con EHMet y sobre todo la presencia de esteatohepatitis. El Gold stand para evaluar la presencia de esteatohepatitis y fibrosis es la biopsia hepática, pero ésta es una técnica invasiva poco accesible, por lo que se han desarrollado varias técnicas no invasivas para evaluar el grado de fibrosis hepática que están validadas, una de ellas es la elastografía ARFI. En el futuro será de rutina la realización de elastografía hepática a los pacientes con DM 2 y EHMet para evaluar el grado de fibrosis, dado que cada vez hay mayor accesibilidad a esta técnica.

A pesar de ser una enfermedad prevalente, actualmente no hay ningún fármaco aprobado para esta enfermedad. Por tanto, si los resultados de este estudio evidencian una mejoría en el grado de fibrosis tras el tratamiento con empagliflozina, se debería confirmar estos datos con un ensayo clínico aleatorizado para así poder indicar este tratamiento en pacientes con presencia de EHMet, al igual que se prioriza este grupo de fármacos en pacientes con DM 2 y nefropatía diabética o en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca sean o no diabéticos.

3. HIPOTESIS

3. HIPOTESIS

A partir de los antecedentes anteriormente descritos, proponemos como hipótesis que la empagliflozina mejora la fibrosis hepática medido por elastografía ARFI en pacientes con DM2 y EHMet.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

Analizar si el grado de fibrosis hepática, medido por elastografía ARFI (en m/s y kPa), en pacientes con DM 2 y EHMet mejora tras el tratamiento con empagliflozina durante 6 meses.

4.2. Objetivos secundarios

- Analizar si hay mejoría en el estadio de fibrosis hepática medido por elastografía ARFI en pacientes con DM 2 y EHMet tras el tratamiento con empagliflozina
- Analizar si hay mejora de los scores diagnósticos de esteatosis (FLI y HSI), tras el tratamiento con empagliflozina.
- Analizar si hay mejoría de los scores diagnósticos de fibrosis (FIB-4, NFS y HEPAMET), tras el tratamiento con empagliflozina.
- Analizar la mejoría de los parámetros antropométricos, de parámetros de control glucémico y de los niveles de transaminasas (GOT y GPT), tras el tratamiento con empagliflozina.
- Analizar si existe relación entre el peso perdido y la mejora de la fibrosis hepática.
- Analizar si existe relación entre la mejora del control glucémico y la mejora de la fibrosis hepática.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño

Estudio observacional prospectivo en el que todos los pacientes reciben la intervención (estudio antes-después).

5.2. Lugar

El estudio se realizó en las consultas externas de Endocrinología y Nutrición del Hospital Morales Meseguer, Murcia, España.

5.3. Tiempo de ejecución

El reclutamiento de pacientes comenzó en enero de 2021 y finalizó en enero de 2023.

5.4. Sujetos, criterios de inclusión y exclusión, número y muestreo

5.4.1. Sujetos

Se seleccionaron pacientes con DM2 y con EHMet de las consultas externas de Endocrinología del Hospital Morales Meseguer, que por criterio médico iniciaban para el tratamiento de su DM 2 empagliflozina y que cumplían el resto de los criterios de inclusión.

5.4.2. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de DM 2.
- Mayores de 18 años.
- Sospecha clínica de EHMet

- Iniciar tratamiento con empagliflozina para el control de su diabetes.
- Elastografía hepática ARFI fibrosis significativa, con un valor > 5.6 kPa y/o $> 1,34$ m/s.

5.4.3. Criterios de exclusión

- Contraindicaciones y precauciones para empagliflozina: infecciones del tracto urinario de repetición, pie diabético, filtrado glomerular <30 mL/min y pacientes con alto riesgo de cetoacidosis diabética.
- Tratamiento actual con otro inhibidor del SGLT2.
- Tratamiento con otro fármaco que mejore EHM_{et}: pioglitazona o agonista de GLP-1.
- Consumo de alcohol >40 g/día.
- Presencia de otras hepatopatías (VHC, VHB, cirrosis...).
- Consumo de fármacos hepatotóxicos (esteroides, metotrexato, amiodarona, valproico, tamoxifeno).
- Embarazadas.
- Mayores de 85 años.

5.4.4. Estimación y cálculo del tamaño muestral.

Se estima un tamaño muestral de 31 pacientes. Para calcular el tamaño muestral se utilizó el programa Epidat 4.2. Se acepta un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral para detectar una diferencia igual o superior a 3.5 unidades en el parámetro kPa con una desviación estándar de 6.5. Se estima una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%.

Para realizar el cálculo nos hemos basado en el estudio de Shimizu M et al, utilizando el subgrupo de 14 pacientes con presencia de fibrosis medida por Fibroscan con un kPa ≥ 8 , donde el grado de fibrosis disminuye de forma significativa (176).

5.4.5. Muestreo

Se ha realizado un muestreo no probabilístico, seleccionando casos consecutivos de pacientes que acudan a las consultas externas de endocrinología y nutrición de Hospital Morales Meseguer y que cumplieran los criterios de inclusión.

5.5. Variables a estudio

5.5.1. Variable principal

Medición de la rigidez hepática por elastografía en kPa y en m/s al inicio y a los 6 meses.

5.5.2. Otras variables

- Iniciales:
 - o Variables clínicas y antropométricas:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Años evolución de la diabetes mellitus.
 - Hipertensión arterial previa.
 - Dislipemia previa.
 - Complicaciones asociadas a la DM2.
 - Macrovasculares: Cardiopatía isquémica, Ictus isquémico, y Arteriopatía periférica/Pie diabético.
 - Microvasculares: Nefropatía diabética, retinopatía diabética, Neuropatía diabética. S
 - Peso (kg).
 - Talla (cm)
 - Índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2).
 - Perímetro abdominal (cm).
 - Impedanciometría: masa grasa, masa magra y agua corporal total (kg).
 - Toma de tensión arterial sistólica y diastólica (TAS y TAD): medida en mmHg.

- Otros fármacos para la diabetes (metformina, iDPP4, sulfonilureas, repaglinida, insulina).
- Scores diagnósticos:
 - Escalas esteatosis:
 - Fatty liver index (FLI), calculado por la fórmula: $(e^{0,953 \cdot \log e(\text{triglicéridos})} + 0,139 \cdot \text{IMC} + 0,718 \cdot \log e(\text{ggt}) + 0,053 \cdot (\text{circunferencia de la cintura} - 15,745)) / (1 + e^{0,953 \cdot \log e(\text{triglicéridos})} + 0,139 \cdot \text{IMC} + 0,718 \cdot \log e(\text{ggt}) + 0,053 \cdot (\text{circunferencia de cintura} - 15,745)}) \times 100$.
 - Hepatic steatosis index (HSI), calculado mediante la fórmula: $8 \times \text{ALT/AST} + \text{IMC} (+ 2 \text{ si diabetes 2 sí, } + 2 \text{ si mujer})$.
 - Escalas de fibrosis:
 - NAFLD Fibrosis Score (NFS), calculado por la fórmula: $-1,675 + 0,037 \times \text{edad (años)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m)} + 1,13 \times \text{IFG/diabetes (sí = 1, no = 0)} + 0,99 \times \text{cociente AST/ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas (}\times 10^9/\text{l)} - 0,66 \text{ albúmina (g/dl)}$
 - FIB-4, calculado por la fórmula: $[\text{edad (años)} \times \text{AST (U/l)} / (\text{plaquetas (}\times 10^9/\text{l)} \times (\text{ALT (U/l)})^{1/2})]$.
 - HEPAMET fibrosis score, calculado mediante una aplicación en línea gratuita (<https://www.hepamet-fibrosis-score.eu/>)
- Variables analíticas:
 - Glucosa basal (mg/dl)
 - Creatinina (mg/dl)
 - Filtrado glomerular: CKP-EPI (ml/min/1,73m²)
 - Albumina (g/dl).
 - Ferritina (ng/ml)
 - Ácido úrico (ng/ml)
 - Colesterol total (mg/dl).
 - Triglicéridos (mg/dl).
 - LDL-colesterol (mg/dl).
 - HDL-colesterol (mg/dl).

- GOT (U/L).
 - GPT (U/L).
 - GGT (U/L)
 - HbA1c (%).
 - Hemoglobina (g/dl).
 - Hematocrito (%).
 - Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
 - Insulina (uUI/ml)
 - HOMA-IR: calculado mediante la fórmula: glucosa sérica en ayunas \times insulina en ayuno / 405.
- A los 6 meses:
- Variables clínicas y antropométricas:
 - Peso (kg).
 - Talla (cm)
 - Índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2).
 - Perímetro abdominal (cm).
 - Impedanciometría: masa grasa, masa magra y agua corporal total (kg).
 - Toma de tensión arterial sistólica y diastólica (TAS y TAD): medida en mmHg.
 - Scores diagnósticos:
 - Escalas esteatosis y escalas de fibrosis (FLI, HSI, NFS, FIB-4 y HEPAMET).
 - Variables analíticas:
 - Glucosa basal (mg/dl)
 - Creatinina (mg/dl)
 - Filtrado glomerular: CKP-EPI ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$)
 - Albumina (g/dl).
 - Ferritina (ng/ml)
 - Ácido úrico (ng/ml)
 - Colesterol total (mg/dl).

- Triglicéridos (mg/dl).
- LDL-colesterol (mg/dl).
- HDL-colesterol (mg/dl).
- GOT (U/L).
- GPT (U/L).
- GGT (U/L).
- HbA1c (%).
- Hemoglobina (g/dl).
- Hematocrito (%).
- Plaquetas ($\times 10^3$ /uL)
- Insulina (uUI/ml).
- HOMA-IR.

5.6. Recogida de las variables.

La elastografía hepática se ha realizado con el ecógrafo que se encuentra en el servicio de endocrinología del Hospital Morales Meseguer, por la doctoranda, tras haber realizado una curva de aprendizaje con un experto en realización de elastografías. El ecógrafo es de la marca Siemens®, modelo Accusson Juniper, y el valor de la rigidez hepática se obtiene a través de la técnica ARFI mediante la tecnología VTQ.

Para la realización de la técnica de la elastografía, el paciente debe de estar en ayunas de 4 a 6 horas, ya que puede haber un falso aumento de los valores de elastografía en los pacientes que no están en ayunas. El paciente se coloca en decúbito supino o leve decúbito lateral izquierdo a unos 30°, el brazo derecho se eleva por encima de la cabeza para mejorar el acceso intercostal. El transductor se coloca a nivel intercostal para evitar artefactos de reverberación y el aumento de la rigidez subcapsular y se ajustan los parámetros en modo B. Para realizar las mediciones a región de interés (RDI) generalmente se coloca en el lóbulo derecho del hígado (segmentos VII o VIII) a unos 2 cm por debajo de la Cápsula de Glisson, perpendicular a la cápsula. Se identifica una porción de parénquima hepático libre de vasos

sanguíneos y/o conductos biliares y sombras de las costillas y se realiza la medición con respiración suspendida en espiración. Se deben realizarse al menos 10 mediciones en la RDI y reportar la mediana, tanto en kilopascales (kPa) como en metros por segundo (m/s). Al menos el 60% de estas mediciones tienen que ser de buena calidad y una relación entre el rango intercuartílico (IQR) y la mediana menor de 0,30. (157).

Para la recogida de las variables clínicas y antropométricas se ha realizado mediante entrevista abierta reflejando los datos obtenidos en la historia clínica electrónica del programa informático Selene. El análisis de la composición corporal se ha medido con el impedanciómetro de la marca TANITA®. La tensión arterial se realizó con un tensiómetro electrónico de la marca Omrom®. Para la recogida de las variables analíticas se ha utilizado el programa Modulab, integrado en Selene. Los scores de esteatosis y fibrosis se han calculado mediante las fórmulas descritas.

5.7. Análisis estadístico

Tras la recogida de datos se ha construido una base de datos específica para este estudio. El análisis estadístico se ha realizado con el programa S.P.S.S en español.

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo previo al inicio del tratamiento y a los 6 meses del inicio del tratamiento con empagliflozina de las variables clínicas y antropométricas, de los scores diagnósticos y de las variables analíticas. Las variables cuantitativas se describen con medidas de tendencia central y dispersión (media \pm desviación estándar, si tienen una distribución normal o mediana y rango intercuartílico si no tienen una distribución normal) y las variables cualitativas con frecuencias absolutas (N) y relativas (%).

Para evaluar el efecto del tratamiento con empagliflozina se comparó la rigidez hepática al inicio y a los 6 meses y también los parámetros antropométricos, clínicos y analíticos al inicio y a los 6 meses, mediante el test T-Student para muestras

emparejadas o el test de Wilcoxon. Así mismo se han calculado los intervalos de confianza (IC) al 95% para las variables de resultados.

Para analizar si hay mejora en los estadios de fibrosis a los 6 meses y en la clasificación de los scores de esteatosis y fibrosis, se ha utilizado el test de homogeneidad marginal.

Para el análisis de la relación entre el peso perdido y la mejora de la fibrosis hepática, se han dividido a los pacientes en subgrupos: los que han perdido más de un 7% del peso inicial y los que no, y los que han perdido más de un 10% del peso inicial y los que no. Así mismo, para analizar la relación entre la mejora del control glucémico y la mejora de la fibrosis hepática se han realizado dos subgrupos: pacientes en los que la HbA1c mejora un 1% y pacientes en los que no. Se han comparado cada uno de los subgrupos con la variación de los valores de rigidez hepática con el test T-Student para muestras independientes. También se han comparado los niveles de fibrosis hepática en cada uno de los subgrupos al inicio y a los 6 meses con el test T-Student para muestras emparejadas o el test de Wilcoxon.

Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$ en todos los test estadísticos realizados.

5.8. Dificultades y limitaciones

Este estudio se trata de un estudio observacional, no de un ensayo clínico aleatorizado por lo que, a la hora de interpretar los datos, habrá que hacerlo con cautela y deberán de servir para la realización en el futuro de ensayos clínicos aleatorizados para continuar con la investigación de estos fármacos en este campo.

Debido a que en la práctica clínica habitual es complicado realizar biopsia hepática a todos los pacientes, dado que es una técnica invasiva el grado de rigidez hepática se obtendrá en base a un método indirecto, pero se trata de un método no invasivo, relativamente accesible y un método previamente validado con biopsia.

5.9. Aspectos éticos

A todos los pacientes se les ha entregado una hoja de información y un consentimiento informado por escrito que deberán firmar (Anexo I). Todos los participantes han consentido su participación antes de comenzar el estudio, habiendo sido informados de la naturaleza anónima del mismo, de su voluntariedad y de la posibilidad de retirarse en cualquier momento sin ninguna consecuencia negativa en su atención sanitaria.

La base de datos del estudio contendrá los datos disociados, asignando un número a cada paciente, de forma que ningún paciente podrá ser identificado mediante el acceso a dicho documento y que dicho número no se puede relacionar con la historia clínica, ni con otro dato de carácter personal.

La investigación se ha regido por la normativa vigente que garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal aportados por los pacientes y su tratamiento, de acuerdo con la legislación sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal por la Resolución del 13 de marzo del 2018). También han seguido los principios de la Declaración de Helsinki de principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación con medicamentos del Hospital General Universitario Morales Meseguer (Anexo II)

5.10. Plan de trabajo

5.10.1. Fase inicial

Se realizó el diseño del estudio planteando la hipótesis, el objetivo principal y los secundarios, el tipo de paciente que se iba a incluir y los recursos necesarios para llevarlo a cabo. La investigadora principal realizó una curva de aprendizaje de las elastografías hepáticas. Así mismo se elaboró la hoja de información para los pacientes, el consentimiento informado y la hoja de recogida de los datos.

5.10.2. Fase de reclutamiento y seguimiento de pacientes:

Primera visita

De entre los pacientes con DM 2 atendidos en las consultas externas de Endocrinología del hospital General Universitario Morales Meseguer, fueron identificados tanto por la investigadora principal como por el resto de los facultativos del servicio, aquellos que iban a comenzar tratamiento con empagliflozina.

Si el paciente era candidato para ser incluido en el estudio, en esta visita se les explicó en qué consistía el estudio tanto de forma verbal como entregándole la hoja de información por escrito. Si aceptaban participar, se le citaba otro día para la realización de la ecografía-elastografía hepática y si presenta fibrosis significativa el paciente era incluido en el estudio, tras firmar el consentimiento informado. En esa misma visita se completó la información clínica necesaria en su historia clínica electrónica, se realizó la impedanciometría, se tomaron las medidas antropométricas y de TA y se realizó una analítica. Además de iniciar el tratamiento con empagliflozina, a todos los pacientes se les entregó las recomendaciones nutricionales para personas con enfermedad de hígado graso no alcohólico de la SEEN.

Segunda visita

A los 3 meses, coincidiendo con una de sus revisiones habituales, se verificó que el paciente continúa con el tratamiento y si no ha presentado ningún efecto secundario, en algunos pacientes se aumentó la dosis a 25 mg para optimizar el control de la diabetes.

Tercera visita

A los 6 meses, tuvo lugar una nueva visita para la realización de la ecografía-elastografía hepática, se tomaron las medidas antropométricas y de TA, se realizó la impedanciometría, y previamente el paciente se había realizado una analítica. En este momento el estudio finalizará para el paciente.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Selección de la población a estudio

Se evaluaron de forma prospectiva a 188 pacientes que para el control de su DM 2 iniciaban tratamiento con empagliflozina y que no presentaban otro criterio de exclusión del estudio, a falta de la realización de la elastografía. De ellos, 3 pacientes rechazaron participar en el estudio. A 185 se les realizó una elastografía ARFI/VQT para comprobar si cumplían el criterio principal de inclusión: un valor > 5.6 kPa y/o $> 1,34$ m/s, cumpliéndolo 31 pacientes. El reclutamiento concluyó al alcanzarse el número de 31 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión.

Durante el seguimiento del estudio, 1 paciente abandonó el tratamiento, por efectos secundarios, por lo que fue excluido de estudio. El número final de pacientes que completaron todo el estudio fue de 30 (Figura 23).

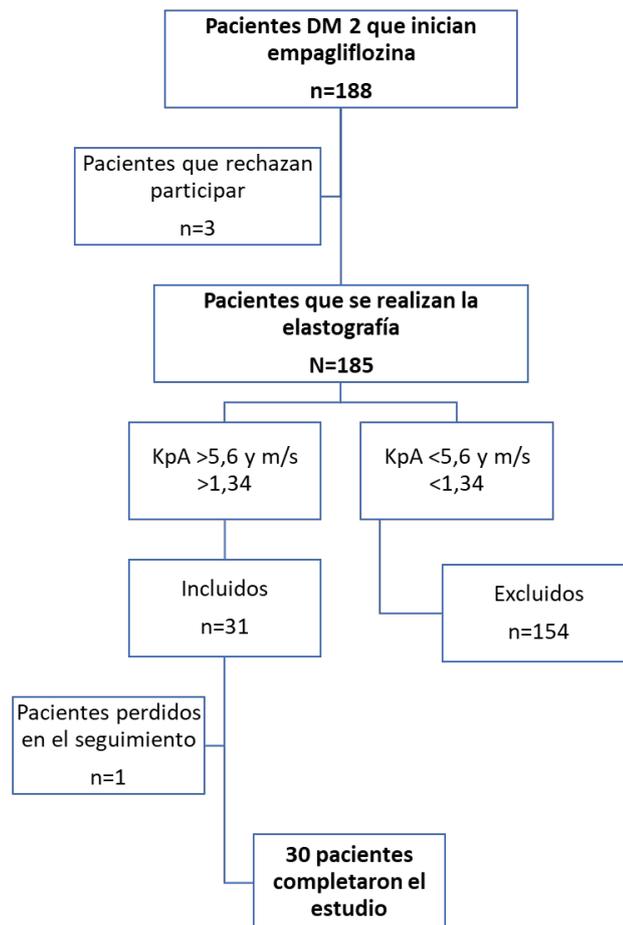


Figura 23. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio

6.2. Características basales de los pacientes

6.2.1. Datos sociodemográficos

6.2.1.1. Sexo y edad de la población

De los 30 pacientes incluidos en el estudio, 14 eran varones (46,7%) y 16 eran mujeres (53,3%). La edad media del total de la muestra fue de $60,77 \pm 10,10$ años (Figuras 24 y 25).

