

ARTICULO ORIGINAL

Riesgo de fibrosis hepática por el Score FIB-4 en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca. Subanálisis del estudio EMPUMIC

- Risk of liver fibrosis due to the FIB-4 Score in diabetic patients with heart failure. Subanalysis of the EMPUMIC study
- Risco de fibrose hepática pelo escore FIB-4 em pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca. Subanálise do estudo EMPUMIC

Zulay Andrea García Rojas¹

ORCID: 0000-0001-6797-7308

Gabriela Ormaechea

Gorricho¹

ORCID: 0000-0002-2981-7722

1-Universidad de la República.
Facultad de Medicina. Unidad
Académica Médica A.

Resumen

Introducción: La esteatosis hepática metabólica (MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) es una entidad que abarca hígado graso, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Su prevalencia está en aumento asociado al incremento de diabetes mellitus 2 (DM2) y obesidad, siendo un problema de salud pública a nivel mundial. La prevalencia de MASLD es de un 55.5%, 37.3% esteatohepatitis, 17% fibrosis hepática. También es considerada una comorbilidad de la insuficiencia cardíaca (IC) con un comportamiento bidireccional por el compromiso sistémico de ambas patologías. Existen métodos no invasivos, que pueden identificar el riesgo de fibrosis hepática como el score FIB-4. Estudios han mostrado el beneficio de la empagliflozina en MASLD. Este trabajo tiene como objetivo determinar la prevalencia del riesgo de presentar fibrosis hepática mediante el score FIB-4 y evaluar los cambios de la categoría del riesgo al año de recibir dicho fármaco.

Metodología: El presente subanálisis del trabajo EMPUMIC “uso de empagliflozina en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFeR)”. Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional de la población incluida en el estudio EMPUMIC, los datos fueron recolectados en Excel, se realizó el cálculo del score FIB-4 que cuenta con cuatro variables como son, edad, transaminasas (AST/ALT) y plaquetas.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes (17 hombres) con edad mediana de 61 años. Se observó un descenso significativo de los niveles de transaminasas con el tratamiento con empagliflozina ($p:0,015$). El 74,19% de los pacientes antes de empezar tratamiento con empagliflozina presentan riesgo de fibrosis hepática por el score FIB-4 y al año de tratamiento con este fármaco presentó una reducción significativa del riesgo ($p:0,049$).

Conclusiones: Se observó un alto riesgo de desarrollar fibrosis hepática en pacientes con IC y DMT2. El tratamiento por un año con empagliflozina mostró un cambio en la categoría de riesgo por el score FIB-4 y disminución de los niveles de transaminasas. Es importante pesquisar esta comorbilidad tan prevalente para poder realizar una intervención oportuna.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, fibrosis hepática, empagliflozina

Abstract

Introduction: Metabolic hepatic steatosis (MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) is an entity that includes fatty liver, steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis and hepatic carcinoma. Its prevalence is increasing associated with the increase in diabetes mellitus 2 (DMT2) and obesity, being a public health problem worldwide. The prevalence of MASLD is 55.5%, 37.3% steatohepatitis, 17% hepatic fibrosis. It is also considered a comorbidity of heart failure (HF) with a bidirectional behavior due to the systemic involvement of both pathologies. There are noninvasive methods that can identify the risk of liver fibrosis such as the FIB-4 score. Studies have shown the benefit of empagliflozin in MASLD. This work aims to determine the prevalence

of the risk of developing liver fibrosis using the FIB-4 score and evaluate the changes in the risk category one year after receiving said drug.

Methodology: This subanalysis of the EMPUMIC study “use of empagliflozin in diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)”. Retrospective, descriptive, observational study of the population included in the EMPUMIC study. The data were collected in Excel, the FIB-4 score was calculated, which has four variables such as age, transaminases (AST/ALT) and platelets.

Results: 31 patients (17 men) with a median age of 61 years were included. A significant decrease in transaminase levels was observed with treatment with empagliflozin (p: 0.015). 74.19% of patients before starting treatment with empagliflozin were at risk of liver fibrosis due to the FIB-4 score and one year after treatment with this drug, there was a significant reduction in risk (p: 0.049).

