



Categoría: Congreso de la Fundación Salud, Ciencia y Tecnología 2023

ORIGINAL

Therapeutic effect of Gliflozins in Nonalcoholic Hepatic Steatosis

Efecto terapéutico de las Gliflozinas en la Esteatosis Hepática no alcohólica

Antonella Maribel Salto¹  , Marcelo Adrián Estrin¹  

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Buenos Aires, Argentina.

Citar como: Salto AM, Estrin MA. Therapeutic effect of Gliflozins in Nonalcoholic Hepatic Steatosis. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2023; 1:149. DOI: <https://doi.org/10.56294/piii2023149>

Recibido: 16-09-2023

Revisado: 24-09-2023

Aceptado: 01-10-2023

Publicado: 10-11-2024

Editor: Rafael Romero-Carazas 

ABSTRACT

Background: The disease called non-alcoholic fatty liver (NAFLD its acronym in English) is the most common chronic liver disease worldwide, its general prevalence is high, on average 25%. One study showed that the prevalence of NAFLD is increasing with approximately 3.6 million cases each year. Metabolic stress is closely related to insulin resistance (IR). It is frequently associated with metabolic syndromes such as obesity and dyslipidemia.

Material and methods: Systematic review with qualitative and quantitative database of the platform PUBMED. The articles were downloaded from the PUBMED platform and the Zotero program was used to make proper citations and references. Articles that include adult patients of both biological sexes will be analyzed.

Keywords: Gliflozins; fatty liver; Diabetes; Non-alcoholic fatty liver.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad denominada hígado graso no alcohólico (NAFLD sus siglas en Ingles) es la enfermedad hepática crónica más común en todo el mundo, su prevalencia general es elevada, en promedio de un 25%. Un estudio demostró que la prevalencia de NAFLD está aumentando con aproximadamente 3,6 millones de casos cada año. El estrés metabólico está estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina (IR). Frecuentemente está asociada con síndromes metabólicos como la obesidad y la dislipidemia.

Material y métodos: Revisión sistemática con base de datos cualitativos y cuantitativos de la plataforma PUBMED. Los artículos fueron descargados de la plataforma PUBMED y se utilizó el programa Zotero para hacer las debidas citas y referencias. Se analizarán artículos que incluyen pacientes adultos de ambos sexos biológicos.

Resultados: Para la búsqueda de información se utilizó en la plataforma PUBMED los términos MESH que generaron 1.344 artículos en este último año, luego se focalizo la búsqueda de artículos que tengan

relación con hígado graso no alcohólico. Se analizaron en profundidad 16 artículos, y finalmente se seleccionaron 12 artículos para el análisis final.

Palabras clave: Gliflozinas; hígado graso; Diabetes; Hígado graso no alcohólico.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la diabetes tipo 2 se encuentra incrementándose en todo el mundo, y ocurre concomitantemente con un aumento en la prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). La coexistencia de estas dos condiciones es bien conocida, la asociación impulsa una relación bidireccional patológica en la que la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés) aumenta el riesgo de diabetes tipo 2, y esto favorece y acelera la progresión de NAFLD.(1)

La NAFLD es la enfermedad hepática más común en todo el mundo y afecta a un 25% a 30% de la población mundial.

Alrededor del 55% de las personas con diabetes tipo 2 sufren de NAFLD, mientras que en los países asiáticos hasta el 68% de los pacientes con diabetes tipo 2 también padecen NAFLD.

La NAFLD tiene varias etapas progresivas, el 30% de los pacientes con NAFLD progresan a Esteatohepatitis no alcohólica. Estos pacientes tendrán mayor predisposición a padecer cirrosis y carcinoma hepatocelular. La NAFLD suele caracterizarse por la presencia de esteatosis Hepatocitos ($\geq 5\%$ de hepatocitos afectados). Mientras tanto, NASH es una enfermedad más agresiva caracterizada por presentar también esteatosis del hígado- incluyendo inflamación hepatocelular (es decir, daño hepatocitario) y necroinflamación lobulillar con o sin fibrosis pericelular y peri sinusoidal. Aunque los pacientes con NAFLD pueden ser asintomáticos. En particular, algunas personas pueden experimentar fatiga y dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, como asimismo los pacientes con NAFLD son más propensos a la obesidad e hipertensión arterial, presentando hepatomegalia de leve a moderada. A nivel laboratorial se puede observar Hiperlipidemia, hiperglucemia, un leve a moderado aumento de la sensibilidad a la insulina y los niveles de enzimas Hepatocitos, especialmente alanina y aspartato aminotransferasa (ALT y AST). La presentación clínica de la NASH es similar a la de la NAFLD, Para el diagnóstico de EHNA se utilizan métodos histológicos de referencia como una biopsia de hígado. Esta técnica es altamente invasiva, y está sujeta a error de muestreo y puede causar complicaciones. El ultrasonido es el método diagnóstico principal.(2)

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y bibliografías escaneadas manualmente a artículos relacionados.