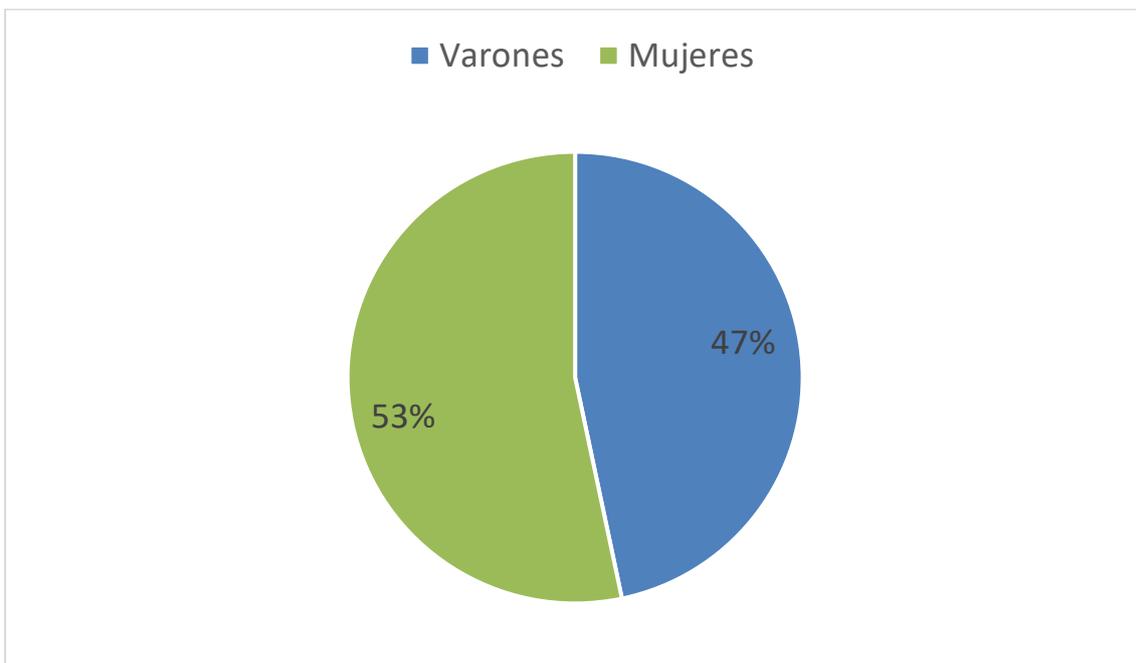


Figura 24. Distribución del sexo

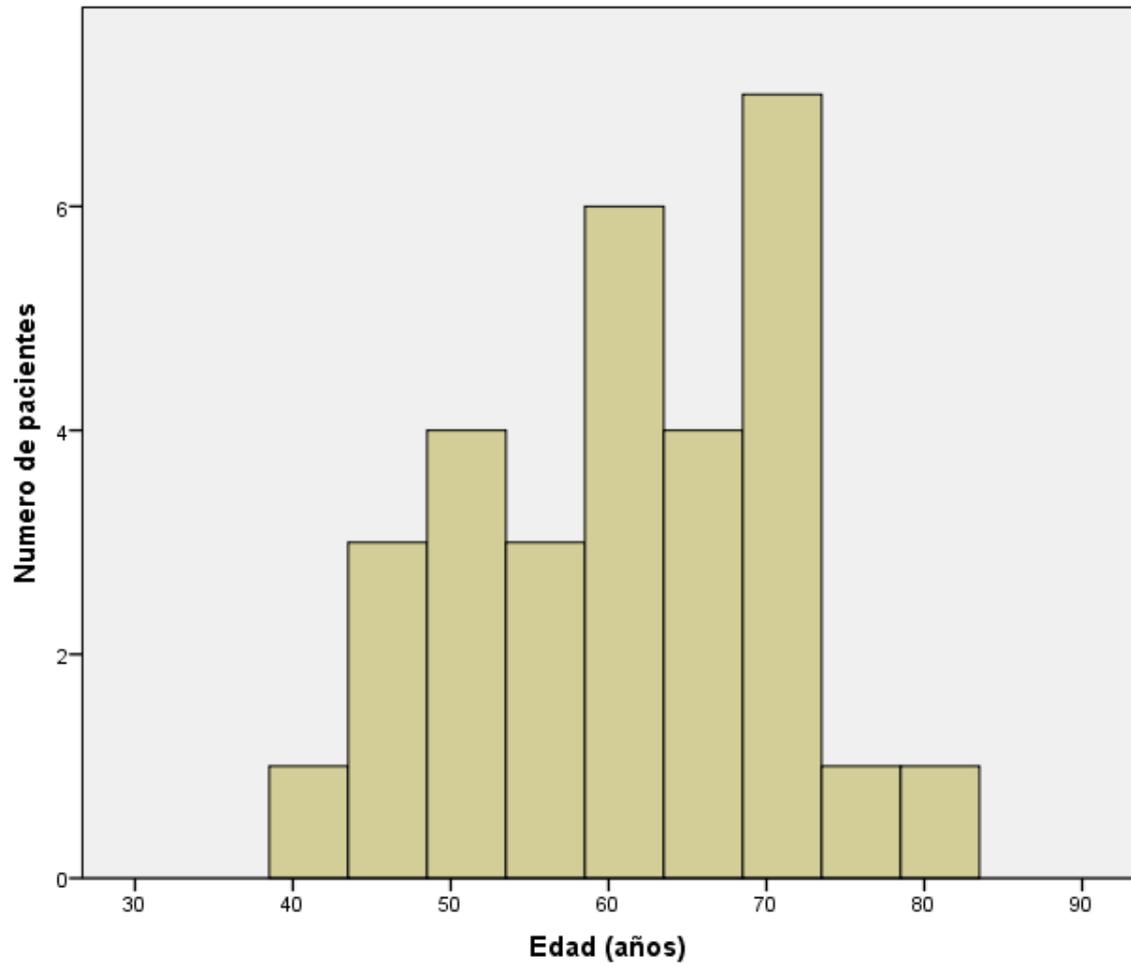


Figura 25. Distribución de la edad

6.2.1.2. Tiempo de evolución de la DM 2

El tiempo medio de evolución de la diabetes fue de $8,77 \pm 9,26$. (Figura 26)

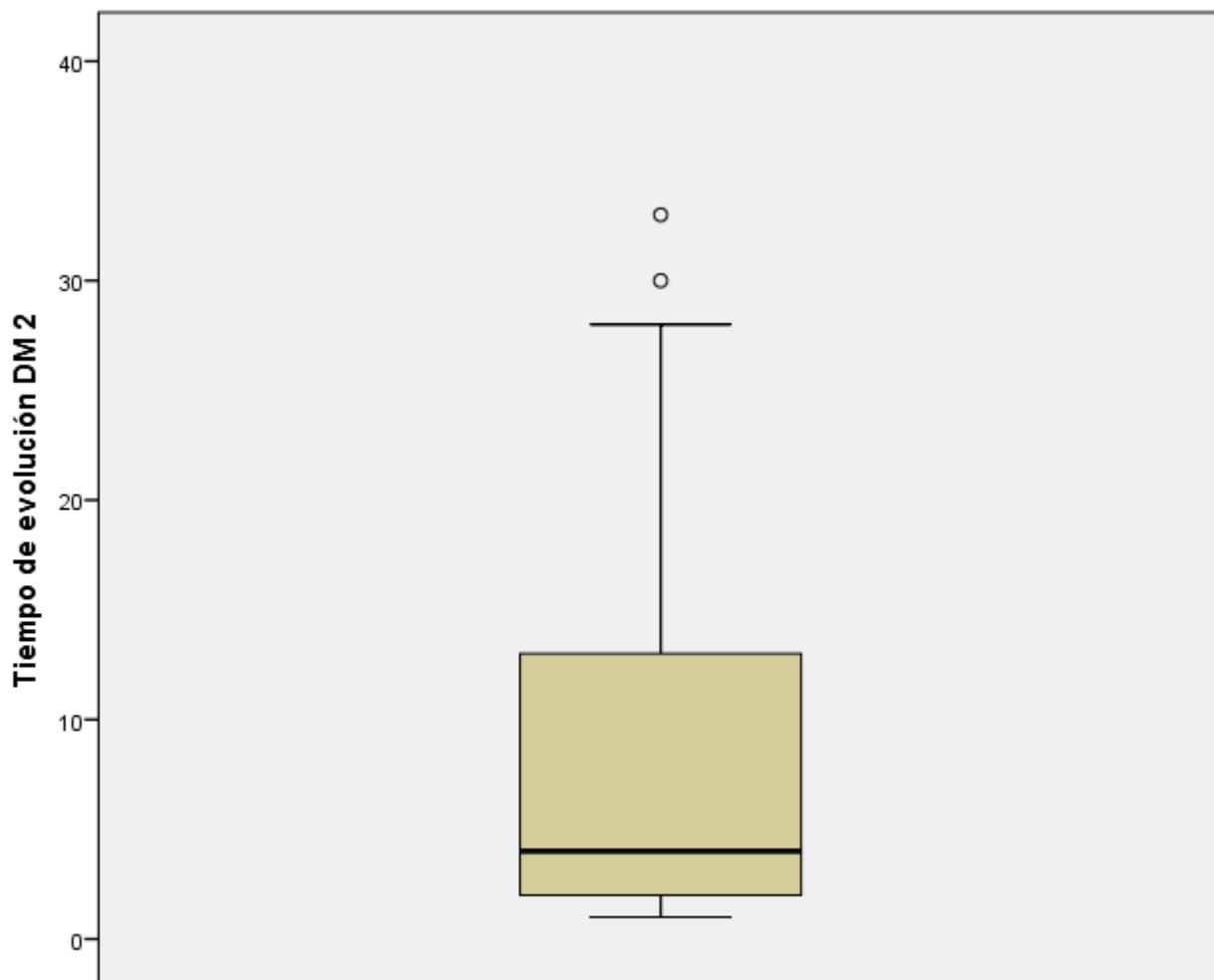


Figura 26. Diagrama de caja del tiempo medio de evolución de la DM 2

6.2.1.3. Presencia de HTA, dislipemia y complicaciones de la diabetes

De los 30 pacientes del estudio, 22 pacientes presentaban HTA, de los cuales 19 estaban en tratamiento con IECA o ARAII. 23 pacientes presentaban dislipemia, de los cuales 21 llevaban tratamiento con una estatina.

En cuanto a las complicaciones de la diabetes, 9 pacientes presentaban complicaciones macrovasculares y 4 pacientes complicaciones microvasculares (tabla 13).

n=30	N (%)
HTA	22 (73,3%)
Tratamiento con IECA/ARAII	19 (63,3%)
Dislipemia	23 (76,7%)
Tratamiento con estatina	21 (70%)
Complicaciones macrovasculares	9 (30%)
• Cardiopatía isquémica	5 (16,7%)
• Ictus isquémico	3 (10%)
• Enfermedad arterial periférica	1 (3,3%)
Complicaciones microvasculares	4 (13,3%)
• Retinopatía diabética	1 (3,3%)
• Nefropatía diabética	1 (3,3%)
• Neuropatía diabética	2 (6,7%)
Tabla 13. Características clínicas de los pacientes	

6.2.1.4. Tratamiento de la DM

En cuanto al tratamiento antidiabético, 12 pacientes estaban siendo tratados con 1 solo fármaco, 14 con 2, 3 con 3 o más fármacos y 1 paciente no llevaba ningún tratamiento para la DM 2. (Figura 27). El 96,7% tomaba metformina, el 6,7% repaglinida, el 3,3% sulfonilureas, el 36,7% iDPP4 y el 20% insulina (Tabla 14).

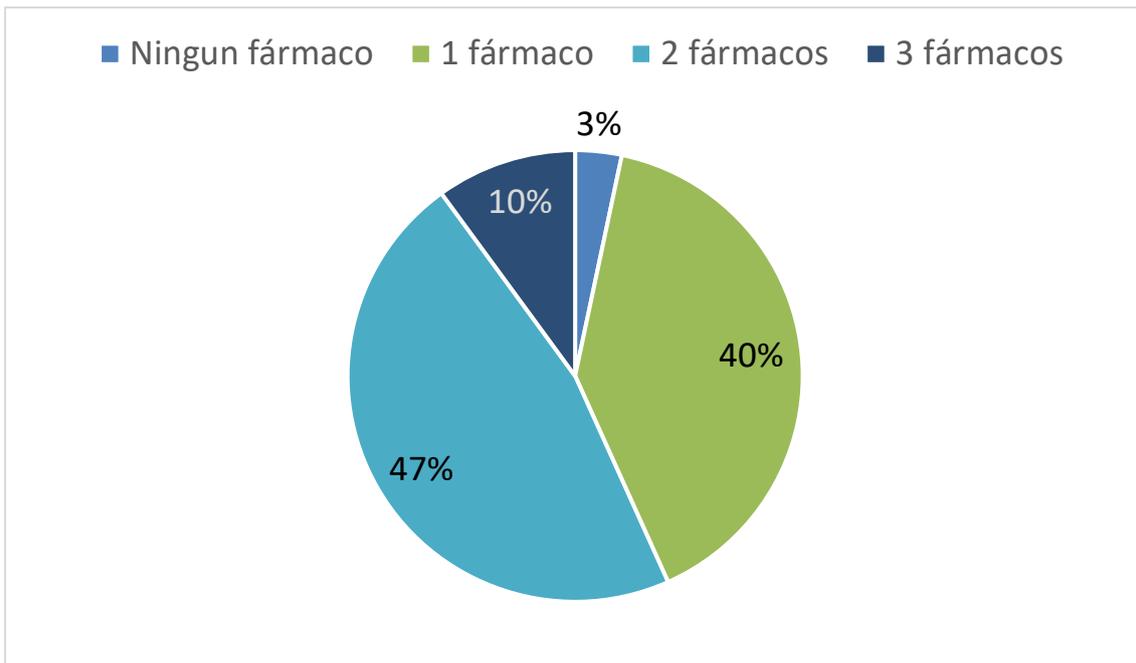


Figura 27. Numero de fármacos para la DM 2

n=30	n (%)
Metformina	29 (96,7%)
iDPP-IV	11 (36,7%)
Repaglinida	2 (6,7%)
Sulfonilureas	1 (3,3%)
Insulina	6 (20%)

Tabla 14. Tipos de fármacos para la DM 2

6.2.2. Características antropométricas

El peso medio de los pacientes al inicio del estudio fue de $95,82 \pm 20$ kg. El IMC fue de $36,38 \pm 6,1$ kg/m² y el perímetro abdominal medio de los pacientes fue de $120,80 \pm 15,46$ cm

En el análisis de la composición corporal mediante impedanciometría, al inicio, la masa grasa de los pacientes fue del $43,94 \pm 17,29$ kg, la masa libre de grasa fue $51,06 \pm 13,8$ kg y el agua corporal total fue $37,87 \pm 10,16$ kg.

6.2.3. Niveles de TA

Los niveles de TAS medios al inicio fueron de $144,30 \pm 21,03$ mmHg y los niveles de TAD fueron de $80,37 \pm 9,8$ mmHg.

6.2.4. Variables analíticas

6.2.4.1. Función renal

Los niveles medios de creatinina iniciales fueron de $0,78 \pm 0,22$ mg/dl y los valores de FG medios fueron de $90,04 \pm 16$ ml/min/1,73m².

6.2.4.2. Perfil lipídico

Los niveles de colesterol total medios fueron de $176,27 \pm 43,62$ mg/dl, los de LDL de $89,88 \pm 34,12$ mg/dl, los de HDL $50,37 \pm 17,66$ mg/dl y los niveles de triglicéridos $183,97 \pm 87,87$ mg/dl.

6.2.4.3. Función hepática

Los niveles de GOT medios al inicio fueron de $31,07 \pm 14,32$ U/L, los de GTP de $38,77 \pm 24,34$ U/L y los de GGT $71,67 \pm 84,01$ U/L.

6.2.4.4. Niveles de glucosa plasmática basal, HbA1c, insulina y RI

Los niveles de glucosa plasmática basal fueron de $150,9 \pm 64$ mg/dl y los niveles de HbA1c fueron de $7,32 \pm 1,28$ %.

En los 24 pacientes que no llevaban tratamiento previo con insulina se realizó la medición de los niveles de insulina basal que fueron de $20,83 \pm 1,28$ uUI/ml y se realizó el cálculo del valor de HOMA-IR obteniendo unos valores medios de $6,97 \pm 6,53$.

6.2.4.5. Valores del hemograma

Los niveles medios de hemoglobina fueron de $13,8 \pm 1,57$ g/dl, los niveles de hematocrito de $41,82 \pm 4,38$ % y los niveles de plaquetas de 247×10^3 /uL.

6.2.4.6. Otros valores analíticos

También se recogieron otros valores analíticos como los niveles de albúmina, de ferritina y de ácido úrico. Los valores medios albúmina fueron de $4,41 \pm 0,32$ g/dl, los de ferritina de $108,17 \pm 115,15$ ng/ml y los de ácido úrico $4,85 \pm 1,25$ mg/dl.

En la tabla 15 se muestra un resumen de las características antropométricas parámetros clínicos y analíticos basales de los pacientes.

n=30	Media± DE
Peso (kg)	95,82 ± 20
IMC (kg/m ²)	36,38 ± 6,1
Perímetro abdominal (cm)	120,80 ± 15,46 cm
Impedanciometría	
• Masa grasa (kg)	43,94 ± 17,29 kg
• Masa libre de grasa (kg)	51,06 ± 13,8 kg
• Agua corporal total (kg)	37,87 ± 10,16 kg
TAS mmHg	144,30 ± 21,03
TAD mmHg	80,37 ± 9,8
Glucosa basal (mg/dl)	150,9 ± 64,15
Creatinina (mg/dl)	0,78 ± 0,22
FG (CKD-EPI ml/min/1,73m ²)	90,04 ± 16
Ácido úrico (mg/dl)	4,85 ± 1,25
Albúmina (g/dl)	4,41 ± 0,32
Ferritina (ng/ml)	108,17 ± 115,15
Colesterol total (mg/dl)	176,27 ± 43,62
LDL (mg/dl)	89,88 ± 34,12
HDL (mg/dl)	50,37 ± 17,66
Triglicéridos (mg/dl)	183,97 ± 87,87
HbA1c (%)	7,32 ± 1,28
Insulina* (uU/ml)	21,18 ± 18,20
HOMA-IR*	6,97 ± 6,53
GOT (U/L)	31,07 ± 14,32
GPT (U/L)	38,77 ± 24,34
GGT (U/L)	71,67 ± 84,01
Hemoglobina (g/dl)	13,8 ± 1,57
Hematocrito (%)	41,82 ± 4,38
Plaquetas (x 10 ³ uL)	247 ± 74,93x 10 ³
*n=24	
Tabla 15. Características antropométricas, clínicas y analíticas iniciales	

6.2.5. Scores de esteatosis

El valor medio obtenido del score FLI fue de $93,15 \pm 7,9$ y el 100% de los pacientes presentaba esteatosis hepática por este score.