Conclusions: A high risk of developing liver fibrosis was observed in patients with HF and DMT2. One-year treatment with empagliflozin showed a change in the risk category by the FIB-4 score and a decrease in transaminase levels. It is important to investigate this very prevalent comorbidity in order to carry out a timely intervention.

Key words: heart failure, liver fibrosis, empagliflozin

Resumo

Introdução: A esteatose hepática metabólica (MASLD: doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica) é uma entidade que inclui fígado gorduroso, esteatohepatite, fibrose, cirrose e carcinoma hepático. Sua prevalência vem aumentando associada ao aumento do diabetes mellitus 2 (DMT2) e da obesidade, sendo um problema de saúde pública mundial. A prevalência de MASLD é de 55,5%, esteatohepatite 37,3% e fibrose hepática 17%. Também é considerada uma comorbidade de insuficiência cardíaca (IC) com comportamento bidirecional devido ao envolvimento sistêmico de ambas as patologias. Existem métodos não invasivos que podem identificar o risco de fibrose hepática, como o escore FIB-4. Estudos demonstraram o benefício da empagliflozina no MASLD. Este trabalho tem como objetivo determinar a prevalência do risco de apresentar fibrose hepática através do escore FIB-4 e avaliar as alterações na categoria de risco um ano após o recebimento do referido medicamento.

Metodologia: A presente subanálise do trabalho EMPUMIC “uso de empagliflozina em pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR)”. Estudo retrospectivo, descritivo, observacional da população incluída no estudo EMPUMIC, os dados foram coletados em Excel, foi calculado o escore FIB-4, que possui quatro variáveis como idade, transaminases (AST/ALT) e plaquetas.

Resultados: Foram incluídos 31 pacientes (17 homens) com idade mediana de 61 anos. Foi observada diminuição significativa nos níveis de transaminases com o tratamento com empagliflozina (p:0,015). Antes de iniciar o tratamento com empagliflozina, 74,19% dos pacientes apresentavam risco de fibrose hepática com base no escore FIB-4 e após um ano de tratamento com este medicamento houve redução significativa do risco (p:0,049).

Conclusões: Foi observado alto risco de desenvolver fibrose hepática em pacientes com IC e DMT2. O tratamento durante um ano com empagliflozina demonstrou alteração da categoria de risco para o escore FIB-4 e diminuição dos níveis de transaminases. É importante investigar esta comorbidade altamente prevalente para realizar uma intervenção oportuna.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, fibrose hepática, empagliflozina

Recibido: 10/07/2024 - **Aceptado:** 11/03/2025

Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Unidad Académica Médica A. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.
Correspondencia. E-mail: zagrmd@gmail.com / andrea278903@hotmail.com

Introducción

La esteatosis hepática metabólica (MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) es una enfermedad progresiva que puede conducir a hígado graso, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. El desarrollo de fibrosis hepática como evolución natural de la enfermedad aumenta el riesgo de complicaciones hepáticas y no hepáticas, estando relacionadas con el grado de fibrosis.

La relación bidireccional tanto epidemiológica como fisiopatológica entre MASLD y los trastornos metabólicos llevaron a una actualización de la nomenclatura y de los criterios diagnósticos. El término que se consideró más apropiado en el consenso 2023 fue el de enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD), definiéndose como la presencia de esteatosis hepática (detectada por imagen, biomarcadores, scores o histología hepática) asociado con DMT2, sobrepeso u obesidad, independientemente de la ingesta de alcohol o exclusión de otras etiologías de enfermedad hepática crónica, condiciones que anteriormente eran necesarias para su diagnóstico.

La prevalencia de MASLD está en aumento en parte debido al incremento de diabetes mellitus 2 (DMT2) y obesidad, siendo un problema de salud pública a nivel mundial ⁽¹⁾.

La prevalencia en DMT2 es el doble que la población general. Según el nivel de progresión se encuentra una prevalencia de 55,5% para MASLD, 37,3% de esteatohepatitis y 17% de fibrosis hepática (2-3).

A nivel nacional, se encontró una prevalencia de 69% en una unidad de insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección reducida (ICFER) y DMT2 y presentaban un riesgo moderado/severo de desarrollar fibrosis hepática calculado con el score FIB4⁽⁴⁾.

Múltiples estudios han demostrado que la MASLD también pueden presentar complicaciones a nivel extrahepático (Enfermedad cardiovascular (ECV), DMT2, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, apnea obstructiva del sueño y cáncer), lo que refleja que la MASLD se presenta como una enfermedad multisistémica y se identifica como el factor pronóstico el grado de fibrosis hepática ⁽⁵⁾.

Ma J y et al ⁽⁶⁾ sugieren la existencia de una relación bidireccional entre MASLD y factores de riesgo cardiovascular (CV). La MASLD se asocia al síndrome metabólico y ECV por múltiples vías como, insulinoresistencia, alteración del metabolismo lipídico, inflamación y disfunción endotelial. Estos mecanismos conducen a remodelación cardíaca, aterosclerosis y aumento de morbimortalidad CV.

Bonapance y et al ⁽⁷⁾ analizaron la correlación entre MASLD y alteraciones cardíacas en pacientes con DMT2 sin antecedente de cardiopatía isquémica, observando una mayor prevalencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo subclínica la que era proporcional al grado de esteatosis hepática. Este hallazgo fue independiente de otros factores de riesgo cardiovascular como HTA, edad, sexo, triglicéridos (TG) y HbA1c, concluyendo los autores que esta asociación era resultado de MASLD como marcador de acumulación de grasa ectópica en el miocardio.

Frente a la nueva evidencia las guías de práctica clínica sugieren que todos los pacientes con MASLD deben ser evaluados para determinar el riesgo CV independientemente de los factores de riesgo clásicos para ECV. Por otro lado, se sugiere que a todos los pacientes con alteraciones cardiometabólicas se les debe realizar screening por métodos no invasivos para evaluar el riesgo de fibrosis hepática y determinar su gravedad. ^(8,9)

Como se mencionó previamente, existe una relación bidireccional entre la MASLD y la presencia de insuficiencia cardíaca como parte del compromiso sistémico de ambas patologías. Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de esta asociación y del conocimiento de las complicaciones graves a nivel hepático y CV en la práctica clínica no siempre se tiene presente.

Tanto el pronóstico como la posibilidad de un tratamiento oportuno de esta entidad depende de la progresión de la fibrosis hepática siendo el proceso final del daño crónico a nivel hepático.

Se necesitan estrategias de screening para un diagnóstico oportuno y así poder delinear terapéuticas que amortigüen la carga de la enfermedad, disminuir las complicaciones y mortalidad. Existen métodos no invasivos, económicos y fáciles de implementar que pueden ayudar a identificar el riesgo de fibrosis hepática como es el score FIB-4, siendo este recomendado en el algoritmo de las guías de práctica clínica ^(9,10). Para su cálculo solo se requieren cuatro variables: edad, valor de transaminasas (AST/ALT) y recuento de plaquetas. Según el puntaje se puede

establecer el nivel de riesgo de desarrollar fibrosis: alto (>2.67), intermedio (1.30 a 2.67) o bajo (<1.30). Este score presenta un valor predictivo negativo elevado del 94,7%, una sensibilidad de 73,4%, un valor predictivo positivo de 82,1% y una especificidad de 98,2%^(11,12,13,14,15).

Según la evidencia disponible, el FIB-4 es la estrategia más rentable para el screening inicial en pacientes con prediabetes y factores de riesgo cardiometabólico o con DMT2. Además, su bajo costo, simplicidad y buena especificidad la convierten en la prueba inicial de elección⁽¹⁰⁾. En pacientes con FIB-4 indeterminado o de alto riesgo, se requiere una estratificación adicional con medición de la rigidez hepática mediante elastografía de transición (LSM), de no estar disponible, mediante biomarcadores de fibrosis sanguínea como la prueba de fibrosis hepática mejorada (ELF)⁽¹⁰⁾.

Nuevas terapéuticas como el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (iSGLT2) para el tratamiento de la DMT2, así como en portadores de IC con o sin DMT2, y en todo el espectro de la IC (IC FEVI reducida, IC levemente reducida, IC preservada) ha demostrado claros beneficios en términos de reducción morbilidad (reducción de peso, beneficios a nivel CV, renal), reducción de hospitalizaciones y reducción de mortalidad⁽¹⁶⁾.