El valor medio del score HSI fue de $49,54 \pm 7,66$ y también clasificaba al 100% de los pacientes con esteatosis hepática. (Figuras 28 y 29)

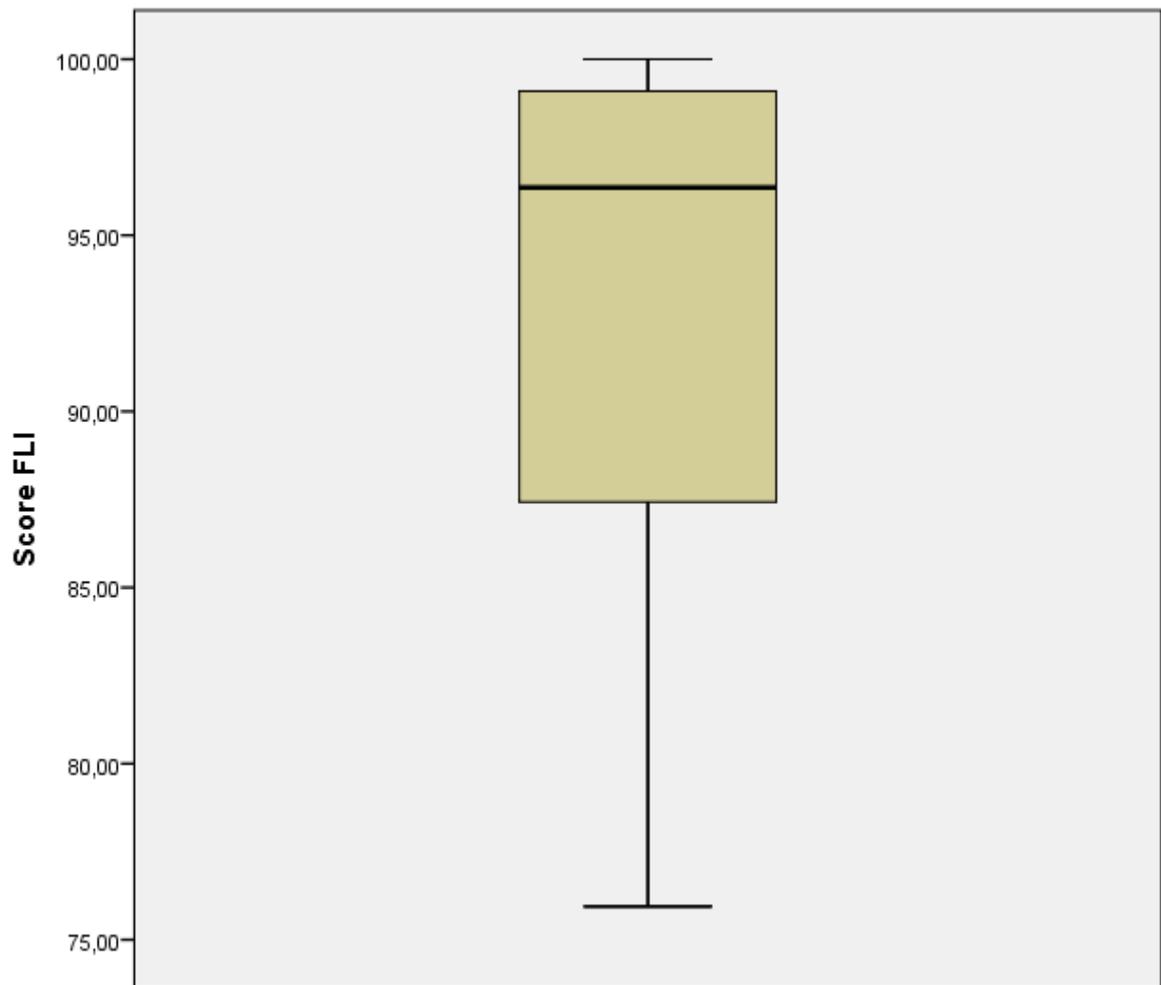


Figura 28. Diagrama de caja del score FLI

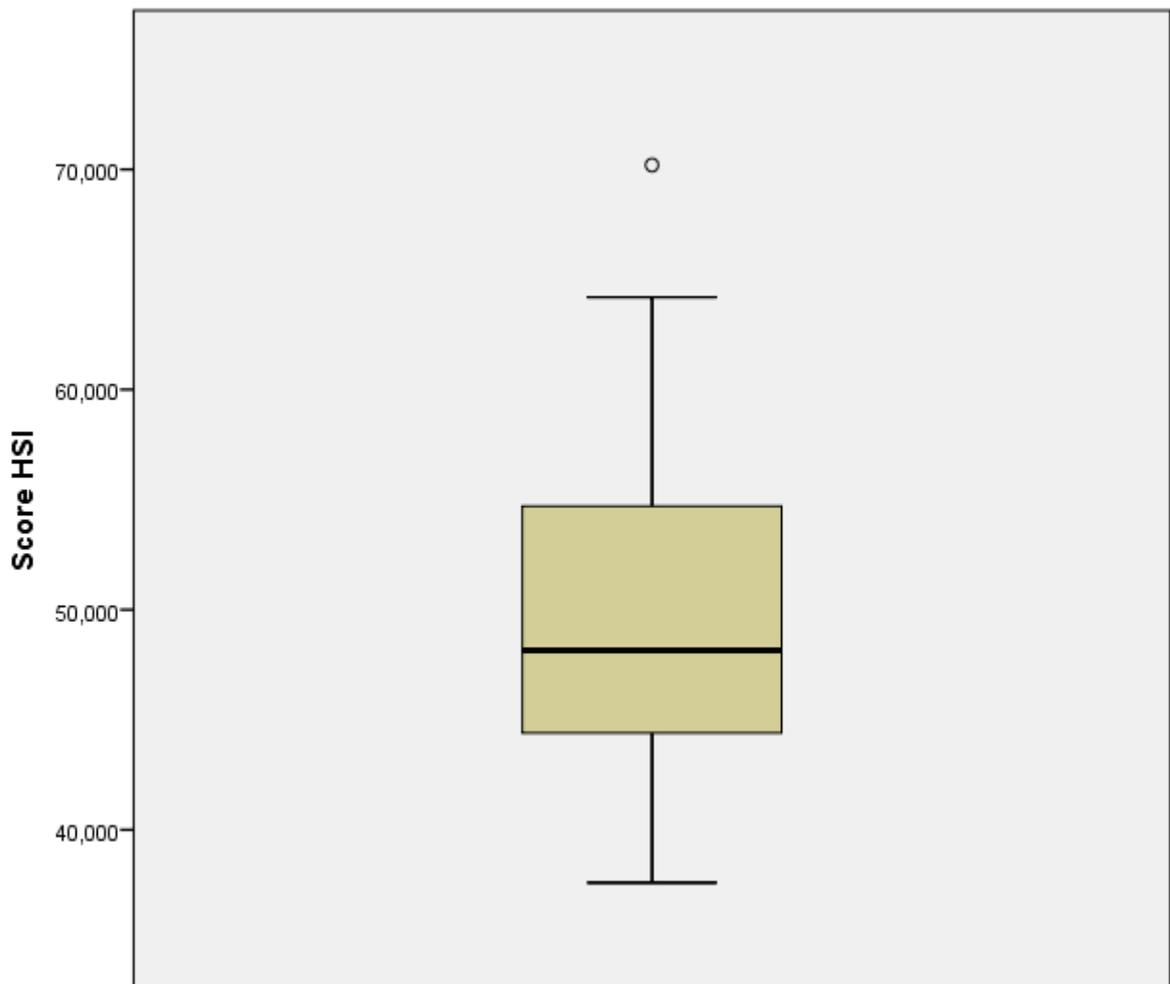


Figura 29. Diagrama de caja del score HSI.

6.2.6. Scores de fibrosis

El valor medio del score de fibrosis FIB4 fue de $1,4 \pm 0,69$. El 50% de los pacientes fue clasificado sin fibrosis, el 3,3% con fibrosis y 46,1% en rango indeterminado. (Figura 30).

El score NFS tuvo un valor medio de $-0,22 \pm 1,36$. El 16,7% de los pacientes fueron clasificados sin fibrosis, el 33,3% con fibrosis y el 50% en rango indeterminado. (Figura 31).

La media del score HEPAMET fue de $0,18 \pm 0,11$. De todos los pacientes el 40 % fue clasificado con bajo riesgo de fibrosis, el 53% con riesgo intermedio de fibrosis y el 6,7% con riesgo alto (Figura 32).

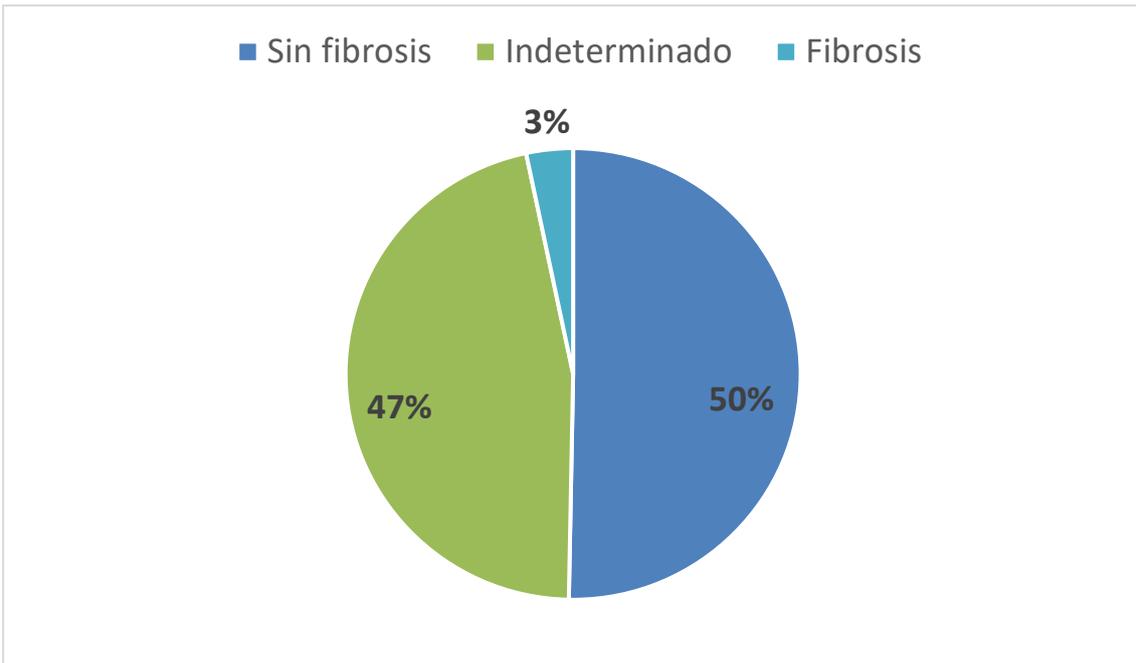


Figura 30. Score FIB4

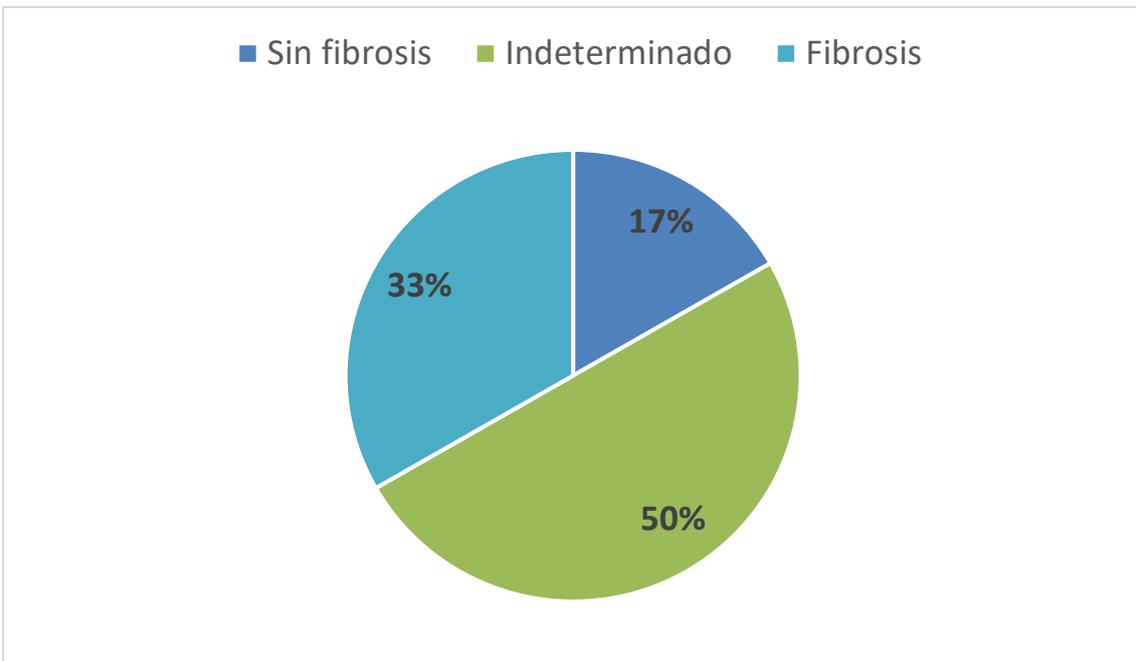


Figura 31. Score NFS

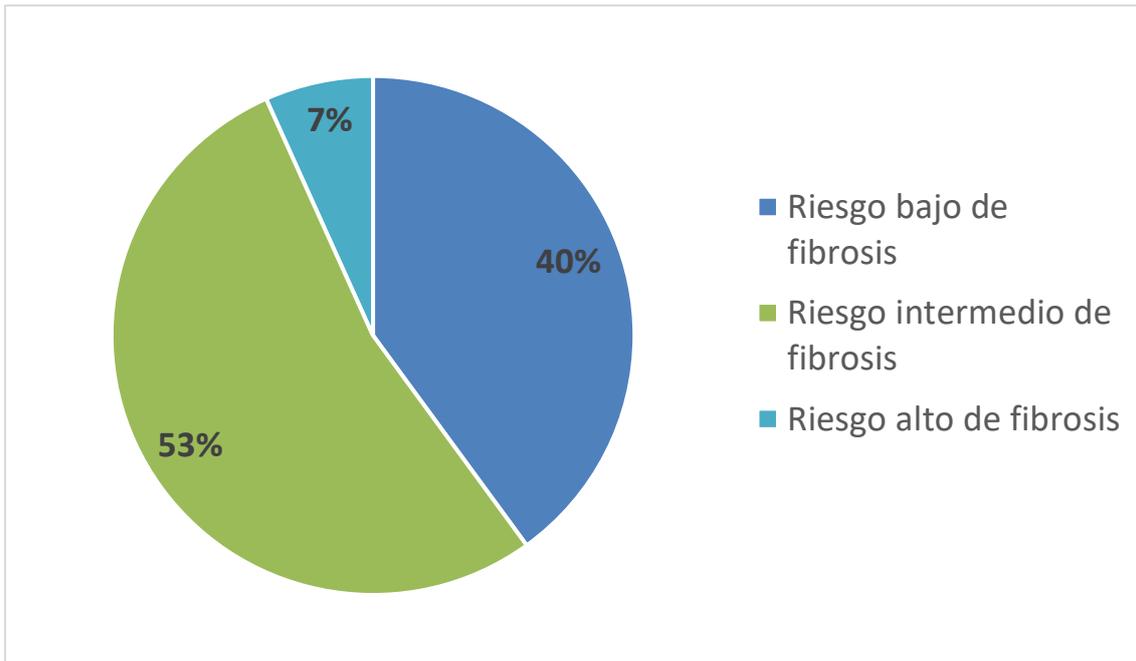


Figura 32. Score HEPAMET

6.3. Análisis principal

6.3.1. Fibrosis hepática inicial.

El valor medio de fibrosis por elastografía ARFI/VTQ medido en KpA obtenido al inicio fue de $20,22 \pm 14,37$.

El valor medio de fibrosis por elastografía ARFI/VTQ medido en m/s al inicio fue de $2,44 \pm 0,86$.

6.3.2. Estadios de fibrosis inicial

Al inicio, de los 30 pacientes, el 10% (3) estaban en el estadio F=2 (5,7 - 7,3 KpA), el 23 % (7) en el estadio F=3 (7,3 – 10 KpA), y el 66,7% (20) en el estadio F=4 (>10 KpA). (Figura 33).

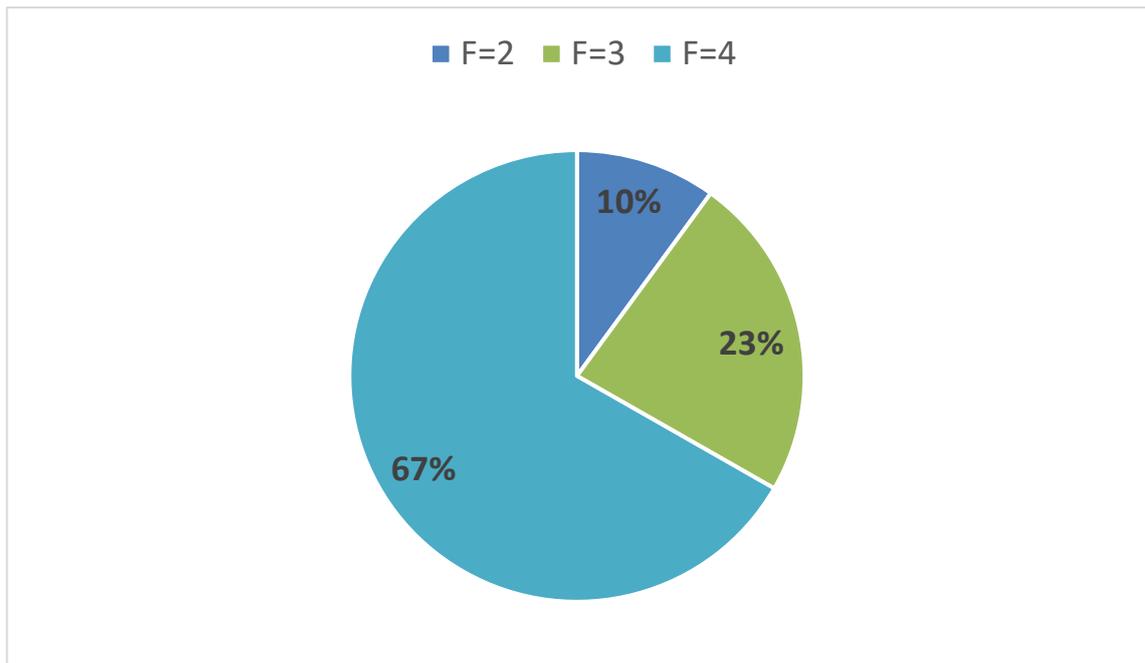


Figura 33. Etapas de fibrosis

6.3.3. Fibrosis hepática a los 6 meses del tratamiento con empagliflozina

A los 6 meses del tratamiento con empagliflozina los valores medios de rigidez hepática medidos por elastografía ARFI/VTQ en KpA mejoraron significativamente pasando de $20,22 \pm 14,37$ a $7,8 \pm 10,79$, ($p < 0.001$; IC 95% 6,57, 18,15) (Figura 34).

En cuanto a los valores de fibrosis medidos en m/s también disminuyeron significativamente a los 6 meses del inicio de tratamiento con empagliflozina, pasaron de $2,45 \pm 0,86$ a $1,39 \pm 0,82$, ($p < 0.001$, IC 95% 0,65, 1,44) (Figura 35).

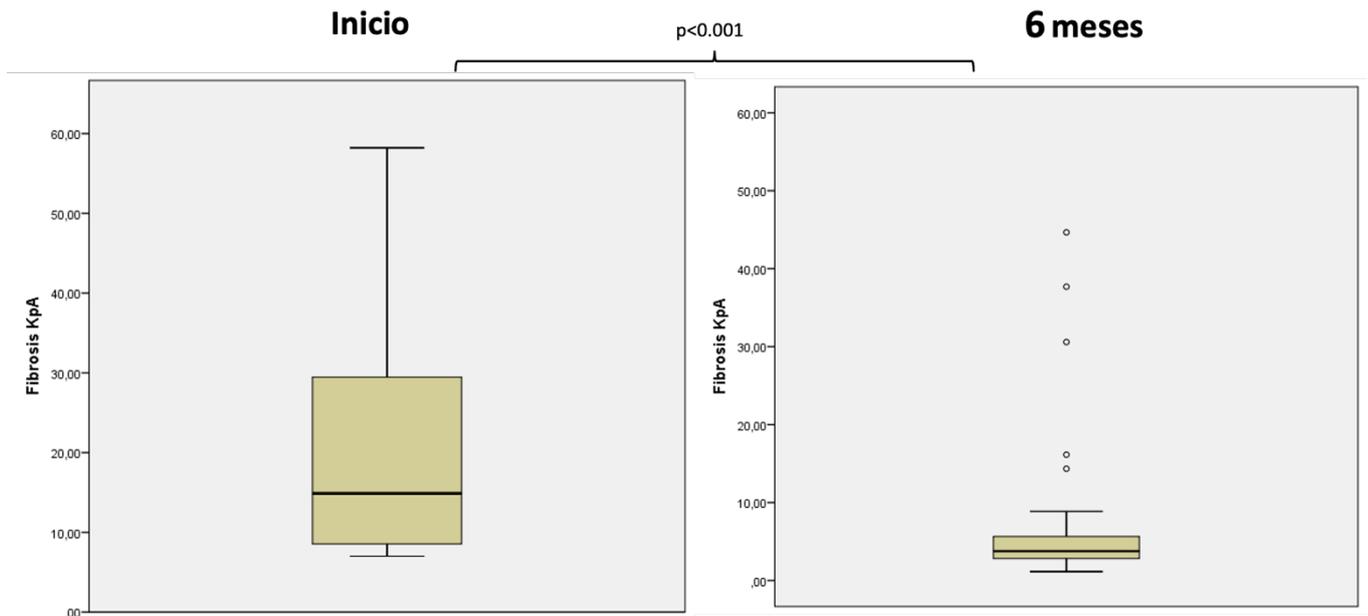


Figura 34. Diagrama de cajas de fibrosis en KpA al inicio y a los 6 meses

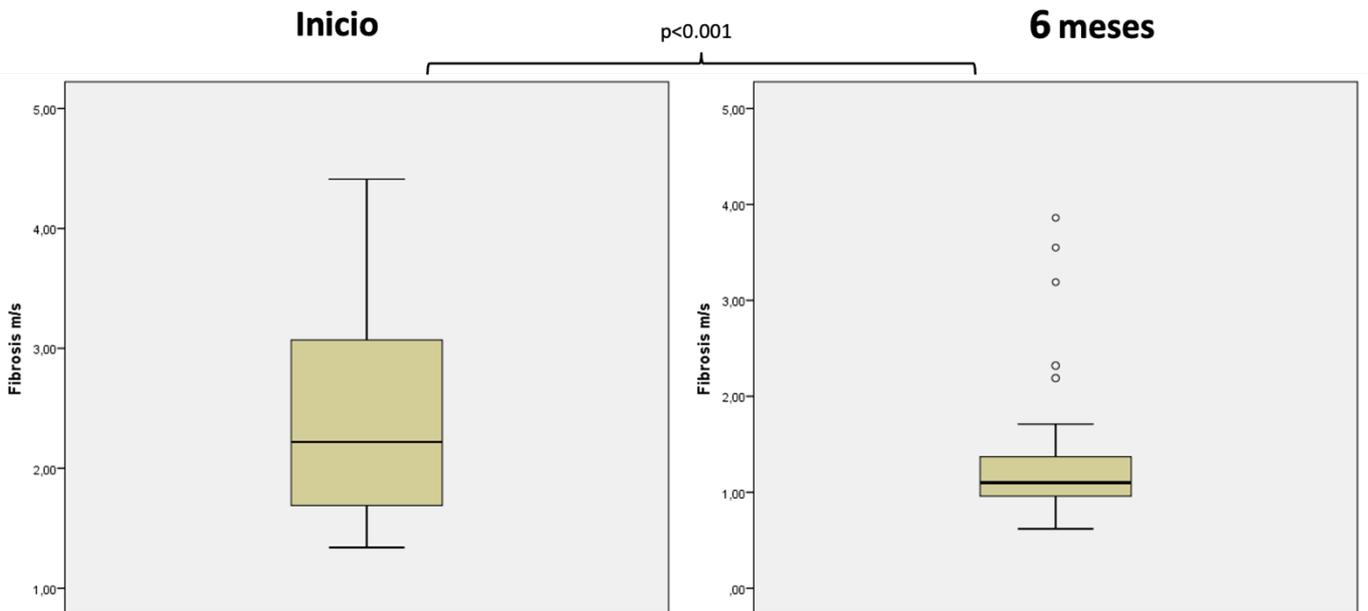


Figura 35. Diagrama de cajas de fibrosis en m/s al inicio y a los 6 meses

6.3.4. Cambio en la fibrosis

El valor medio de rigidez hepática medido por elastografía disminuyó en $12,36 \pm 15,50$ KpA, La fibrosis medida en m/s mejora de media en $1,06 \pm 1,07$ m/s. El 83,3% de los pacientes (25), tuvieron una mejoría de la fibrosis con una reducción significativa del valor KpA al menos 3 puntos ($p < 0.001$).