Los iSGLT2 aumentan la excreción urinaria de glucosa actuando en el cotransportador Na-Glucosa tipo 2, bloquea la reabsorción de glucosa en los túbulos proximales renales de manera independiente de la insulina, provocando una reducción de los niveles plasmáticos de glucosa e insulina. Su uso aumenta significativamente el cambio de ácidos grasos (AG) de los tejidos adiposos y la absorción y beta-oxidación de los AG en el hígado. Se han demostrado efectos beneficiosos de la empagliflozina y otros iSGLT2 sobre el contenido de grasa hepática en pacientes con DMT2 y MASLD^(17,18,19).

El presente subanálisis del trabajo EMPUMIC⁽²⁰⁾ “uso de empagliflozina en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr)” tiene como objetivo determinar la prevalencia del riesgo de presentar fibrosis hepática mediante el score FIB-4 y evaluar los cambios de la categoría del riesgo al año de recibir empagliflozina.

Metodología

Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo, observacional de la población incluida en el estudio EMPUMIC en el período de un año de uso de empagliflozina.

Criterios de inclusión: DM2 con IC con fracción de eyección menor a 40%, menores de 81 años, hemoglobina glicosilada mayor a 7%, IMC mayor a 25kg/m².

Criterios de exclusión: Filtrado glomerular menor a 30ml/min/m², arteriopatía severa, infecciones urinarias recurrentes, cetoacidosis o insulinizados.

Procedimiento: Dado que es un estudio retrospectivo no se realizó ecografía de abdomen como método diagnóstico de esteatosis hepática. Los pacientes del estudio no presentaban otros factores de riesgo para desarrollar fibrosis hepática como alcohol o infecciones virales crónicas hepatotropas.

Los datos fueron recopilados de una base de datos de excel prediseñada para su posterior análisis. Se realizó el cálculo FIB-4 antes de iniciar empagliflozina y al año del tratamiento con el iSGLT2.

Estadística: La descripción de los datos cualitativos se presenta en tablas y gráficos de frecuencia. Las variables continuas se describen como medianas y rangos intercuartílicos (RIQ). El estudio de diferencias en el tiempo para variables continuas se realiza con test de Friedman para medidas repetidas en el mismo grupo de individuos. La diferencia entre dos tiempos para la misma población de pacientes se realizó con test de Wilcoxon. El nivel de significación corresponde a alfa 0,05. Se utilizó software STATA v.12.0 para el análisis.

Comité de Ética: el trabajo contó con la autorización del comité de ética médica del Hospital de Clínicas y consentimiento de los pacientes.

Resultados

Se incluyeron 31 pacientes, 17 hombres (54,8%), edad mediana de 61 años, IMC con mediana de 32.6 kg/m². La etiología más frecuente fue la isquémica en 54,8%. Tabla 1.

	Mediana n:31	RIQ	P
Sexo			NS
Femenino	14	45,1	
Masculino	17	54,8	
Edad (años)	61,0	56 – 68	NS
Etiología			NS
Isquémica	17	54,8	
No isquémica	14	45,1	
HTA	27	79,4	NS
FA	9	26,4	NS
TFG (mL/min/1,73m ²)	75,4	60,5 – 91,75	NS
FEVI (%)	30	21,5 – 38,5	NS
IMC (kg/m ²)	32,6	28,5 – 36,5	NS
Tratamiento			NS
Ezetimibe	3	9,6	
Estatina	24	77,4	
Fibrato	4	12,9	
IECA	19	61,2	
ARAI	7	22,5	
ARNI	5	16,1	
BB	31	100	
ARM	23	74,1	

Tabla 1: Características epidemiológicas de la población (n=31)

Abreviaturas: HTA- hipertensión arterial, FA – Fibrilación auricular, TFG- Tasa de filtrado glomerular, FEVI- Fracción de eyección Ventrículo Izquierdo, IMC – índice de masa corporal, RIQ- Rango Intercuartil, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARAII- antagonista del receptor de la angiotensina II, ARNI- inhibidor del receptor de angiotensina/Nepriilisina, BB- betabloqueante, ARM- antagonista de receptor de mineralocorticoide

En la tabla 2 se presentan los valores de transaminasas y plaquetas pre y post-tratamiento con empaglifozina. Se observó disminución de los niveles plasmáticos con el tratamiento con empaglifozina tanto de AST como de ALT (p: 0,015).

	Mediana n:31	RIQ	P
Transaminasas (ALT) sin tratamiento	54	28-70	0.0157
Transaminasas (ALT) con iSGLT2	35	25-54	
Transaminasas (AST) sin tratamiento	30	22-33	0.015
Transaminasas (AST) con iSGLT2	30	22-33	
Plaquetas sin tratamiento	223	198-235	0.31
Plaquetas con iSGLT2	223	198-240	

Tabla 2: Determinación de transaminasas y plaquetas pre y post-tratamiento con empaglifozina.

Abreviaturas: ALT-alanino aminotransferasa, AST-aspartato aminotransferasa, iSGLT2- inhibidor del cotransportador sodio-glucosa, RIQ- Rango Intercuartílico.

Se observó que un 74,19% de los pacientes antes de empezar tratamiento con empaglifozina presentan riesgo de desarrollar fibrosis hepática por el score FIB-4 (Gráfica 1) y se observó que al realizar un nuevo cálculo de FIB 4 al año de tratamiento con empaglifozina el riesgo bajo a 12,9%, con significancia estadística (p: 0,049) (Gráfica 2 y 3)

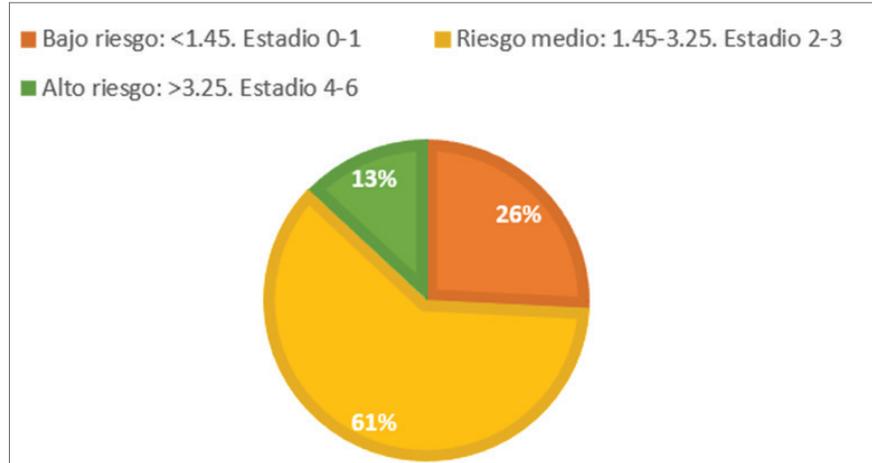


Gráfico 1: Cálculo de riesgo de fibrosis hepática por el score FIB-4 sin tratamiento con empagliflozina.

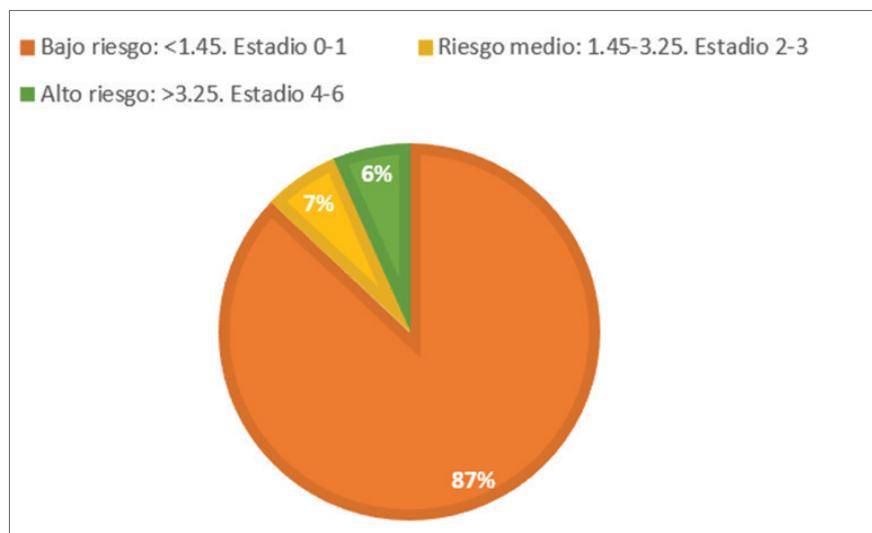


Gráfico 2: Cálculo de riesgo de fibrosis hepática por el score FIB-4 al año de tratamiento con empagliflozina.