6.3.5. Estadios de fibrosis a los 6 meses del tratamiento con empagliflozina

A los 6 meses tras el inicio del tratamiento con empagliflozina, la fibrosis se resuelve en el 76,7% (23), calificándose como F0-1 ($< 5,7$ KpA). Hubo una mejoría significativa en los estadios de fibrosis así al inicio, el 10% (3) estaban en el estadio F=2, el 23 % (7) en el estadio F=3, y el 66,7% (20) en el estadio F=4 y a los 6 meses el 3,3% (1) se clasificaba como F2, el 3,3% (1) como F3 y el 16,7% (5) como F4 ($p < 0.001$), (Figura 36). El 83,3% (25) de los pacientes, mejoran al menos un estadio en la escala de fibrosis.

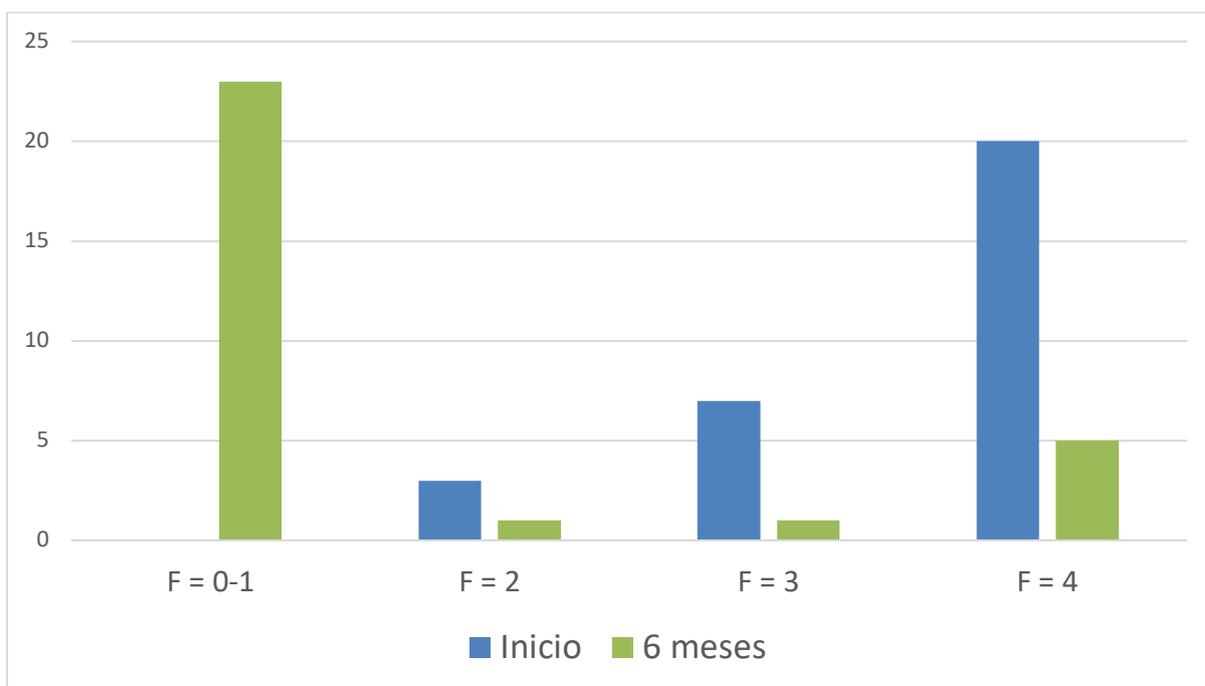


Figura 36. Etapas de fibrosis a inicio y a los 6 meses.

6.3.6. Resultados de las características antropométricas a los 6 meses

A los 6 meses del inicio del tratamiento, hubo una disminución significativa en el peso medio pasando de $95,82 \pm 20$ kg vs $90,18 \pm 19,65$ kg ($p < 0.001$; IC 95% de 3,89, 7,39), en el IMC $36,38 \pm 6,1$ kg/m² vs $34,16 \pm 6,19$ kg/m², ($p < 0.001$; IC 95% 1,54, 2,89), en el perímetro abdominal $120,80 \pm 15,46$ cm vs $114,23 \pm 15,47$ cm, ($p < 0.001$; IC 95% 4,03, 2,89). En la impedanciometría, la masa grasa varia de $43,94 \pm 17,29$ kg vs $40,44 \pm 17,25$ kg, ($p < 0.01$; IC 95% 1,39, 5,60) y en el agua corporal total $37,87 \pm 10,16$ kg vs $36,05 \pm 9,61$ kg; ($p < 0.05$ IC 95% 0,21; 3,42). La masa libre de grasa no sufrió modificaciones significativas $51,06 \pm 13,8$ kg vs $49,70 \pm 13,03$ kg ($p=0,24$; IC 95% – 0,98; 3,69).

Los pacientes pierden de media un $5,47 \pm 4,42$ % del peso inicial. El subgrupo con pérdida de un 7% o más del peso inicial era del 33,3% (10) de los pacientes y el subgrupo que perdió un 10% o más del peso fue del 16,7% (5) de los pacientes.

6.3.7. Niveles de TA a los 6 meses

Los niveles de TAS al inicio fueron de $144,30 \pm 21,03$ mmHg y a los 6 meses disminuyeron significativamente a $136,17 \pm 17,82$ mmHg, ($p < 0.05$; IC al 95% 0,01, 16,26); mientras que los niveles de TAD no variaron significativamente de $80,37 \pm 9,8$ mmHg vs $78,95 \pm 10,72$ mmHg, ($p=0,60$; IC 95% -4,02, 6,80).

6.3.8. Variables analíticas a los 6 meses de inicio del tratamiento con empagliflozina

6.3.8.1. Función renal

No hubo modificaciones significativas ni en los niveles medios de creatinina $0,78 \pm 0,22$ mg/dl al inicio vs $0,97 \pm 0,97$ ($p=0,27$) a los 6 meses, ni en los de FG $90,04 \pm 16$ ml/min/1,73m² al inicio vs $88,84 \pm 18,92$ ml/min/1,73m² a los 6 meses ($p=0,50$).

6.3.8.2. Perfil lipídico

No hubo modificaciones significativas ni en los niveles medios de colesterol total $176,27 \pm 43,62$ mg/dl al inicio vs $177 \pm 36,33$ mg/dl a los 6 meses ($p=0,87$), ni en LDL colesterol $89,88 \pm 34,12$ mg/dl al inicio vs $79,92 \pm 24,31$ mg/dl a los 6 meses ($p=0,13$), ni en triglicéridos $183,97 \pm 87,87$ mg/dl al inicio vs de $160,37 \pm 93,32$ mg/dl a los 6 meses ($p=0,06$). Mientras que los niveles de HDL aumentaron significativamente pasando de $50,37 \pm 17,66$ mg/dl al inicio a $60,77 \pm 28,17$ mg/dl a los 6 meses ($p < 0.05$).

6.3.8.3. Función hepática

Hubo una disminución significativa a los 6 meses del tratamiento de los niveles de GOT $31,07 \pm 14,32$ U/L al inicio vs $25,3 \pm 12,7$ U/L a los 6 meses ($p < 0.01$), de los de GTP $38,77 \pm 24,34$ U/L al inicio vs $29,07 \pm 17,65$ a los 6 meses ($p < 0.01$); mientras que la modificación en los niveles de GGT no fue significativa $71,67 \pm 84,01$ U/L al inicio vs $52,2 \pm 68,89$ UI/L a los 6 meses ($p=0,176$).

6.3.8.4. Niveles de glucosa plasmática, HbA1c, insulina y RI

Los niveles de glucosa plasmática basal y de HbA1c disminuyeron significativamente a los 6 meses del inicio del tratamiento con empagliflozina pasando la glucosa de $150,9 \pm 64,15$ mg/dl a $116,20 \pm 39,21$ a los 6 meses ($p < 0.001$) y la HbA1c de $7,32 \pm 1,28$ % a $6,24 \pm 0,64$ % a los 6 meses ($p < 0.001$)

El subgrupo con mejora del control metabólico, con una reducción del 1% o más de la HbA1c inicial, estaba constituido por el 46,7% (14) de los pacientes.

En los 24 pacientes que no llevaban tratamiento previo con insulina los niveles de insulina basal al inicio fueron de $21,18 \pm 18,20$ uUI/ml y de $14,79 \pm 5,93$ uU/ml a los 6 meses ($p=0,114$). La RI calculada por HOMA-IR al inicio fue de $6,97 \pm 6,53$ y a los 6 meses de $4,87 \pm 5,38$ ($p < 0.05$).

6.3.8.5. Valores del hemograma

Los niveles hemoglobina y hematocrito aumentaron significativamente pasando la hemoglobina de $13,80 \pm 1,57$ g/dl al inicio a $14,4 \pm 1,52$ g/dl a los 6 meses ($p < 0.01$) y el hematocrito de $41,82 \pm 4,38$ % al inicio a $42,90 \pm 4,30$ % los 6 meses ($p < 0.01$). Los niveles de plaquetas no se modificaron de forma significativa fueron de $247 \pm 74,93 \times 10^3/uL$ al inicio y de $248 \pm 85,07 \times 10^3/uL$ a los 6 meses ($p = 0,872$).

6.3.8.6. Otros valores analíticos

Los valores medios de ferritina y ácido úrico disminuyeron significativamente pasando la ferritina de $108,17 \pm 115,15$ ng/ml al inicio a $65,76 \pm 50,54$ ng/ml ($p < 0.01$) a los 6 meses y el ácido úrico de $4,86 \pm 1,26$ mg/dl al inicio a $4,22 \pm 1,01$ mg/dl a los 6 meses ($p < 0.01$). Sin embargo, los niveles de albumina no variaron de forma significativa pasando de $4,41 \pm 0,32$ g/dl al inicio a $4,48 \pm 0,21$ g/dl a los 6 meses ($p = 0,148$).

En la tabla 16 se muestra un resumen de las características antropométricas parámetros clínicos y analíticos basales y a los 6 meses de los pacientes.

n=30	Inicio	6 meses	Diferencia	IC al 95%	Sig.
Peso (kg)	95,82 ± 20	90,18 ± 19,65	5,64	3,89 – 7,39	p<0.001
IMC (kg/m ²)	36,38 ± 6,1	34,16 ± 6,19	2,21	1,54 - 2,89	p<0.001
Perímetro abdominal (cm)	120,80 ± 15,46	114,23 ± 15,47	6,57	4,03 – 2,89	p<0.001
Impedanciometría					
• Masa grasa (kg)	43,94 ± 17,29	40,44 ± 17,25	3,43	1,39 – 5,60	p<0.01
• Masa libre de grasa (kg)	51,06 ± 13,8	49,70 ± 13,03	1,35	-0,98 - 3,69	p=0,24
• Agua corporal total (kg)	37,87 ± 10,16	36,05 ± 9,61	1,82	0,21 – 3,42	p<0.05
TAS mmHg	144,30 ± 21,03	136,17 ± 17,82	8,13	0,01 – 16,26	p<0.05
TAD mmHg	80,37 ± 9,8	78,95 ± 10,72	1,39	-4,02 – 6,80	p=0,60
Glucosa basal (mg/dl)	150,9 ± 64,15	116,20 ± 39,21	34,70	15,30 – 54,10	p<0.001
Creatinina (mg/dl)	0,78 ± 0,22	0,97 ± 0,97	-0,20	-0,55 – 0,16	p=0,27
FG (CKD-EPI ml/min/1,73m ²)	90,04 ± 16	88,84 ± 18,92	1,20	-2,38 – 4,79	p=0,50
Ácido úrico (mg/dl)	4,85 ± 1,25	4,22 ± 1,01	0,65	0,24 – 1,06	p<0.01
Albúmina (g/dl)	4,41 ± 0,32	4,48 ± 0,21	-0,73	-0,17 – 0,28	p=0,148
Ferritina (ng/ml)	108,17 ± 115,15	65,76 ± 50,54	42,50	12,19 – 72,81	p<0.01
Colesterol total (mg/dl)	176,27 ± 43,62	177 ± 36,33	-0,733	-11,09 – 9,62	p=0,87
LDL (mg/dl)	89,88 ± 34,12	79,92 ± 24,31	9,96	-3,10 – 23,02	p=0,13
HDL (mg/dl)	50,37 ± 17,66	60,77 ± 28,17	-10,40	-20,37 – -0,43	p <0.05
Triglicéridos (mg/dl)	183,97 ± 87,87	160,37 ± 93,32	23,60	-0,61 – 47,81	p=0,06
HbA1c (%)	7,32 ± 1,28	6,24 ± 0,64	1,07	0,68 – 1,47	p<0.001

Insulina* (uU/ml)	21,18 ± 18,20	14,79 ± 5,93			p=0,114 ⁺
HOMA-IR*	6,97 ± 6,53	4,87 ± 5,38			p<0.05⁺
GOT (U/L)	31,07 ± 14,32	25,3 ± 12,7	5,70	1,76 – 9,64	p <0.01
GPT (U/L)	38,77 ± 24,34	29,07 ± 17,65	9,70	2,5 – 16,84	p<0.01
GGT (U/L)	71,67 ± 84,01	52,2 ± 68,89	19,46	-9,22 – 48,15	p=0,176
Hemoglobina (g/dl)	13,80 ± 1,57	14,4 ± 1,52	-0,58	-0,93 – -0,23	p<0.01
Hematocrito (%)	41,82 ± 4,38	42,90 ± 4,30	-1,77	-2,83 – -0,72	p<0.01
Plaquetas (x 10³uL)	247 ± 74,93	248 ± 85,07	-1	-17 - 14	p=0,872

*n=24

+test de Wilcoxon

Tabla 16. Características antropométricas, clínicas y analíticas iniciales y a los 6 meses

6.3.9. Scores de esteatosis a los 6 meses del inicio del tratamiento con empagliflozina

A los 6 meses del inicio del tratamiento con empagliflozina hubo una reducción del valor medio del score FLI pasando de $93,15 \pm 7,90$ a $84,39 \pm 13,17$, ($p < 0.001$; IC 95% 5,39, 12,13). Así al inicio el 100% de los pacientes eran clasificados de esteatosis hepática por este score, y a los 6 meses el 93,3 %, eran clasificados como esteatosis y un 6,7% como indeterminados ($p = 0,157$). (Figura 37)

El valor medio del score HSI disminuyó de $49,54 \pm 7,66$ a $46,03 \pm 8,09$ a los 6 meses ($p < 0.001$; IC 95% 2,01, 5,02). Con este score al inicio los el 100% de los pacientes eran clasificados de esteatosis y los 6 meses clasificaba al 90% de los pacientes con esteatosis hepática y al 10% en un rango indeterminado ($p = 0,08$). (Figura 38).

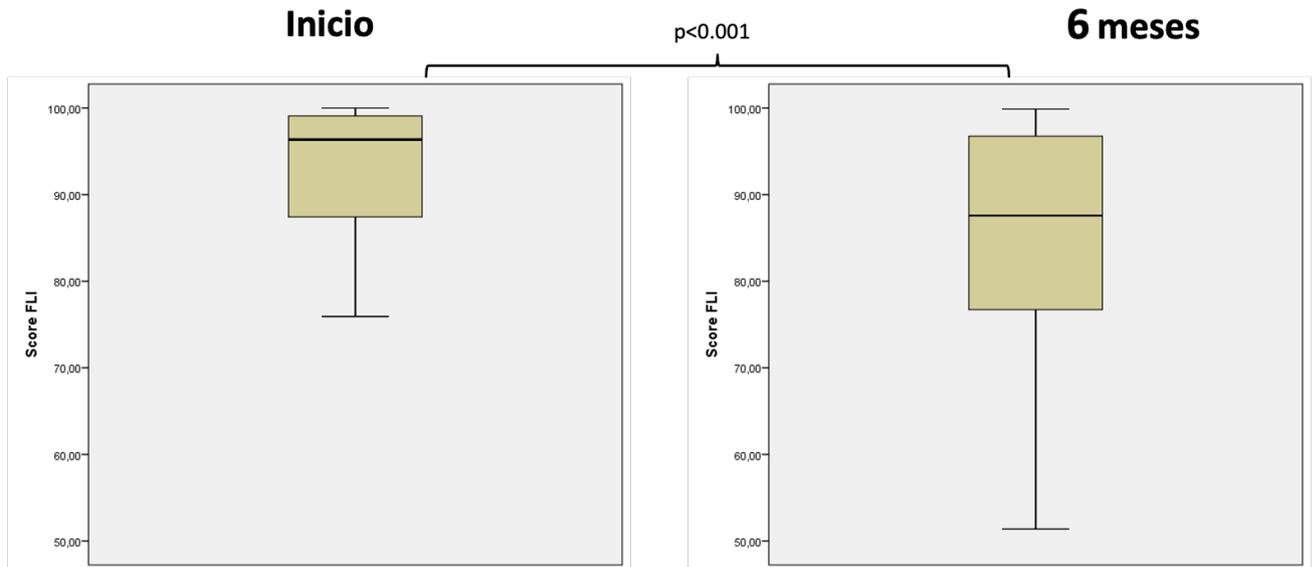


Figura 37. Diagramas de cajas del score FLI al inicio y a los 6 meses.

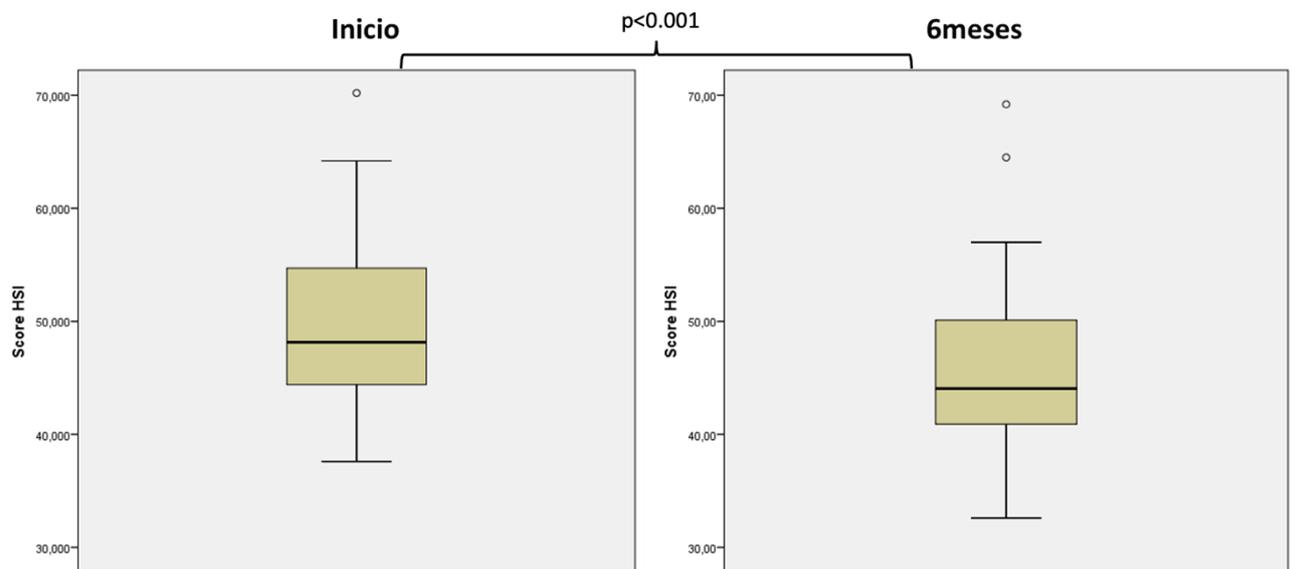


Figura 38. Diagramas de cajas del score HSI al inicio y a los 6 meses

6.3.10. Scores de fibrosis a los 6 meses

El valor medio del score de fibrosis FIB4 se redujo de $1,40 \pm 0,69$ a $1,39 \pm 0,8$, ($p=0,68$; IC 95% 0,13, 0,19). En función de este score los pacientes fueron clasificados al inicio un 50% sin fibrosis, el 3,3% con fibrosis y 46,1% en rango indeterminado y a los 6 meses el 53,3% fue clasificado sin fibrosis, el 3,3% con fibrosis y 43,4% en rango indeterminado ($p=0,99$). (Figura 39).