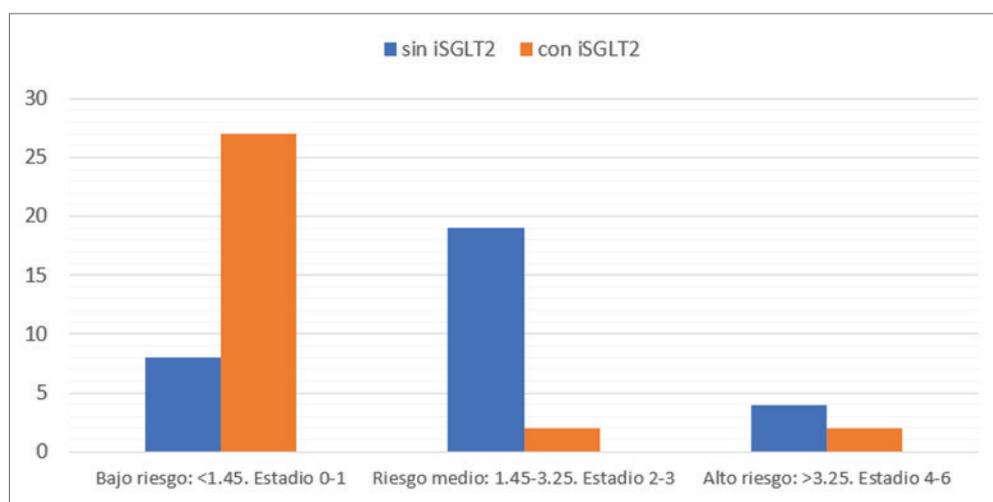


Gráfico 3: Comparativo del riesgo de fibrosis hepática por el score FIB-4 con tratamiento con y sin empagliflozina.

Discusión

Este subanálisis del estudio EMPUMIC aborda la importancia de pesquisar el riesgo de desarrollar fibrosis hepática tan prevalente en población con DMT2 e IC, calculado por el score FIB-4 y el impacto que puede determinar el tratamiento luego de año de la prescripción de empagliflozina.

Desafortunadamente, la intervención y la prevención de esta entidad no se realiza en fases tempranas, puesto que existe una subestimación de esta. Por dicha razón se debe realizar un adecuado screening, máxime en pacientes con factores de riesgo para desarrollarla. La estrategia para su evaluación y manejo debe ser multidisciplinaria ⁽²¹⁾.

Este estudio se enfocó en evaluar el riesgo de fibrosis hepática, dado que tanto el pronóstico como la posibilidad de un tratamiento oportuno depende de la progresión de la fibrosis hepática, siendo este el proceso final del daño crónico a nivel hepático.

Existen métodos no invasivos, económicos y fáciles de implementar que pueden ayudar a identificar el riesgo de fibrosis hepática como es el score FIB-4, siendo actualmente recomendado por las guías de práctica clínica. ^(9,10). Por tal motivo se escogió este método no invasivo para evaluar el riesgo de fibrosis hepática y no otros scores.

Se observó una prevalencia elevada de 74,19% con riesgo de desarrollar fibrosis hepática, siendo incluso mayor que la reportada en estudios internacionales (50-60%) ^(2,3).

Respecto a los valores de transaminasas se observó una reducción con significancia estadística como lo observado en otros estudios. Taheri y et al ⁽¹⁷⁾ evidenciaron que a las 24 semanas de tratamiento con empagliflozina hubo una disminución significativa en los niveles de transaminasas, mientras que no se observó en el grupo placebo (sin empagliflozina), también demostraron un descenso significativo de la rigidez hepática mediada por elastografía, mientras que en el grupo placebo presentó una ligera disminución. Lail y et al ⁽²²⁾ informaron mejoras en los histológicos (esteatosis, fibrosis y abombamiento de los hepatocitos) en el 44% de los pacientes tratados con empagliflozina, mediante muestras obtenidas por biopsia.