El valor medio del score NFS mostró un leve aumento no significativo a los 6 meses pasando de $-0,39 \pm 1,35$ vs $-0,22 \pm 1,36$, ($p=0,30$; IC 95% $-0,15, 0,49$). Con este score, al inicio el 16,7% de los pacientes fueron clasificados sin fibrosis, el 33,3% con fibrosis y el 50% en rango indeterminado y a los 6 meses el 20% fueron clasificados sin fibrosis, el 20% con fibrosis y el 60% en rango indeterminado. ($p=0,09$) (Figura 40).

El score HEPAMET presentaba al inicio un valor medio de $0,18 \pm 0,11$ y a los 6 meses de $0,18 \pm 0,15$, ($p=0,99$; IC 95% $-0,44, 0,44$). La clasificación de los pacientes con este score al inicio fue un 40 % con bajo riesgo de fibrosis, un 53% con riesgo intermedio y un 6,7% con riesgo alto y a los 6 meses el 50% fue clasificado como de bajo riesgo, el 43,3% como de riesgo intermedio y el 6,7% como de riesgo alto ($p=0,26$) (Figura 41).

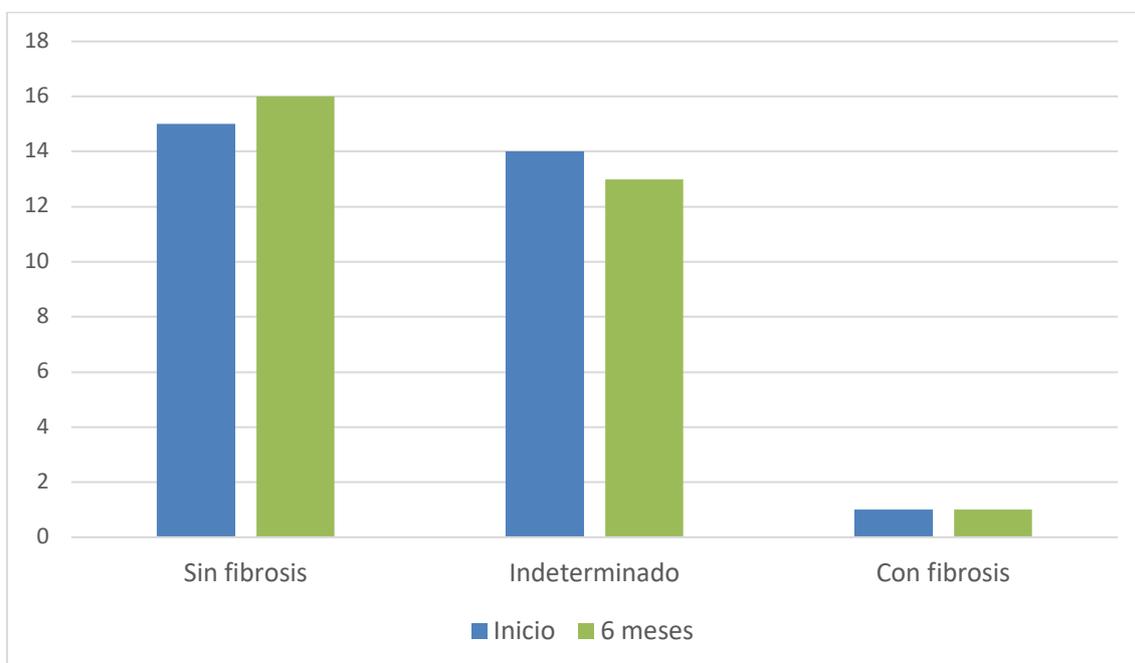


Figura 39. Clasificación de score FIB4 al inicio y a los 6 meses

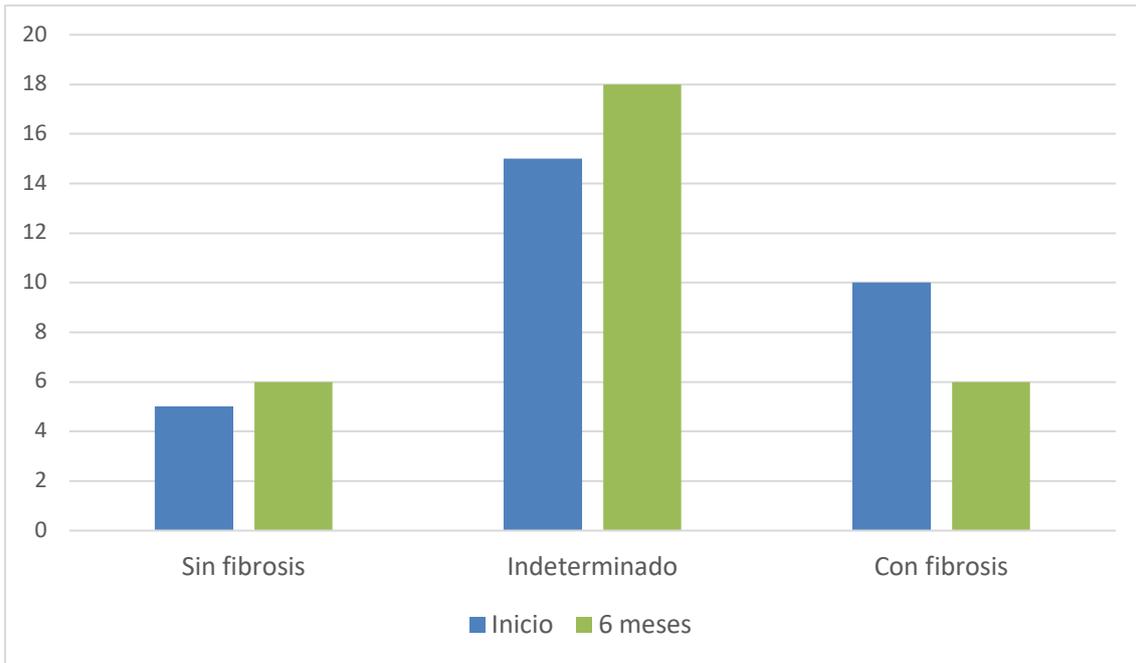


Figura 40. Clasificación de score NFS al inicio y a los 6 meses

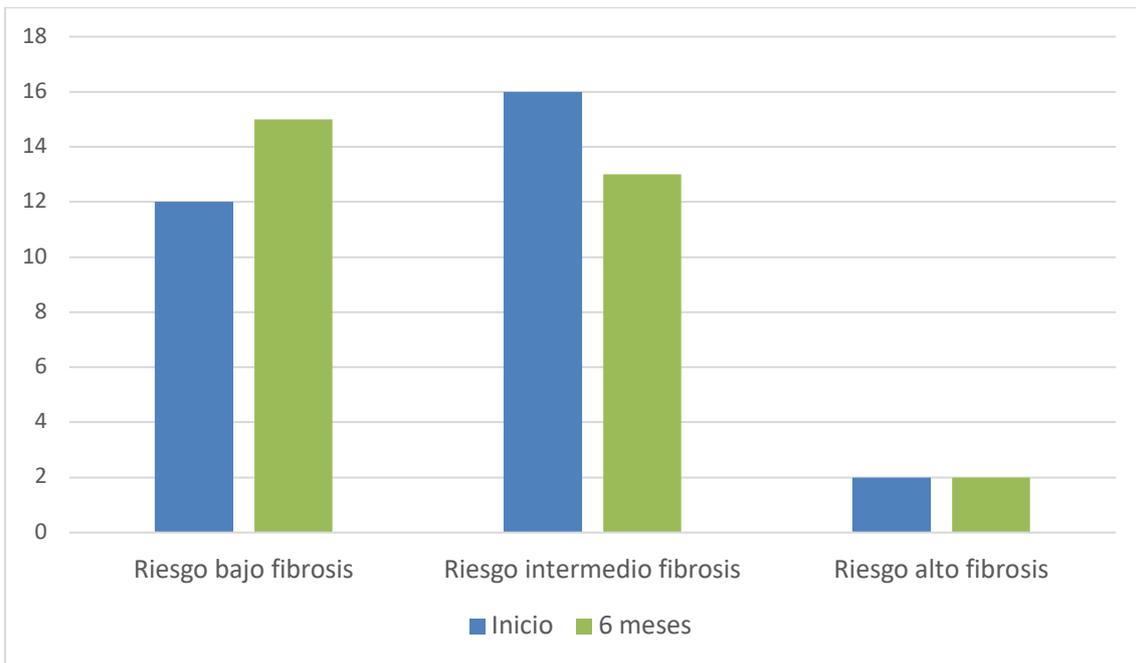


Figura 41. Clasificación de score HEPAMET al inicio y a los 6 meses

6.4. Análisis de la fibrosis en relación con la mejora del control glucémico

De los 30 pacientes, hubo una mejora del control glucémico en el 46,7% (14) de los pacientes.

En este subgrupo de mejoría del control glucémico la rigidez hepática medida por elastografía ARFI/VTQ disminuyó desde $18,26 \pm 16,31$ a $4,46 \pm 9,25$ KpA ($p < 0,01$; IC 95% 4,52, 23,03) y la velocidad disminuye desde $2,27 \pm 0,96$ a $1,18 \pm 0,34$ m/s ($p < 0,001$; IC 95% 0,53, 1,65); en el subgrupo sin mejoría de control glucémico la rigidez disminuyó de $21,93 \pm 12,72$ a $10,81 \pm 14,05$ KpA ($p < 0,05$; IC 95% 2,90, 19,35) y la velocidad $2,59 \pm 0,76$ a $1,57 \pm 1,07$ m/s ($p < 0,01$; IC 95% 0,40, 1,63).

En el subgrupo que mejora el control glucémico el grado de fibrosis desciende en $13,77 \pm 16,02$ KpA y la velocidad en $1,09 \pm 0,97$ m/s vs el subgrupo que no mejora el control glucémico que disminuye la rigidez en $11,12 \pm 14,55$ KpA y la velocidad en $1,02 \pm 1,15$ m/s, sin diferencias significativas entre grupos ($p = 0,65$; IC 95% -9,13, 14,42 y $p = 0,85$; IC 95% -0,72, 0,88; respectivamente). (Figura 42 y 43).

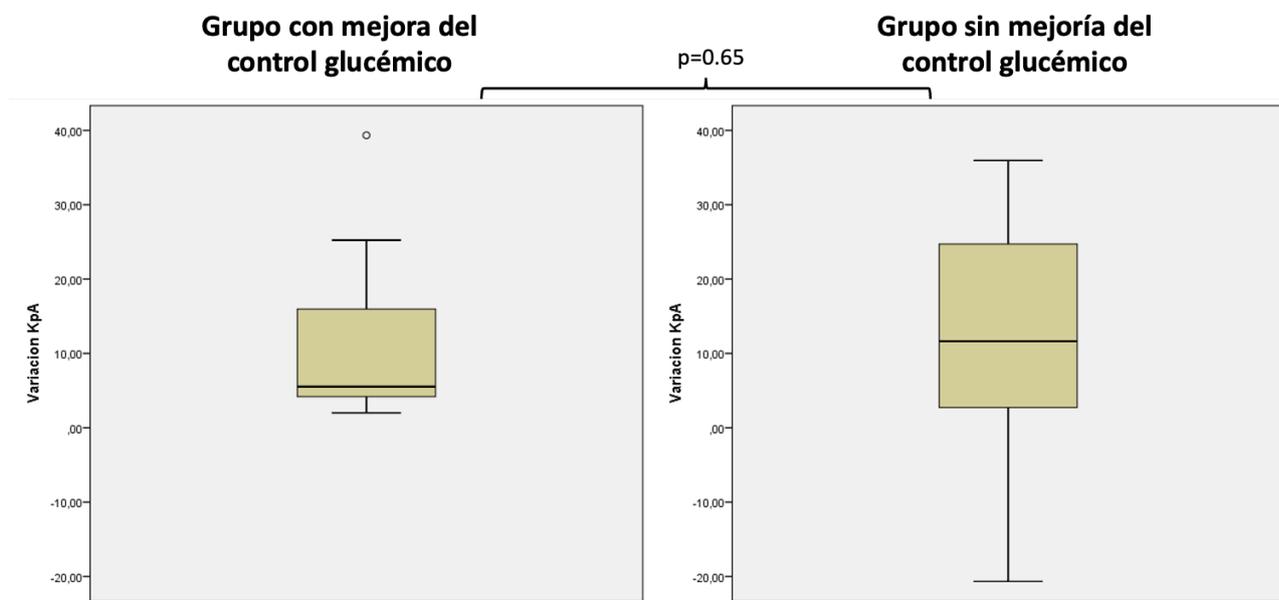


Figura 42. Variación de la fibrosis medida por KpA en los grupos con y sin mejoría del control glucémico

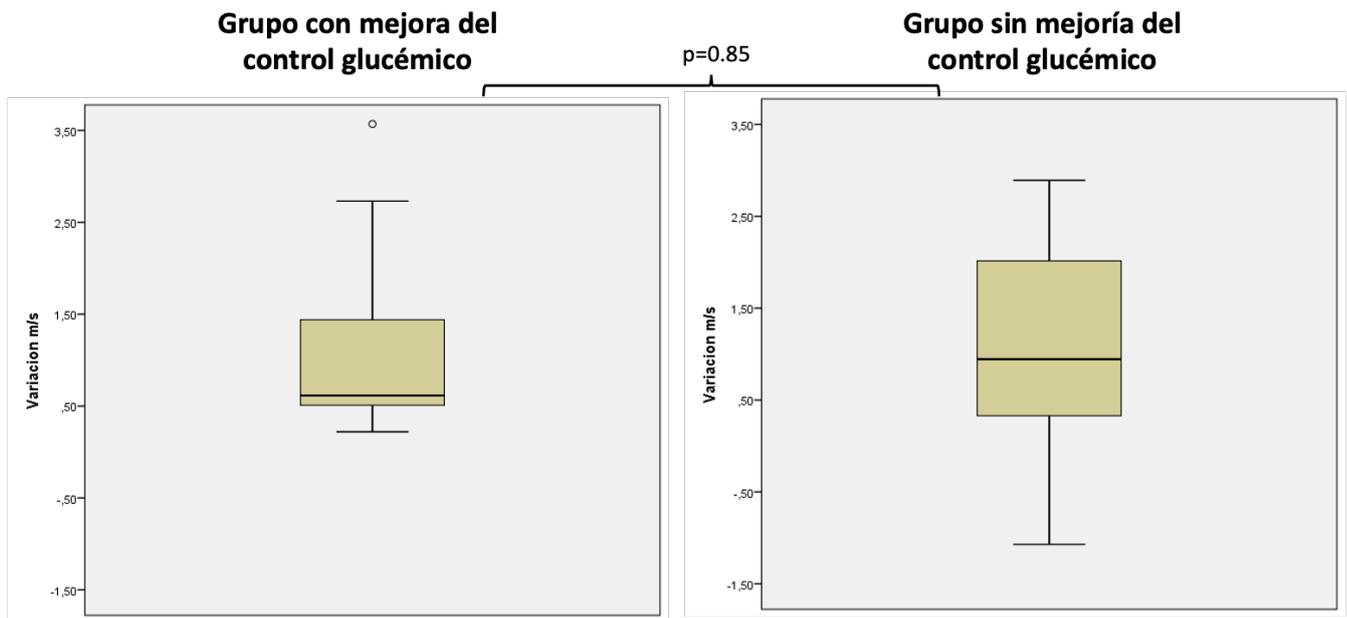


Figura 43. Variación de la fibrosis medida por m/s en los grupos con y sin mejoría del control glucémico

6.5. Análisis de la fibrosis en relación con la mejora del peso

Del total de la muestra, el 33,3% (10) disminuyó el peso corporal inicial en más de un 7%. En este subgrupo de pacientes, la fibrosis hepática mejoró disminuyendo significativamente los niveles de rigidez y velocidad (KpA y m/s) medidos por elastografía ARFI/VTQ pasando de $19,08 \pm 13,11$ KpA al inicio a $4,90 \pm 3,42$ KpA a los 6 meses ($p < 0,01$; IC 95% 5,72, 22,60) y de $2,39 \pm 0,80$ m/s al inicio a $1,19 \pm 0,39$ m/s a los 6 meses ($p < 0,001$; IC 95% 0,66, 1,75). Esta reducción también fue significativa en el subgrupo que no consiguió una pérdida de peso igual o superior al 7% disminuyendo la rigidez de $20,79 \pm 15,25$ KpA al inicio a $9,33 \pm 12,88$ KpA a los 6 meses ($p < 0,01$; IC 95% 3,38, 19,54) y la velocidad de $2,47 \pm 0,91$ al inicio a $1,49 \pm 0,97$ m/s a los 6 meses ($p < 0,01$; IC 95% 0,42, 1,53).

En el subgrupo con pérdida de peso superior al 7%, hubo una disminución de la rigidez hepática en $14,1 \pm 11,79$ KpA y la velocidad en $1,21 \pm 0,77$ m/s; mientras que en el subgrupo que no consiguió una disminución de peso superior al 7% presentó una

disminución de $11,46 \pm 17,27$ KpA y de $0,97 \pm 1,18$, sin diferencias significativas entre grupos ($p=0,66$; IC 95% $-0,77 - 15,17$) y ($p=0,59$; IC 95% $-0,61 - 1,07$), respectivamente. (Figura 44 y 45).

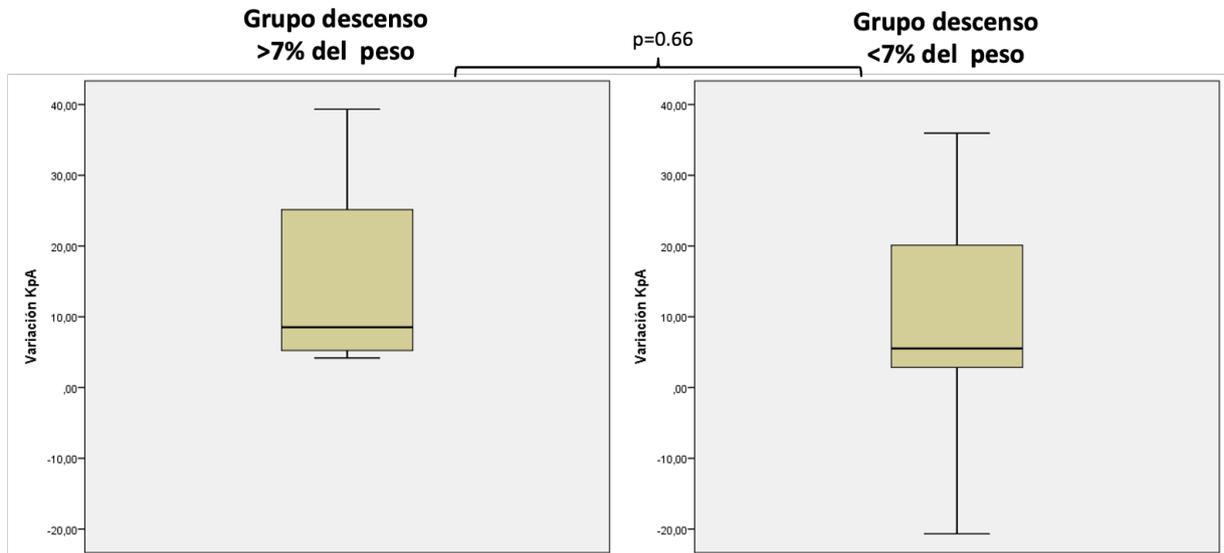


Figura 44. Variación de la fibrosis medida por KpA en los grupos con descenso >7% del peso y con <7% del peso

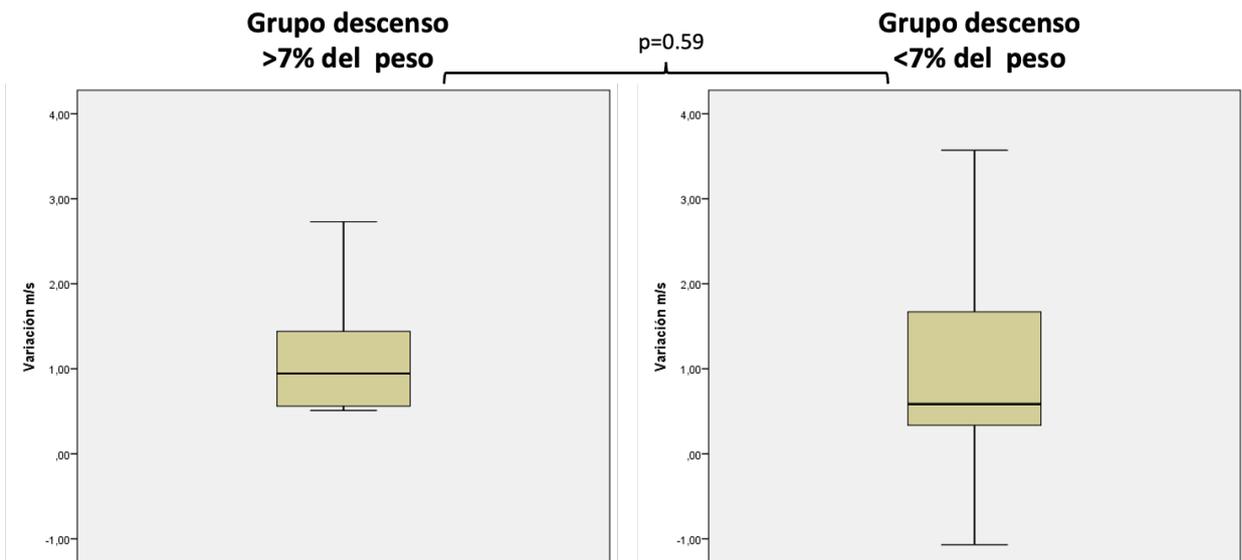


Figura 45. Variación de la fibrosis medida por m/s en los grupos con descenso >7% del peso y con <7% del peso

El 16,7% (5) del total de los pacientes descendían más de un 10% del peso inicial. En este subgrupo de pacientes, los niveles de rigidez y velocidad (KpA y m/s) medidos por elastografía ARFI/VTQ disminuyeron de manera significativa, pasando de $17,75 \pm 12,56$ al inicio a $5,80 \pm 4,80$ a los 6 meses KpA, $p < 0.05$; IC 95% 1,85, 21,95) y de $2,33 \pm 0,77$ a $1,32 \pm 0,51$ m/s ($p < 0.01$; IC 95% 0,53, 1,48). Esta reducción también fue significativa en el subgrupo que no consiguió una pérdida de peso igual o superior al 10%, disminuyendo la rigidez de $20,72 \pm 14,89$ KpA al inicio a $8,20 \pm 11,65$ KpA a los 6 meses, ($p < 0.001$; IC 95% 5,56, 19,35) y de $2,46 \pm 0,89$ a $1,41 \pm 0,89$ m/s, ($p < 0.001$; IC 95% 0,09, 1,54).

En el subgrupo con pérdida de peso superior al 10%, hubo una disminución de la rigidez hepática en $11,90 \pm 8,08$ KpA y la velocidad en $1,01 \pm 0,38$ m/s; mientras que en el subgrupo que no consiguió una disminución de peso superior al 10% presentó una disminución de $12,45 \pm 16,71$ KpA y $1,06 \pm 1,14$ m/s, sin diferencias significativas entre grupos ($p = 0,94$; IC 95% -16,37 – 15,29) y ($p = 0,85$; IC 95% -0,65 – 0,54), respectivamente. (Figura 46 y 47).

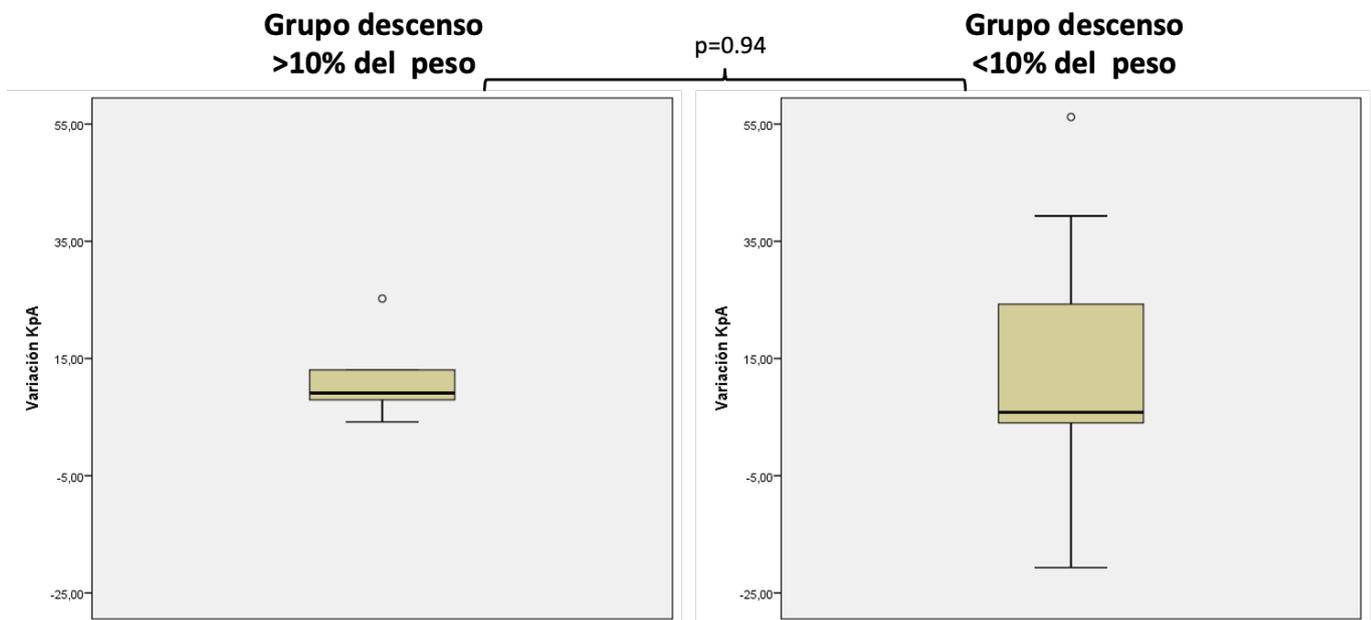


Figura 46. Variación de la fibrosis medida por KpA en los grupos con descenso >10% del peso y con <10% del peso

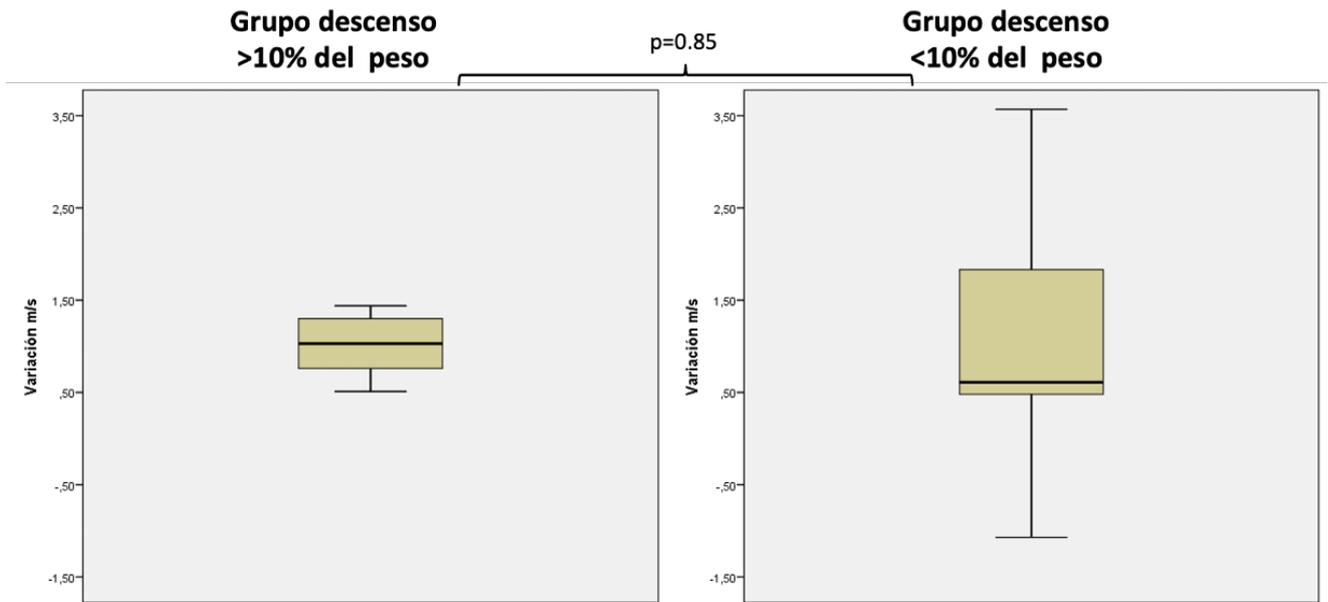


Figura 47. Variación de la fibrosis medida por m/s en los grupos con descenso >10% del peso y con <10% del peso

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La prevalencia de fibrosis hepática en pacientes con DM 2 y EHMt en nuestro medio, es muy similar a la descrita previamente. Así, en nuestro estudio, de los 185 pacientes con DM 2 y EHMt seleccionados inicialmente por comenzar con el tratamiento con empagliflozina, 31 presentaban fibrosis significativa en la elastografía ARFI/VTQ, lo que supone una prevalencia del 16,75%. En la literatura se describe una prevalencia de fibrosis significativa para este grupo, entre el 10 y el 18 %. (139,140)

La hipótesis inicial planteada en nuestro trabajo fue que la empagliflozina mejora la fibrosis hepática, medida por elastografía ARFI/VTQ, en pacientes con DM2 y EHMt. Para ello, el objetivo principal de este estudio fue analizar si el grado de fibrosis hepática, medido por elastografía ARFI/VTQ (en m/s y kPa), en pacientes con DM 2 y EHMt mejora a los 6 meses de iniciar tratamiento con empagliflozina. De los 31 pacientes con fibrosis incluidos inicialmente, un paciente abandonó el estudio por presentar efectos secundarios con empagliflozina, por lo que el número de pacientes que finalizaron el estudio fue de 30

Nuestros resultados demuestran que a los 6 meses de iniciar tratamiento con empagliflozina los pacientes con DM 2 y EHMt mejoran de manera muy significativa la rigidez hepática pasando el valor medio de fibrosis (medido por elastografía ARFI/VTQ) de 20,22 a 7,8 KpA, lo que supone una reducción de 12,36 KpA. Una disminución de 3 puntos en el valor KpA de un paciente y la mejora en al menos una etapa de fibrosis, ya es clínicamente significativa, en nuestra muestra, ambas mejoras se obtuvieron en el 83,3% de los pacientes; además, la fibrosis se resolvió en el 76,7% de los mismos

A los 6 meses de iniciar tratamiento con empagliflozina nuestros pacientes presentaron una mejora significativa en diferentes parámetros antropométricos, analíticos y en los niveles de presión arterial. Hemos comprobado una reducción significativa del peso (-5,64 kg), a expensas de pérdida de masa grasa y agua corporal total con preservación de la masa magra, del IMC (-2,21 kg/m²) y del perímetro abdominal (-6,57 cm). En la mayoría de los estudios realizados con iSGLT2 se describe un descenso medio de peso de 2-3 kg, la mayor pérdida de peso observada en nuestro trabajo se puede justificar porque a nuestros pacientes se les dieron las recomendaciones nutricionales específicas para pacientes con EHMt de la SEEN (88,90). En cuanto a los niveles de TA, en nuestra serie se produjo un

descenso significativo en la TAS. La mejora de la TA por los iSGLT2 se debe al efecto diurético osmótico que producen estos fármacos (91). Diferentes estudios realizados con iSGLT2 se describe una reducción de la presión arterial, tanto de la TAS como de la TAD, sin embargo, en nuestro trabajo esta última no se modifica de manera significativa. Los cambios observados en los parámetros analíticos estuvieron en consonancia con lo descrito en pacientes tratados con este tipo de fármacos. Comprobamos una disminución significativa en los niveles de glucemia, HbA1c, HOMA-IR, ferritina, ácido úrico, GOT y GPT. Mientras que los niveles de HDL-colesterol, hemoglobina y hematocrito aumentaron de manera significativa. No se modificaron los niveles de creatinina, FG, albúmina, colesterol total, LDL-colesterol, triglicéridos, insulina, GGT y plaquetas. No está claro el mecanismo por el cual se producen cambios en los lípidos en pacientes tratados con iSGLT2, aunque una posible explicación es que la diuresis osmótica da lugar a una pérdida de agua corporal total y produce hemoconcentración que puede alterar los lípidos (88). En nuestro estudio observamos un aumento significativo del HDL-colesterol, de la hemoglobina, del hematocrito y un descenso del agua corporal total.

La media de la puntuación en los scores de esteatosis, FLI y HSI, disminuyó de manera significativa los 6 meses del inicio de la empagliflozina. El score FLI se calcula mediante una fórmula que incluye el IMC, la circunferencia de cintura, los triglicéridos y GGT, por lo que la mejora de los parámetros antropométricos de los pacientes contribuye a que el valor de este score disminuya. De la misma manera, para el cálculo del score HSI se incluye la ratio GOT/GPT, el IMC y la presencia de diabetes, por lo que la mejora de la GOT y GPT y del IMC hace que el valor de este score mejore. Aunque a los 6 meses el FLI continuaba clasificando al 93,3% de los pacientes con esteatosis y el HSI al 90%.

Los scores de fibrosis en nuestra muestra, en la que todos presentan DM 2 y la mayoría con obesidad, no sirven para identificar adecuadamente a todos los que tienen fibrosis por elastografía ARFI/VTQ. Así, el diagnóstico de sospecha de fibrosis se estableció en un 50% de los casos con el FIB-4, en un 83,3% con el NFS y en un 60% con el HEPAMET. Aunque estos índices son muy útiles para descartar la presencia de fibrosis avanzada, especialmente en poblaciones con baja prevalencia de EHMt por su elevado valor predictivo negativo, evidentemente no es nuestro escenario. La recomendación actual de los expertos en pacientes con EHMt es realizar una elastografía (155). La elastografía

ARFI/VTQ diagnóstica fibrosis significativa ($F=2$) con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85% y un valor predictivo positivo del 91% (160,163,164). Ninguno de los scores de fibrosis presentó variaciones significativas a los 6 meses. Esto se podría explicar por varios motivos, uno de ellos es que, estos scores han sido validados para cribado de fibrosis hepática, no para monitorizar la mejoría. Por otro lado, el score FIB-4 se calcula mediante los valores de edad, GOT, GPT y plaquetas, en nuestro estudio los valores que se modifican de manera significativa son GOT y GTP, sin variación en las plaquetas y la edad no es un factor modificable y, además, este score estaba elevado en solo el 50% de los pacientes, por lo que todo ello contribuye a que no varíe de manera significativa. El score NFS incluye edad, IMC, diabetes, cociente GOT/GPT, plaquetas y albúmina, de todos estos valores los únicos que se modifican son el IMC, GOT y GTP, el resto no se modifican, por lo que ocurre lo mismo en con el anterior score; sin embargo, el porcentaje de pacientes con fibrosis significativa mejora del 33,3% al 20%, aunque esta mejora no es estadísticamente significativa. El HEPAMET se calcula con el sexo, la edad, la presencia de diabetes, GOT, plaquetas y albúmina, el único valor que se modifica en nuestro estudio es GOT, por lo que esto explicaría que el valor no varíe de manera significativa; los pacientes con riesgo bajo de fibrosis aumentan del 40% al 50%, aunque no sea una variación estadísticamente significativa.

Para evaluar si la mejora del control glucémico influía en la mejora de la fibrosis hepática, se realizó un análisis por subgrupos en función del control, consideramos 2 grupos uno integrado por los pacientes que mejoraban la HbA1c en 1% o más y el otro por aquellos que no mejoran la HbA1c en al menos un 1%. Dicho análisis demostró que en ambos subgrupos se produce una mejora de la fibrosis hepática, tanto en KpA como en m/s, y que no existen diferencias entre ambos subgrupos, estos resultados indican que la mejoría de la fibrosis es independiente de la mejora del control glucémico.

De la misma manera, evaluamos la influencia de la pérdida de peso en la mejora de fibrosis hepática. Se acepta que para mejorar la esteatohepatitis se necesita una pérdida de al menos un 7% y para mejorar o incluso resolver fibrosis se precisa una pérdida de más de un 10% del peso corporal. (117,165,166). En nuestro estudio los pacientes pierden de media un 5,47% del peso inicial. Para analizar la influencia de la pérdida de peso en la mejora de la fibrosis hepática se realizó un análisis por subgrupos, dividiendo a los pacientes en

función de la pérdida de peso. Por una parte, consideramos 2 subgrupos: pacientes con pérdida de un 7% o más del peso inicial vs pacientes con pérdida de peso menor del 7%. Comprobamos que en ambos mejoraba la fibrosis hepática de manera significativa y que no existían diferencias entre ambos subgrupos. Por otra parte, consideramos otros 2 subgrupos en función de que presentaran una pérdida de un 10% o más respecto al peso inicial o no. Los resultados fueron similares a los anteriores, existía una mejora significativa de la fibrosis hepática tanto en los pacientes que perdían más del 10% del peso como en los que no, sin constatar diferencias significativas entre ambos subgrupos. Nuestros resultados apoyan que la mejora de la fibrosis hepática a los 6 meses tras el inicio de la empagliflozina es independiente de la pérdida de peso.

El mecanismo por el cual los iSGLT2 pueden mejorar la EHMt no están del todo claros, sin embargo, existen diversos estudios realizados con ratones e iSGLT2 (ipragliflozina, luseogliflozina y empagliflozina) y en humanos que demuestran la mejoría de estos fármacos en la EHMt. El primer estudio fue realizado en 2013 por *Tahara et al*, que evaluó el efecto de ipragliflozina en ratones DM 2 con alteración de la secreción de insulina, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, esteatosis hepática y obesidad, este trabajo demostró que, además de mejorar el control glucémico, se producía una mejoría en la hiperlipidemia, en la esteatosis hepática y en la obesidad, con reducción de biomarcadores de estrés oxidativo y marcadores inflamatorios (IL-6, TNF α ...) y mejora en la función hepática (186). Otro estudio realizado en 2016 en ratones obesos con resistencia a la insulina por *Komiya et al*, también con ipragliflozina, demostró que mejoraba la esteatosis hepática y los marcadores de inflamación asociados con la obesidad, independientemente de la reducción del peso corporal, todo ello debido a una disminución de la lipogénesis *de novo* y a un descenso en la acumulación de macrófagos (187). En otro estudio realizado por *Jojima et al* con empagliflozina en ratones con DM 2, demostró que la empagliflozina frena el desarrollo de esteatosis y tiene efectos antiinflamatorios; y, además, produce una mejora en la esteatohepatitis por efecto antifibrótico. Los autores justifican estos efectos porque la empagliflozina reduce el contenido hepático de triglicéridos, por disminución de la lipogénesis *de novo*, debido a una menor expresión de ácido graso sintasa y acetil-CoA carboxilasa 1, genes implicados en la lipogénesis *de novo*. Los mecanismos por los que la empagliflozina contribuye a la reducción de la fibrosis continúan sin estar claros,

pero los autores proponen como una posible explicación del efecto antifibrótico, por la inhibición de la expresión hepática de citoquinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α , y la proteína quimioatrayente de monocitos-1. En este trabajo los autores no encontraron diferencias significativas en el peso corporal después del tratamiento, lo que sugiere que la mejora de la esteatohepatitis por empagliflozina puede ser independiente de la reducción de peso. En este estudio se propone que la empagliflozina pudiera ser una terapia tanto para la EHMet como para la esteatohepatitis en pacientes con DM 2 (188).

El estudio EMPACEF publicado por *Gaborit et al* en 2021, es un ensayo aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, en el que se realizó un estudio en ratones y en humanos para evaluar el efecto de empagliflozina sobre los depósitos de grasa ectópica y la energía miocárdica en DM 2. El estudio en humanos incluyó a 56 pacientes que fueron asignados al azar a empagliflozina (n=28) o placebo (n=28). Los resultados de este estudio muestran que la empagliflozina redujo rápidamente la grasa hepática y visceral en comparación con placebo sin cambiar la grasa ectópica cardíaca ni la energía del miocardio; estos resultados también apoyan que la empagliflozina puede tener un efecto beneficioso en la EHMet (189)

Otro estudio realizado por *Kahl et al* en 2019, evaluó en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo si la empagliflozina reducía el contenido de grasa hepática medio por RMN en pacientes con DM 2 de inicio reciente y metabólicamente bien controlada. En este estudio se incluyeron 36 pacientes al grupo de empagliflozina y 37 pacientes al grupo placebo. El tratamiento con empagliflozina produjo una disminución significativa tanto absoluta como relativa del contenido de grasa hepática, con una reducción 2,3 veces superior respecto a placebo. El tratamiento con empagliflozina también condujo a una disminución significativa en los niveles de ácido úrico, al igual que en nuestro estudio, aunque el mecanismo por el cual disminuye los niveles de ácido úrico no está claro. Sin embargo, en este estudio no se evalúa la fibrosis hepática (190)

Shinozaki et al realizaron un estudio observacional retrospectivo que incluía a pacientes con EHMet y DM 2. Se incluyeron 24 pacientes tratados con empagliflozina con un tiempo de seguimiento de un año. En este trabajo se comprobó una mejora en parámetros antropométricos, en el control glucémico y en los niveles de transaminasas. En

este estudio el score FIB-4, mejoró significativamente pasando de 2 a 1.65; $p < 0,01$). Sin embargo, el score NFS no mejoró de manera significativa (184).