Genua y et al observaron que los pacientes tratados con canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina presentaron una reducción del grado de esteatosis hepática y de enzimas hepáticas. Sin embargo no hay datos disponibles sobre posible beneficio en esteatohepatitis y fibrosis ⁽¹⁶⁾.

En cuanto al cambio del cálculo de riesgo de fibrosis por el score FIB-4 al año de tratamiento con empagliflozina, en nuestro estudio se observó un descenso del riesgo a 12,9% con significancia estadística, diferente a lo observado en otros estudios con iSGLT2 ^(23,24). Sin embargo, otros estudios si demostraron una reducción significativa en el score FIB-4 con iSGLT2 ^(25,26,27).

Por otro lado, respecto a los valores de plaquetas no se observó significancia estadística antes y después del tratamiento y no hay estudios específicos de iSGLT2 e influencia en valores de la seria plaquetaria.

Es de destacar que los pacientes del estudio como se mencionó anteriormente no presentaban otros factores de riesgo que conllevaran al riesgo de desarrollar fibrosis hepática.

Entre las fortalezas de este trabajo se destaca que es el primer estudio a nivel nacional, realizado en condiciones de vida real, que evalúa el riesgo de fibrosis hepática en pacientes con IC y DMT2 mediante un método no invasivo, el Score FIB-4. Asimismo, se resalta el posible impacto positivo de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) a nivel hepático.

El estudio también presenta algunas limitaciones. Primero, al tratarse de un subanálisis retrospectivo, no se contaba aún con evidencia suficiente sobre los efectos de los iSGLT2 en todas las etapas evolutivas de MASLD, lo que impidió la realización de ecografía abdominal y elastografía hepática en pacientes con riesgo intermedio-alto de fibrosis hepática para correlacionar con el Score FIB-4. En segundo lugar, el estudio incluye una muestra pequeña y carece de un grupo control. Por último, no fue posible excluir completamente el impacto de otros tratamientos en los resultados. Serán necesarios estudios prospectivos que incorporen técnicas no invasivas adicionales para clarificar el efecto de los iSGLT2 en la fibrosis hepática.

Conclusiones

Se observó un alto riesgo de desarrollar fibrosis hepática en pacientes con IC y DMT2. El tratamiento por un año con empagliflozina mostró una disminución de los niveles de las transaminasas con mayor impacto a nivel de ALT y un cambio en la categoría de riesgo por el score. Es importante pesquisar esta comorbilidad tan prevalente para poder realizar una intervención oportuna.