A partir de datos obtenidos en los estudios EMPA-REG OUTCOME® y EMPA-REG H2H-SU, *Sattar et al* realizaron un análisis para investigar el efecto de la empagliflozina sobre las transaminasas en pacientes con DM 2. Un total de 7020 pacientes con DM2 y ECV establecida fueron incluidos en el ensayo EMPA-REG OUTCOME® (2333 en el grupo de placebo y 4687 en el grupo de empagliflozina) y en el ensayo EMPA-REG H2H-SU, se incluyeron 1545 participantes (780 en el grupo de glimepirida y 765 en el grupo de empagliflozina). Los resultados de este estudio demostraron que el tratamiento con empagliflozina reducía los niveles de GOT y GTP de manera significativa. La disminución de GPT observada con empagliflozina fue superior a la reducción de GOT y existía una disminución más pronunciada en los participantes con los niveles más altos de GPT al inicio. La mejoría de los niveles de transaminasas fue independiente de los cambios en HbA1c y en el peso. No se evaluó la mejoría de la esteatosis por otro método ni tampoco se evaluó la fibrosis hepática. (179)

En 2022 *Wei et al*, publicaron un metaanálisis de ensayos clínicos para evaluar el efecto de los iSGLT2 en pacientes con DM 2 y EHMet que incluía 10 trabajos con 573 pacientes (295 pacientes con iSGLT2 y 278 sujetos de control), se evaluaron diferentes tipos de iSGLT2 en el grupo de intervención: empagliflozina (2 estudios), dapagliflozina (5 estudios), ipragliflozina (3 estudios) y luseogliflozina (1 estudio) y la duración del seguimiento varió de 12 semanas a 52 semanas. Los resultados mostraron que eran superiores a otros fármacos antidiabéticos para mejorar las enzimas hepáticas (GOT y GTP), reducir la grasa hepática (evaluada por el parámetro CAP de la elastografía de transición o por RMN) y el peso corporal. Los resultados de este metaanálisis están en consonancia con los nuestros, sin embargo, ninguno de estos estudios evalúa la mejoría de la fibrosis por biopsia, ni por elastografía ARFI/VTQ (191).

En tres estudios de este metaanálisis se evalúa la mejoría de la fibrosis como objetivo secundario por el score FIB-4. En el estudio de *Aso et*, realizado con dapagliflozina 5 mg durante 24 semanas, se incluyeron en el grupo intervención 33 pacientes y en el grupo

de control 24; los niveles del score FIB-4 no variaron de manera significativa en ninguno de los grupos (192). En los otros dos estudios realizados con ipragliflozina uno de *Bando et al* y otro de *Ito et al*, el score FIB-4 tampoco mejora de manera significativa (193,194). Los resultados de estos estudios son similares a los encontrados en nuestro trabajo donde tampoco comprobamos modificación significativa del score FIB-4.

Solo un estudio del metaanálisis analiza como objetivo secundario la rigidez hepática por elastografía de transición; en este estudio publicado por *Mittag-Roussou et al*, el objetivo principal fue evaluar el cambio en la grasa hepática (evaluada por el CAP de la elastografía transitoria) durante el tratamiento con iSGLT-2 (empagliflozina o dapagliflozina) o aGLP-1 (exenatida, liraglutida y dulaglutida) en un entorno real, para ello se incluyeron a 39 pacientes con DM 2 y EHMet en que iban a comenzar tratamiento con iSGLT-2 (n=22) o aGLP-1 (n=17), sin embargo, uno de los criterios de exclusión de este estudio es que presentasen fibrosis avanzada por elastografía de transición (>13 KpA). Como resultado principal se obtuvo que el contenido de grasa hepática se redujo casi un 10% después de 6 meses para los pacientes que tomaban iSGLT2, sin embargo, los pacientes que recibieron aGLP-1 mostraron disminuciones no significativas de CAP después de 6 meses. En el subgrupo de pacientes de iSGLT2 al igual que en nuestro estudio se produce un descenso significativo en el peso, en el agua corporal total, en los niveles de GOT y GPT, en la glucemia basal HbA1c y HOMA-IR y un aumento significativo de los niveles de HDL. La rigidez hepática por elastografía de transición, no varió de manera significativa, esto puede ser debido a que estos pacientes no presentaban niveles basales elevados ya que se habían excluido los que presentaban fibrosis avanzada y tampoco se realiza un análisis en el subgrupo de pacientes que presenta fibrosis significativa (195).

Otro de los estudios incluidos en el metaanálisis, fue el ensayo E-LIFT, realizado con empagliflozina por *Kuchay et al*, se trata de un ensayo clínico aleatorizado y abierto en el que se incluyeron a 50 pacientes con DM2 y EHMet y fueron asignados aleatoriamente al grupo de empagliflozina (tratamiento estándar para la DM 2 más empagliflozina 10 mg al día) 25 pacientes y al grupo de control (tratamiento estándar sin empagliflozina) los otros 25 pacientes, con una duración de 20 semanas. El objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto de la empagliflozina sobre la grasa hepática mediante RMN. El resultado principal de este estudio fue que la empagliflozina mejoro de manera significativa en un 4%

el contenido de grasa hepática por RMN. También se comprobó un descenso significativo de los niveles de GOT y GPT, al igual que en nuestro estudio. A pesar de ello, no se evalúa en este estudio por ningún método la fibrosis hepática. (182)

En 2020 *Dwinata et al* publicaron una revisión sistemática publicada por en 2020, sobre la eficacia de los iSGLT2 para mejorar la fibrosis hepática y la esteatosis de pacientes con EHMet y DM 2 que incluía cinco estudios, cuatro ensayos controlados aleatorios y un estudio cuasiexperimental. El objetivo principal de esta revisión sistemática fue la mejoría de la fibrosis y/o la esteatosis evaluada histológicamente o mediante modalidades no invasivas. Los objetivos secundarios fueron cambios en la HbA1c, enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT) o variación en scores de fibrosis hepática. Dos estudios se realizaron con dapagliflozina, un estudio con empagliflozina, que fue el estudio E-LIFT, comentado previamente, otro con ipragliflozina y otro con luseogliflozina. Los estudios tuvieron un periodo de seguimiento de 20 a 24 semanas. En todos ellos se comprobó una mejoría de la esteatosis, medida por diferentes modalidades después del tratamiento con iSGLT2. Solo uno de los estudios evaluó los cambios en la fibrosis hepática después del tratamiento con iSGLT2 usando elastografía de transición. (196)

El estudio que analiza la mejoría de la fibrosis por elastografía de transición, fue el estudio de *Shimizu et al*. Este fue el primer estudio que analiza el efecto de un iSGLT2, dapagliflozina, sobre la esteatosis y la fibrosis hepáticas, mediante elastografía transición con FibroScan, en pacientes con DM 2 y EHMet. Se trata de un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto y ciego, realizado en Japón, que incluyó a 63 pacientes con DM 2 y EHMet, con un seguimiento de 24 semanas. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir dapagliflozina o el tratamiento estándar de la DM sin iSGLT2. En el grupo de dapagliflozina, 33 de 35 pacientes completaron el estudio, mientras que 24 de 28 pacientes lo completaron en el grupo de tratamiento estándar. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la mejora de la esteatosis hepática medido por el parámetro CAP de la elastografía de transición a las 24 semanas y el objetivo secundario fue el cambio en la rigidez hepática medido por la elastografía de transición a las 24 semanas de tratamiento. Otros objetivos secundarios fueron el cambio en HbA1c, enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT) y en varios scores de fibrosis hepática (FIB-4 y NFS). Como resultado principal se obtuvo que el CAP se redujo significativamente en el grupo de dapagliflozina, mientras que

no hubo cambios en el CAP en el grupo de tratamiento estándar. También hubo una disminución significativa de GOT, GPT y GGT en el grupo de dapagliflozina, mientras que no hubo cambios en las enzimas hepáticas en el grupo de tratamiento estándar. En el grupo de dapagliflozina también se redujo el nivel de ácido úrico y el de ferritina y aumentó el hematocrito a las 24 semanas. Todas estas mejoras son independientes del descenso de peso. Estos resultados son muy similares a los encontrados en nuestro estudio, y a pesar de que el planteamiento de este estudio difiere del nuestro, este fue primero en el que se realiza un análisis en pacientes con fibrosis significativa medido por elastografía de transición. Para ello, dividieron a los 33 pacientes que completaron el tratamiento con dapagliflozina en subgrupos con o sin fibrosis hepática significativa, que se estratificaron según el grado de rigidez hepática inicial $>8,0$ o $<8,0$ kPa. En los 14 pacientes con fibrosis significativa, la rigidez disminuyó de $14,7 \pm 5,7$ kPa al inicio a $11,0 \pm 7,3$ kPa después de 24 semanas ($p = 0,02$), mientras que en el subgrupo sin fibrosis significativa no varió. Además, también se analizó la variación de los scores de fibrosis, los pacientes del grupo de dapagliflozina, mostraron una disminución del índice FIB-4 de 1,32 a 1,27, sin embargo, esta disminución no fue significativa ($p=0,72$); mientras que los pacientes del grupo control experimentaron un aumento del índice FIB-4 de 1,11 a 1,17 ($p=0,93$). El NFS disminuyó en pacientes de grupo de dapagliflozina de $-0,66$ a $-0,78$ ($p=0,30$) y en el grupo control de $-1,42$ a $1,12$ ($p=0,52$), variaciones no significativas, por lo que estos resultados en la que los scores no se modifican de manera significativa, al igual que en nuestro estudio, apoyan que estos scores no son de utilidad para valorar cambios en la fibrosis (176).

Ningún estudio de la revisión de *Dwinata et al*, evaluó la mejoría de la esteatosis y/o fibrosis por biopsia. La mayoría de los estudios incluidos en la revisión, mostraron que, el tratamiento con iSGLT2, producía una disminución estadísticamente significativa en GOT, GPT, GGT y HbA1c, en comparación con una disminución no significativa en el grupo de control. (196)

En cuanto a estudios con empagliflozina que analicen la fibrosis hepática, encontramos un estudio realizado de manera similar al anterior por *Taheri et al*, que analiza el efecto de la empagliflozina sobre la esteatosis y la fibrosis hepáticas en EHMet, pero en pacientes sin DM, mediante un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La esteatosis hepática y la fibrosis se evaluaron mediante el parámetro CAP y la

medición de rigidez hepática por elastografía transición. El objetivo principal fue el cambio en la puntuación CAP a las 24 semanas y el objetivo secundario fue la variación de la rigidez hepática a las 24 semanas. El estudio incluyó a 90 pacientes, 43 en el grupo de empagliflozina y 47 en el grupo de placebo. Como resultado principal se obtuvo que la puntuación CAP disminuyó significativa en ambos grupos; no se encontró una asociación significativa entre los cambios en el CAP y el IMC, la circunferencia de la cintura, la actividad física y la ingesta de calorías. Los autores realizaron un análisis de subgrupos en 44 pacientes (23 pacientes en el grupo de empagliflozina y 21 en el grupo de placebo) que tenían esteatosis significativa al inicio y el porcentaje de pacientes que mejoraban la esteatosis fue mayor en el grupo de empagliflozina (37,2 % frente a 17 %, $p=0,035$). La rigidez hepática disminuyó significativamente después de 24 semanas en el grupo de empagliflozina ($6,03 \pm 1,40$ kPa a $5,33 \pm 1,08$ kPa, $p<0,001$), mientras que no disminuía en el grupo de placebo ($5,56 \pm 1,05$ kPa a $5,35 \pm 0,96$ kPa, $p=0,139$) y tampoco se comprobó una asociación significativa entre los cambios en la rigidez hepática y el IMC, la circunferencia de la cintura, la actividad física y la ingesta de calorías. Entre los dos grupos, el descenso de la fibrosis fue significativamente superior en el grupo de empagliflozina. Sin embargo, no se realizó un análisis en los subgrupos que presentaban o no fibrosis significativa. No hubo cambios significativos en ninguno de los grupos en los scores de fibrosis (FIB-4, NFS y ARPRI). Estos resultados coinciden y apoyan que estos scores no son adecuados para evaluar cambios en la fibrosis hepática, sino que deben ser utilizados como cribado de fibrosis. Los autores de este estudio sugieren que el mecanismo por el que la empagliflozina tiene un efecto antifibrótico puede estar relacionado con la inhibición de la expresión hepática de citocinas proinflamatorias, lo que contribuye a la mejora de la fibrosis hepática. A pesar de que este estudio este realizado en pacientes no DM y con otro tipo de elastografía, los resultados obtenidos son muy similares a los nuestros (185).

El estudio realizado por *Lai et al*, es el único estudio publicado hasta la fecha en que evalúa en pacientes con DM 2 y EHM_{et} el efecto de la empagliflozina en la esteatohepatitis comprobada por biopsia. Es un estudio piloto abierto, de un solo brazo, que incluyó a 9 pacientes con esteatohepatitis y DM 2 comprobados por biopsia, que recibieron 25 mg de empagliflozina al día durante 24 semanas. Los resultados histológicos se compararon con el grupo placebo de un ensayo clínico previo. Como resultados principales se obtuvo una

reducción significativa en el grado de esteatosis histológica en el 67% de los pacientes, en el grado de balonización de los hepatocitos en el 78% y en el estadio de fibrosis en el 44%. Todos los componentes histológicos (esteatosis, inflamación lobulillar, balonización de hepatocitos y fibrosis) permanecieron sin cambios o mejoraron, excepto en un paciente que tuvo un empeoramiento de la balonización de los hepatocitos. Además, se observó una resolución de la esteatohepatitis en el 44 % de los pacientes. Aunque la metodología de este estudio es muy diferente a la nuestra y a pesar de ser una muestra muy pequeña, los resultados obtenidos muestran que la empagliflozina en un periodo de 6 meses tiene ya efectos beneficiosos a nivel de la histología hepática en estos pacientes, y al igual que en nuestro estudio se produce una mejoría e incluso resolución de la fibrosis hepática. (183)

De acuerdo con nuestros resultados y apoyados por los de otros autores publicados previamente, podemos afirmar que la empagliflozina en pacientes con DM 2 y EHMt presenta un efecto beneficioso en esta enfermedad consistente en, la mejora de la esteatosis evaluada por diferentes métodos, mejora en los niveles de transaminasas y mejora e incluso resolución de la fibrosis hepática; y que parece ser un efecto independiente de la mejoría del control glucémico y de la pérdida de peso que se consigue con este fármaco.

Como puntos fuertes de nuestro estudio, resaltar que es el primer estudio que tiene como objetivo primario evaluar la mejoría de la fibrosis hepática en pacientes con EHMt y DM 2, ya que el resto de los estudios comentados anteriormente lo analizan como objetivo secundario y la fibrosis hepática es uno de factores pronósticos más importantes en la EHMt. Hay que destacar también que todos los pacientes incluidos presentaban fibrosis significativa medida por elastografía ARFI/VTQ al inicio a diferencia de resto de estudios publicados previamente. También es el primer estudio que utiliza la elastografía ARFI-VTQ para evaluar la mejoría de la fibrosis en pacientes con DM 2 y EHMt tratados con iSGLT2. Este tipo de elastografía, a diferencia de la elastografía de transición, al implementarse en un equipo ecográfico, permite posicionar la zona de interés bajo control visual y no está limitada en pacientes obesos ni con ascitis, tampoco esta influenciada por la fuerza de presión del transductor y es fácil y rápida de realizar. Además, el tamaño muestral de nuestro estudio, aunque podría parecer que es un tamaño muestral pequeño, hay que tener

en cuenta que todos los pacientes incluidos en el estudio presentan fibrosis significativa y la prevalencia de fibrosis significativa en EHM_{et} y DM 2 es del 10 al 18% en estos pacientes.

Como puntos débiles hay que señalar que, este estudio se trata de un estudio observacional postautorización antes-después y no de un ensayo clínico aleatorizado por lo que, a la hora de interpretar los resultados obtenidos, hay que hacerlo con cautela, siendo necesario continuar con la investigación de los iSGLT2 en este campo. El *Gold standar* para el diagnóstico de esteatohepatitis es la biopsia hepática, sin embargo, debido a que en la práctica clínica habitual es complicado realizarla a todos los pacientes, dado que es una técnica invasiva, no exenta de complicaciones, el grado de fibrosis hepática se ha realizado en base a un método indirecto, la elastografía ARFI/VTQ, que se trata de un método no invasivo, relativamente accesible y previamente validado con biopsia

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. El tratamiento con empagliflozina durante 6 meses mejora la fibrosis hepática medido por elastografía ARFI/VTQ en pacientes con DM 2 y EHMmet con fibrosis significativa inicial.
2. El tratamiento con empagliflozina a los 6 meses mejora al menos un estadio de fibrosis medido por elastografía ARFI/VTQ en el 83,3% de los pacientes con DM 2 y EHMmet, además resuelve la fibrosis en el 76,7% de los casos.
3. Los scores diagnósticos de esteatosis (FLI y HSI), mejoran significativas tras 6 meses de tratamiento con empagliflozina.
4. Los scores diagnósticos de fibrosis (FIB-4, NFS y HEPAMET) no se modifican tras 6 meses de tratamiento con empagliflozina.
5. En los pacientes con DM 2 y EHMmet a los 6 meses tras el tratamiento con empagliflozina disminuyen el peso, el IMC, el perímetro abdominal, la masa grasa y el agua corporal total, sin disminución de la masa libre de grasa. Los niveles de glucemia basal, la HbA1c, el HOMA-IR y las transaminasas (GOT y GPT) también disminuyen significativamente.
6. En los pacientes con DM 2 y EHMmet con fibrosis significativa, la mejoría de la fibrosis medido por elastografía ARFI/VTQ tiene lugar de manera independiente a la mejoría del control glucémico.
7. La mejoría de la fibrosis medido por elastografía ARFI/VTQ en estos pacientes también se produce de manera independiente de la pérdida de peso.

Por todo lo anterior, concluimos que el tratamiento con empagliflozina en los pacientes con EHMmet y DM 2 con fibrosis significativa tiene un papel beneficioso a nivel de la fisiopatología hepática, consiguiendo una mejoría de la fibrosis medida por elastografía ARFI/VTQ. Este efecto es independiente de los efectos glucémicos y de la mejoría del peso. Sugerimos que a todos los pacientes con DM 2 y EHMmet se les debe excluir la presencia de

fibrosis significativa y en caso de que la presentaran, considerar como un posible tratamiento la empagliflozina.

9. ANEXOS

9. ANEXOS

Anexo I: Hoja de información al paciente y consentimiento informado

“EFECTO DEL TRATAMIENTO CON EMPAGLIFLOZINA, UN INHIBIDOR DEL TRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA 2, EN LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO ASOCIADA A LA DISFUNCIÓN METABÓLICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”

Investigador principal: Dra. María Josefa López López

Por favor, lea esta información, y pregunte todo aquello que no entienda.

Le pedimos su autorización para incluirle en un estudio que pretende evaluar si hay reducción en la grasa del hígado con el tratamiento de empagliflozina, tratamiento indicado para su diabetes mellitus tipo 2. El tratamiento con empagliflozina ha sido prescrito por su especialista en Endocrinología independientemente de este estudio.

Si decide participar en el estudio se necesita su consentimiento para entrar en su historia clínica para recopilar datos relativos a los valores de laboratorio, medidas antropométricas (peso y talla, IMC, perímetro abdominal) y antecedentes médicos de interés para el estudio (asociación de otras patologías relevantes).

La metodología consiste en obtener una analítica inicial, así como una de control en 6 meses con valores relevantes en el control de la diabetes y del acúmulo de grasa en el hígado.

Se realizará una elastografía inicial y a los 6 meses para realizar una estimación del contenido de grasa en el hígado (es una técnica muy similar a la ecografía abdominal y no presenta ningún riesgo para usted).

La publicación de los resultados obtenidos es obligatoria. El investigador no recibe ningún tipo de remuneración por la realización de este estudio.

VOLUNTARIEDAD:

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Si en cualquier momento decide no continuar, sólo tiene que comunicarlo al especialista con el que habló.

RETIRADA DEL ESTUDIO:

El enfermo puede anular el consentimiento en cualquier momento, sin dar explicaciones y sin que suponga ninguna consecuencia negativa para su atención posterior en este u otro hospital.

CONFIDENCIALIDAD (se aporta cláusula).

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, en la que se incluye la modificación a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad y, como mínimo, con el nivel de protección equivalente al que contempla la legislación vigente en nuestro país.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores del personal sanitario podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El responsable del fichero de los datos es el investigador principal del proyecto.

Usted podrá ponerse en contacto en cualquier momento con el investigador principal del estudio, para ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición (derechos ARCO) respecto a sus datos personales, según la ley ya citada 3/2018.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de estos, de acuerdo con la legislación referida anteriormente. El acceso a su historia clínica será sólo para los fines del estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./D^a.....

..... O

D./D^a.....

como su representante legal.

EXPONGO:

Que la Dra. María Josefa López López me ha informado de la posibilidad de participar en el estudio: “Efecto del tratamiento con empagliflozina, un inhibidor del transportador sodio-glucosa 2, en la enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2”

Me ha garantizado que toda la atención médica que reciba será la que dictan las recomendaciones actuales de la Buena Medicina, por lo que el tratamiento o las pruebas serán iguales a las de cualquier otro paciente con mi enfermedad que no estuviera en este estudio.

Me explican que el objetivo es evaluar si hay reducción de la grasa en el hígado con el tratamiento de empagliflozina, tratamiento indicado para mi diabetes mellitus tipo 2, y que de forma totalmente confidencial se recogerán los datos para analizar los resultados obtenidos y poder compararlos con otros estudios.

MANIFIESTO:

Que he preguntado lo que he considerado necesario para estar perfectamente informado acerca de la ventaja que tiene participar en el presente estudio y se me ha contestado satisfactoriamente.

Y por ello OTORGO MI CONSENTIMIENTO para que puedan utilizar los datos de mi evolución clínica y analítica, entendiéndolo que este consentimiento puede ser revocado por mí en cualquier momento.

Firma del paciente. Firma del representante legal. Firma del investigador principal

Murcia, a de del 202

Anexo II: Documento de aceptación del estudio del comité de ética del hospital



Informe Dictamen Protocolo Favorable Otros Estudios

C.P. EHGNA/EMPA - C.I. EST: 65/20

16 de diciembre de 2020

CEI-CEIm Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEI-CEIm Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

CERTIFICA

1º. Que el CEI-CEIm Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su Reunión del día 16/12/2020, Acta ORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: *Proyecto Investigación: "Tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2".*

Código Promotor: EHGNA/EMPA **Código Interno:** EST: 65/20

Promotor: Investigador

Versión Protocolo Evaluada: Nueva Versión: V.02/2020.

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: Nueva Versión: V.02/2020.

Fecha Entrada ACLARACIONES: 12/12/2020

Investigador Principal: *Dra. M^a José LÓPEZ LÓPEZ, R.3 de Endocrino y Nutrición.*

Tutora-Coordinadora: *Dra. Fátima Illán Gómez, Jefa Sección Endocrino y Nutrición.*

2º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

3º. Por lo que este CEI-CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 16 de diciembre de 2020



Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEI-CEIm Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Nota: Se recuerda la obligación de:

- Enviar un **informe de seguimiento anual** y el **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente).

10. BIBLIOGRAFIA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco AJ, Gimenez M, Vinagre I. Definición y clasificación de la diabetes mellitus. In: Manual de Endocrinología y Nutrición SEEN Area II: diabetes. 2022. p. 1–13.
2. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: Is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia*. 2009;52(7):1279–89.
3. Chen Y, Zhang P, Wang J, Gong Q, An Y, Qian X, et al. Associations of progression to diabetes and regression to normal glucose tolerance with development of cardiovascular and microvascular disease among people with impaired glucose tolerance: a secondary analysis of the 30 year Da Qing Diabetes Prevention . *Diabetologia*. 2021 Jun;64(6):1279–87.
4. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018 May;41(5):917–28.
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement_1):S19–40.
6. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2013 Dec 16;37(Supplement_1):S14–80.
7. Genuth S. Lowering the Criterion for Impaired Fasting Glucose Is in Order . *Diabetes Care*. 2003 Dec 1;26(12):3331–2.
8. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1665–73.
9. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying Adults at High Risk for Diabetes and Cardiovascular Disease Using Hemoglobin A1c: National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *Am J Prev Med*. 2011 Jan 1;40(1):11–7.
10. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008 May;358(19):1991–2002.
11. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014. *Avances en Diabetología*. 2015;31(2):45–59.
12. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979 Dec;28(12):1039–57.
13. López Tinoco Cristina, Lara Barea A, Aguilar Diosdado M. Diabetes mellitus y gestación. In: Manual de Endocrinología y Nutrición SEEN Area II: diabetes. 2023. p. 1–19.

14. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Diabetes Research and Clinical Practice. 2021.
15. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88–93.
16. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–9.
17. Conget I. Diagnóstico , clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. 2002;55(1):118–25.
18. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. Accurate Assessment of β -Cell Function: The Hyperbolic Correction . *Diabetes*. 2002 Feb 1;51(suppl_1):S212–20.
19. Mañé Serra L, Benaige Boix D, Goday Arno A. Diabetes mellitus tipo 2. Epidemiología y patogenia. In: Manual de endocrinología y nutrición. 2019. p. 1–16.
20. Stumvoll M, Goldstein BJ, Haeften TW Van. Pathogenesis of type 2 diabetes. *The Lancet*. 2005;365:1333–46.
21. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, Lopez-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutrici3n Hospitalaria*. 2009;24:415–21.
22. Dula SB, Jecmenica M, Wu R, Jahanshahi P, Verrilli GM, Carter JD, et al. Evidence that low-grade systemic inflammation can induce islet dysfunction as measured by impaired calcium handling. *Cell Calcium*. 2010;48(2–3):133–42.
23. Bensellam M, Jonas JC, Laybutt DR. Mechanisms of β -cell dedifferentiation in diabetes: recent findings and future research directions. *J Endocrinol*. 2018 Feb;236(2):R109–43.
24. Rubio Herrera MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revista Espanola de Obesidad*. 2007;5(3):135–75.
25. Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, Frühbeck G. Beyond BMI--phenotyping the obesities. *Obes Facts*. 2014;7(5):322–8.
26. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Feb;36(2):286–94.
27. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. *Obes Facts*. 2017;10(5):483–92.

28. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Nov;61(5):917–25.
29. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Aug;44(10):2438–44.
30. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006 Jul;116(7):1793–801.
31. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan;84(1):272–8.
32. Jaganathan R, Ravindran R, Dhanasekaran S. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Can J Diabetes.* 2018 Aug;42(4):446-456.e1.
33. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 2017 Jul;15(1):131.
34. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal of Medicine.* 2018 Jun 13;378(25):e34.
35. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34(1):14–9.
36. Grøntved A, Rimm EB, Willett WC, Andersen LB, Hu FB. A prospective study of weight training and risk of type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med.* 2012 Sep;172(17):1306–12.
37. Szabo M, Máté B, Csép K, Benedek T. Genetic Approaches to the Study of Gene Variants and Their Impact on the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Biochem Genet.* 2018;56(1):22–55.
38. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care.* 2019 May;42(5):731–54.
39. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2022 Dec 12;46(Supplement_1):S97–110.
40. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes:

Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement_1):S128–39.

41. Gargallo Fernández M, Escalada San Martín F, Ugalde Abiega B. Tratamiento no farmacológico de la diabetes mellitus. In: *Manual de Endocrinología y Nutrición SEEN Area II: diabetes*. 2019. p. 1–15.
42. Reyes García R, Moreno-Pérez O, Bellido V, Botana-López M, Duran Rodríguez-Hervada, Alejandra Fernández García D. Abordaje Integral de las Personas con Diabetes tipo 2. Área de Conocimiento de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 2022.
43. Cánovas B, Peña V, Llamazares O, Vázquez C. Diabetes mellitus. Recomendaciones internacionales. Dietas por raciones y por equivalencias. In: *Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo*. 3ª. 2018. p. 189–99.
44. Gargallo-Fernández M, Escalada-San Martín J, Chico-Ballesteros A, Lecumberri-Pascual E, Tejera-Pérez C, Fernández-García JC, et al. Executive summary of the consensus statement of: Clinical recommendations for sport practice in people with diabetes (RECORD Guide). Update 2021. *Diabetes Mellitus Area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN)*. *Endocrinología, diabetes y nutrición*. Spain; 2021.
45. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2065–79.
46. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement_1):S41–8.
47. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement_1):S140–57.
48. Nicolau Ramis J, Rodriguez Rodriguez I, Masmiquel Comas L. Algoritmo Y Objetivos De Control En El Tratamiento De La Diabetes Mellitus Tipo 2. In: *Manual de endocrinología y nutrición*. 2022. p. 1–8.
49. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1577–85.
50. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3year trial. *J Diabetes Complications*. 2018 Feb;32(2):171–8.
51. Pinés PJ, Louhibi L, Quílez RP. Fármacos secretagogos clásicos y sensibilizadores a la insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. In: *Manual de Endocrinología y Nutrición SEEN Area II: diabetes*. 2021. p. 1–17.

52. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep;352(9131):837–53.
53. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct;366(9493):1279–89.
54. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006 Nov;355(22):2297–307.
55. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism*. 2019 Jul;96:46–55.
56. Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism*. 2014 Jan;63(1):9–19.
57. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clin Esp*. 2018;218(2):74–88.
58. Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther*. 2014 Jun;5(1):1–41.
59. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jun 8;373(3):232–42.
60. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2013 Sep 2;369(14):1317–26.
61. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2013 Sep 2;369(14):1327–35.
62. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan 1;321(1):69–79.
63. Thomsen RW, Pedersen L, Møller N, Kahlert J, Beck-Nielsen H, Sørensen HT. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):1089–98.

64. Phan K, Charlton O, Smith SD. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bullous pemphigoid: A systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2020 Feb;61(1):e15–21.
65. Chaicha-Brom T, Yasmeen T. DPP-IV inhibitor-associated arthralgias. Vol. 19, *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. United States; 2013. p. 377.
66. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:2042018821997320.
67. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Jul;15(7):642–9.
68. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Associ. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255–323.
69. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012 Jan;344:d7771.
70. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug;314(7):687–99.
71. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Mar;397(10278):971–84.
72. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan;327(2):138–50.
73. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul;375(4):311–22.
74. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(19):1834–44.

75. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul;394(10193):121–30.
76. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Sep;377(13):1228–39.
77. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec;373(23):2247–57.
78. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 11;381(9):841–51.
79. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, Suzuki T, Yoneoka D, Nishikawa Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct;10(10):CD013650.
80. Conget I, Mesa A. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Fármacos basados en el efecto incretina. In: *Manual de Endocrinología y Nutrición SEEN Area II: diabetes*. 2023.
81. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016 Feb;387(10019):679–90.
82. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(12):1113–24.
83. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Sep;45 Suppl 1(Suppl 1):43–60.
84. Wilding JPH. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism*. 2014 Oct;63(10):1228–37.
85. Llorente Gomez de Segura I, Garcia Bray BF, Garcia Hernandez J. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. In: *Manual de Endocrinología y Nutrición SEEN Area II: diabetes*. 2023.
86. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr*. 2003 Jan;89(1):3–9.

87. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Investig.* 2014 May;5(3):265–75.
88. Peene B, Benhalima K. Sodium glucose transporter protein 2 inhibitors: focusing on the kidney to treat type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2014 Oct;5(5):124–36.
89. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1295–303.
90. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diab Vasc Dis Res.* 2012 Apr;9(2):117–23.
91. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014 Apr;8(4):262-75.e9.
92. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov;373(22):2117–28.
93. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug;377(7):644–57.
94. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan;380(4):347–57.
95. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Oct;383(15):1425–35.
96. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019 Jan;393(10166):31–9.
97. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021 Oct;144(16):1284–94.
98. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct;383(15):1413–24.

99. McMurray JJ V, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov;381(21):1995–2008.
100. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun;380(24):2295–306.
101. Heerspink HJL, Stefánsson B V, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct;383(15):1436–46.
102. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and *Candida* colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jul;28(7):1173–8.
103. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med*. 2019 Jun;170(11):764–9.
104. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):348–55.
105. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Sep;22(9):1619–27.
106. Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell’Aniello S, Shah BR, Ronksley PE, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Sep;173(6):417–25.
107. Khouri C, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun;20(6):1531–4.
108. See RM, Teo YN, Teo YH, Syn NL, Yip ASY, Leong S, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 on Amputation Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. Vol. 107, *Pharmacology*. Switzerland; 2022. p. 123–30.
109. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013 Nov;6:453–67.
110. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Sep 28;45(11):2753–86.

111. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocrine Practice*. 2022;28(10):923–1049.
112. Simó R, Hernandez C. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (II). Retinopatía y otros problemas oculares. In: *Manual de Endocrinología y Nutrición SEEN Area II: diabetes*. 2019. p. 1–16.
113. Colomé Tatché E, Salinas Vert I. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Nefropatía diabética. In: *Manual de Endocrinología y Nutrición SEEN Area II: diabetes*. 2019. p. 1–15.
114. Cámara Gómez R, Merino Torres FJ, Pérez Lázaro A. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (III). Neuropatía diabética. In: *Manual de Endocrinología y Nutrición SEEN Area II: diabetes*. 2015. p. 1–18.
115. Solá Izquierdo E, Jover Fernandez A. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (IV). Epidemiología y diagnóstico de la enfermedad macroangiopática en las personas con diabetes. In: *Manual de Endocrinología y Nutrición SEEN Area II: diabetes*. 2022. p. 1–11.
116. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–9.
117. Marchesini G, Roden M, Vettor R. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2017;66(2):466–7.
118. Romero-Gómez M, Ampuero J. Looking for a new name for non-alcoholic fatty liver disease in Spanish: esteatosis hepática metabólica (EHmet). *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2021;113(3):161 LP – 163.
119. Ruissen MM, Mak AL, Beuers U, Tushuizen ME, Holleboom AG. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Non-alcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach towards a cardiometabolic liver disease. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(3):R57–73.
120. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2019;70(2):711–24.
121. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012 Apr;142(4):711-725.e6.
122. Marchisello S, Di Pino A, Scicali R, Urbano F, Piro S, Purrello F, et al. Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr;20(8).
123. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*. 2018 Feb;68(2):280–95.

124. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP, Arnold C, Rashid A, Diehl AM. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *JAMA*. 1999 Nov;282(17):1659–64.
125. Fujita K, Nozaki Y, Wada K, Yoneda M, Fujimoto Y, Fujitake M, et al. Dysfunctional very-low-density lipoprotein synthesis and release is a key factor in nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):772–80.
126. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, Yeh MM, Kleiner DE, Unalp-Arida A, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011 Feb;53(2):448–57.
127. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008 Dec;40(12):1461–5.
128. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2014 Apr;46(4):352–6.
129. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol*. 2018 Feb;68(2):268–79.
130. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Dec;45(4):639–52.
131. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001 Feb;48(2):206–11.
132. Pais R, Maurel T. Natural History of NAFLD. *J Clin Med*. 2021 Mar;10(6).
133. Chen YH, Wu WK, Wu MS. Microbiota-Associated Therapy for Non-Alcoholic Steatohepatitis-Induced Liver Cancer: A Review. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. 2020.
134. Goh GBB, McCullough AJ. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016 May;61(5):1226–33.
135. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017 May;65(5):1557–65.
136. Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;6(7):578–88.

137. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res.* 2020;2020:3920196.
138. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol.* 2015 May;62(5):1148–55.
139. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2019;69(6):2672–82.
140. Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *JAMA.* 2015 Jun 9;313(22):2263–73.
141. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus J V, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep.* 2021 Oct;3(5):100322.
142. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016 Jul;64(1):73–84.
143. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019;70(3):531–44.
144. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):123–33.
145. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol.* 2018 Oct;69(4):896–904.
146. Portillo-Sanchez 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2015;100(6):2231–8.
147. Coz PI, Martínez MG, González JC, Teresa M, Javier A loste, García C. Diagnóstico y evaluación del hígado graso no alcohólico. *Endocrinología y nutrición.* 2017;1(2):6–15.
148. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014.e1.
149. Lim S, Kim JW, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2021 Jul;32(7):500–14.

150. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313–21.
151. Sahuquillo Martínez A, Ramírez Manent JI, Torres Moreno MP. Ecography, diagnostic technique in non-alcoholic hepatic esteatosis. *Journal*. 2020;5(4):392–427.
152. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci*. 2010 Mar;55(3):560–78.
153. Dietrich CG, Rau M, Geier A. Screening for nonalcoholic fatty liver disease-when, who and how? *World J Gastroenterol*. 2021;27(35):5803–21.
154. Schurman L, Gonzalez C, Mabel S, Elizabeth C, Inés M, Isabel G, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Revista Argentina de Endocrinología y metabolismo*. 2016;3(2):45–50.
155. Caballeria L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. Vol. 153, *Medicina Clínica*. 2019. p. 169–77.
156. Murad Gutiérrez V, Romero Enciso JA. Liver elastography: what it is, how it is done, and how it is interpreted. *Radiologia*. 2018;60(3):183–9.
157. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography assessment of liver fibrosis: Society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2015;276(3):845–61.
158. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas A El, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303–29.
159. Studika. Fibroscan® [Internet]. 2020. Available from: <https://studikard.com/gastroenterologia/fibroscan-recomendado-para-el-control-integral-del-higado/>
160. Friedrich-Rust M, Nierhöf J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2012 Feb;19(2):e212-9.
161. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016 Jun;63(6):1817–27.
162. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011 Sep;55(3):666–72.
163. Caballeria, L; Majeed I et al. Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. *FMC*. 2018;24(7):378–89.

164. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;18(1):216-225.e5.
165. Moctezuma-Velázquez C. Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(2):125–33.
166. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020 Mar 24;323(12):1175–83.
167. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):376–9.
168. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010/04/28. 2010 May 6;362(18):1675–85.
169. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012 Apr;55(4):885–904.
170. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan 1;35(1):66–75.
171. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017 May 1;177(5):633–40.
172. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the Lira-NAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):407–15.
173. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MAM, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov 1;32(10):1211–21.
174. Dwinata M, Putera DD, Hasan I, Raharjo M. SGLT2 inhibitors for improving hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease complicated with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Clin Exp Hepatol*. 2021;6(4):339-346.
175. Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, M K, Fujii H. Hepatoprotective Effect of SGLT2 Inhibitor on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Research: Open Access*. 2020;2(S1):17–25.

176. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, Jojima T, Iijima T, Murohisa T, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Feb;21(2):285–92.
177. Perakakis N, Chrysafi P, Feigh M, Veidal SS, Mantzoros CS. Empagliflozin Improves Metabolic and Hepatic Outcomes in a Non-Diabetic Obese Biopsy-Proven Mouse Model of Advanced NASH. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun;22(12).
178. Hüttl M, Markova I, Miklankova D, Zapletalova I, Poruba M, Haluzik M, et al. In a Prediabetic Model, Empagliflozin Improves Hepatic Lipid Metabolism Independently of Obesity and before Onset of Hyperglycemia. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct;22(21).
179. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, George JT, Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia* [Internet]. 2018;61(10):2155-2163. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01703297/full>
180. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, Herder C, Machann J, Katsuyama H, et al. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: a Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(2):298-305.
181. Chehrehgosha H, Sohrabi MR, Ismail-Beigi F, Malek M, Reza Babaei M, Zamani F, et al. Empagliflozin Improves Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes therapy.* 2021;
182. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care.* 2018 Aug 1;41(8):1801 LP – 1808.
183. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci.* 2020 Feb;65(2):623–31.
184. Shinozaki S, Tahara T, Lefor AK, Ogura M. Long-term empagliflozin therapy improves levels of hepatic fibrosis marker in patients with non-alcoholic fatty liver disease complicated by type 2 diabetes mellitus. *J Med Invest.* 2020;67(3.4):280–4.
185. Taheri H, Malek M, Ismail-Beigi F, Zamani F, Sohrabi M, Reza Babaei M, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Steatosis and Fibrosis in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Without Diabetes: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Adv Ther* [Internet]. 2020;37(11):4697-4708. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02178648/full>

186. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol*. 2013 Sep;715(1–3):246–55.
187. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, Miyachi Y, Furuke S, Shimazu N, et al. Ipragliflozin Improves Hepatic Steatosis in Obese Mice and Liver Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients Irrespective of Body Weight Reduction. *PLoS One*. 2016 Mar 15;11(3):e0151511.
188. Jojima T, Tomotsune T, Iijima T, Akimoto K, Suzuki K, Aso Y. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:45.
189. Gaborit B, Ancel P, Abdullah AE, Maurice F, Abdesselam I, Calen A, et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):57.
190. Kahl S, Gancheva S, Strassburger K, Herder C, Machann J, Katsuyama H, et al. Empagliflozin effectively reduces liver fat content in type 2 diabetes. *Diabetologie und stoffwechsel* [Internet]. 2019;14:S21-S22. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01997269/full>
191. Wei Q, Xu X, Guo L, Li J, Li L. Effect of SGLT2 Inhibitors on Type 2 Diabetes Mellitus With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 12, *Frontiers in endocrinology*. 2021. p. 635556.
192. Aso Y, Kato K, Sakurai S, Kishi H, Shimizu M, Jojima T, et al. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Pract*. 2019 May;73(5):e13335.
193. Ito D, Shimizu S, Inoue K, Saito D, Yanagisawa M, Inukai K, et al. Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jul 27;40(10):1364–72.
194. Bando Y, Ogawa A, Ishikura K, Kanehara H, Hisada A, Notumata K, et al. The effects of ipragliflozin on the liver-to-spleen attenuation ratio as assessed by computed tomography and on alanine transaminase levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int*. 2017 Jun;8(2):218–27.
195. Mittag-Roussou V, Wagenpfeil S, Lammert F, Stokes CS. Noninvasive monitoring of liver fat during treatment with GLP-1 analogues and SGLT-2 inhibitors in a real-world setting. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020 Jul;3(3):e00131.
196. Dwinata M, Putera DD, Hasan I, Raharjo M. SGLT2 inhibitors for improving hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease complicated with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Clin Exp Hepatol*. 2021;6(4):339–46.