Bibliografía

- 1- 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 Jul;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- 2- Chan KE, Koh TJL, Tang ASP, Quek J, Yong JN, Tay P, et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10 739 607 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9):2691-2700. doi: 10.1210/clinem/dgac321
- 3- Liu J, Ayada I, Zhang X, Wang L, Li Y, Wen T, et al. Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Mar;20(3):e573-e582. doi: 10.1016/j.cgh.2021.02.030.
- 4- Garcia, Z, Olaya Q, Silva M, Ormaechea G, Evaluación de riesgo de fibrosis hepática en pacientes con diabetes mellitus por el FIB-4 [Internet]. *Semana Académica* 2024. Montevideo: Hospital de Clínicas, 2024 [citado: 05/03/2024] Disponible en: <https://www.semanacademica.hc.edu.uy/index.php/galeria-eposters-2022/345-evaluacion-del-riesgo-de-fibrosis-hepatica-en-diabetes-mellitus-por-el-score-fib4>
- 5- Pipitone RM, Ciccioli C, Infantino G, La Mantia C, Parisi S, Tulone A, et al. MAFLD: a multisystem disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023 Jan 28;14:20420188221145549. doi: 10.1177/20420188221145549.
- 6- Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol.* 2017 Feb;66(2):390-397. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.022.
- 7- Bonapace S, Perseghin G, Molon G, Canali G, Bertolini L, Zoppini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Feb;35(2):389-95. doi: 10.2337/dc11-1820.
- 8- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):659-689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
- 9- European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024 Sep;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031
- 10- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S52-S76. doi: 10.2337/dc24-S004
- 11- Rivadeneira Poveda NE, Jurado Melo VC. Updated diagnosis, treatment, and complications of the fatty liver disease. *AD [Internet].* 2023 [cited 05/03/2024] ;6(1.2):6-29. Available from: <https://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/AnatomiaDigital/article/view/2505>
- 12- McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017 May;112(5):740-751. doi: 10.1038/ajg.2016.453.
- 13- Filozof CM, Jones S, Goldstein BJ. Liver Fibrosis as Assessed by the FIB-4 Index in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM). *Diabetes* 2018 Jul; 67(Suppl. 1). doi: 10.2337/db18-1570-P.
- 14- Ouzan D, Mosnier A, Penaranda G, Daviaud I, Joly H, Muntlak M, et al. Prospective screening for significant liver fibrosis by fibrosis-4 in primary care patients without known liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec 1;33(1S Suppl 1):e986-e991. doi: 10.1097/MEG.0000000000002340.
- 15- Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int.* 2021 Feb;41(2):261-270. doi: 10.1111/liv.14669.
- 16- Genua I, Iruzubieta P, Rodríguez-Duque JC, Pérez A, Crespo J. NAFLD and type 2 diabetes: A practical guide for the joint management. *Gastroenterol Hepatol.* 2023 Dec;46(10):815-825. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.002.
- 17- 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.* 2020 Nov;37(11):4697-4708. doi: 10.1007/s12325-020-01498-5

- 18-Jung CH, Mok JO. The Effects of Hypoglycemic Agents on Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Focused on Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *J Obes Metab Syndr*. 2019 Mar;28(1):18-29. doi: 10.7570/jomes.2019.28.1.18.
- 19-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 Feb;43(2):298-305. doi: 10.2337/dc19-0641.
- 20-García Rojas ZA, Cristancho Sierra DM, Pérez Papadópolos AV, Ormaechea Gorricho G. Uso de empagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca. *Rev Urug Med. Interna*. 12 de julio de 2022 doi: 10.26445/07.02.4.
- 21-Prieto-Ortiz JE, Sánchez-Luque CB, Ortega-Quiroz R. Hígado graso (parte 2): enfoque clínico y tratamiento. *Rev. colomb*. 2023; 38(1): 46-58. doi: 10.22516/25007440.979
- 22-Lai L-L, Vethakkan SR, Mustapha NRN, Mahadeva S, Chan W-K. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):623-631. doi: 10.1007/s10620-019-5477-1.
- 23-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):285-292. doi: 10.1111/dom.13520.
- 24-Leiter LA, Forst T, Polidori D, Balis DA, Xie J, Sha S. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2016 Feb;42(1):25-32. doi: 10.1016/j.diabet.2015.10.003.
- 25-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 Oct;40(10):1364-1372. doi: 10.2337/dc17-0518.
- 26-Katsuyama H, Hamasaki H, Adachi H, Moriyama S, Kawaguchi A, Sako A, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Chart-Based Analysis. *J Clin Med Res*. 2016 Mar;8(3):237-43. doi: 10.14740/jocmr2467w.
- 27-Pallarés V, Escobar C, Egocheaga I, Obaya J.C. Impacto de dapagliflozina en los factores de riesgo cardiovascular: más allá del control de la glucemia. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 2021. 47 (Supp 1): 1-4. doi: 10.1016/j.semerg.2021.09.009

Nota de contribución autorial

Zulay Andrea García Rojas: conceptualización, curación de datos, análisis formal, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Gabriela Ormaechea Gorricho: conceptualización, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Nota de referencia autorial

Zulay Andrea García Rojas: Médico. Postgrado de Medicina Interna. Asistente Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Asistente Unidad Académica Médica A.

Gabriela Ormaechea Gorricho: Médico. Especialista en Medicina Interna. Fellow de la ACP. Coordinadora de la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Profesor Titular de la Unidad Académica Médica A.

Nota de disponibilidad de datos

Los autores declaran que el conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentran disponibles.

Nota del editor

El editor responsable por la publicación del presente artículo es la Dra. Mercedes Perendones.