Se realizó una búsqueda en estudios independientes y publicados en inglés y español, se revisaron las listas de referencias de artículos relevantes para verificar su precisión e identificación académica. Finalmente, todos los estudios fueron recuperados y se procedió a su lectura.

Alteración de Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) en la fisiopatología asociada a hígado graso no alcohólico

SGLT-2 es una proteína expresada en la membrana luminal de los túbulos renales proximal a los riñones y afecta aproximadamente al 90% de la reabsorción de glucosa.

SGLT-2i, también conocido como Gliflozinas, impiden la reabsorción de glucosa en la circulación dando como resultado aumenta de la excreción de azúcar con la orina, por lo tanto, la diuresis osmótica y natriuresis inducida por glucosa que afecta a varios parámetros metabólicos. Como resultado, además de

debilitar Toxicidad por glucosa, la pérdida de peso por glucosuria, lo cual produce una pérdida de la masa grasa corporal.(3) Además, la natriuresis reduce la presión arterial, el volumen plasmático y la albuminuria, generando así efectos beneficiosos sobre el corazón y los riñones. Vale la pena mencionar que el efecto sobre la diabetes se reduce a un nivel bajo de azúcar en la sangre al limitar la hipoglucemia es posible. Según informes respecto de SGLT-2 se expresa en las células alfa del páncreas, que son responsables de la secreción de glucagón, aumentando la relación glucagón/insulina e inhibiendo la liberación de insulina causada por los niveles hipoglucemia, contribuyendo el metabolismo de los carbohidratos al metabolismo de los lípidos, que provocan la activación de la gluconeogénesis hepática.(4)

Esto reduce los niveles de triglicéridos en el hígado y estimula su oxidación.

Los ácidos grasos que inducen cetosis en el hígado.

La reabsorción renal de cuerpos cetónicos aumenta aún más producto de la secreción de glucagón, que se convierten en Cetoacidosis normoglucémica, un efecto secundario que ocurre en un pequeño número de pacientes

Además de los riñones, SGLT-1 también se encuentra en el intestino proximal, donde reside el principal mediador de la absorción de glucosa; por lo tanto, inhibe también los

niveles posprandiales de azúcar en la sangre y de insulina. Teniendo en cuenta todos los factores anteriores, el mecanismo subyacente de SGLT-2i(5) En la Figura 1 se resume los factores que contribuyen a la mejora en NAFLD.

Lo primero, la transición del metabolismo de los carbohidratos al metabolismo de los lípidos.

En segundo lugar, la lipólisis, la disminución de la oxidación de glucosa y la oxidación elevada de ácidos grasos libres también son importantes en la atenuación de NAFLD(5)

La glucosa y la oxidación mejorada de ácidos grasos libres también son importantes, en tercer lugar, el nivel de azúcar en la sangre estimula la proteína de unión al

elemento de respuesta a los carbohidratos, siendo un

factor de transcripción clave en el proceso de novolipogénesis. Cuarto la resistencia a la insulina favorece el desarrollo y progresión de la esteatosis hepática.(6)

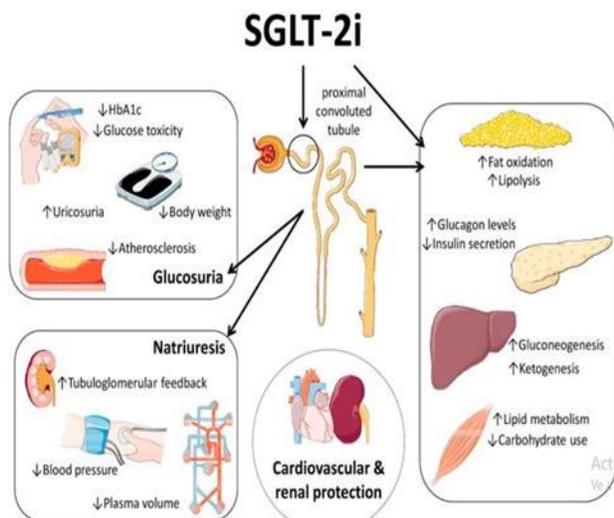


Fig. 1:

El principal mecanismo de acción de SGLT-2i es aumentar la excreción de glucosa en la orina, la glucosa en la sangre y reduce el peso corporal, lo que reduce los niveles de (un factor clave en el manejo de NAFLD) así como la uricosúrica conduce a una mejoría. Sobre la aterosclerosis. La glucosuria también promueve la natriuresis, lo que conduce a un aumento de la presión arterial. La presión arterial y el volumen disminuyen, y aumenta la retroalimentación túbulo-bulbo. Por lo tanto, el efecto mencionado anteriormente conduce a la protección del corazón y los riñones. que se relaciona con para el metabolismo de las grasas, SGLT-2i provoca un aumento en la relación de glucagón a insulina, mejorando así la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas. Cuando se usa glucosa, hay limita el aumento de la oxidación de ácidos grasos y la lipólisis. Como resultado, los cuerpos cetónicos, que son productos del hígado, se utilizan como una solución de energía alternativa. Abreviaturas: NAFLD, enfermedad del hígado graso no alcohólico; SGLT-2i, inhibidor del cotransportador de sodio- glucosa 2.

Efecto de diferentes SGLT-2i sobre la esteatosis

tabla 1

Efecto de varios SGLT-2i sobre la esteatosis hepática, la inflamación y la fibrosis en estudios con animales confirmados histológicamente.

Estudiar	SGLT-2i	modelo animal	esteatosis	Inflamación	Fibrosis
Kabil y Mahmoud (2018)	canagliflozina	Ratas Wistar diabéticas, con ratones	Sí	Sí	N/A
Shiba et al. (2018)	canagliflozina	HFD MC4R-KO, con dieta occidental	No	Sí	Sí
Hayashizaki-Someya et al. (2015)	ipragliflozina	Ratas Wistar, con dieta CDAA	Sí	No	Sí
Honda et al. (2016)	ipragliflozina	Ratones C57BL/6 J, con dieta AMLN KK-A _y	Sí	Sí	Sí
Tahara y Takasu (2019)	ipragliflozina	ratones diabéticos, en HFD C57BL/6 J	Sí	Sí	Sí
Komiya et al. (2016)	ipragliflozina	ratones ob/ob, en HFD C57BL/6 J STZ	Sí	Sí ^a	N/A
Jojima et al. (2016) Petito-da-Silva et al. (2019) Xu et al. (2017)	Empagliflozina	ratones diabéticos, en HFD C57BL/6 J	Sí	Sí	Sí
	Empagliflozina	ratones, en HFD	Sí	N/A	N/A
	Empagliflozina	Ratones C57BL/6 J, en HFD Ratones	Sí	Sí ^a	N/A
Nasiri-Ansari et al. (2021)	Empagliflozina	C57BL/6 J ApoE (-/-), en HFD Ratones	Sí	Sí	N/A
Meng et al. (2021)	Empagliflozina	diabéticos C57BL/6 J STZ, en HFD	Sí	NA	N/A
Qiang et al. (2015)	luseogliflozina	C57BL/6 J ratones diabéticos inducidos por nicotinamida y STZ, en	Sí	Sí ^a	Sí
Yoshioka et al. (2021)	Tofogliflozina	ratones HFD MC4R-KO, con dieta occidental, con dietil nitrosamina	No	Sí	Sí

Abreviaturas: AMLN, esteatohepatitis hepática no alcohólica por amilina; ApoE (-/-), ratones knockout para apolipoproteína E; CDAA, dieta definida por l-aminoácidos deficiente en colina; DFH, dieta rica en grasas; MC4R-KO, inactivación del receptor de melanocortina 4; NA, no disponible; SGLT-2i, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; STZ, estreptozotocina.

^aEl resultado fue indicado por biomarcadores de inflamación.

Datos clínicos para SGLT-2i en NAFLD

Tabla 2

Ensayos clínicos publicados sobre SGLT-2i en pacientes con NAFLD.

Estudio	SGLT-2i	Función del hígado paralelo	Imágenes	Índices de esteatosis	Índices de fibrosis	Biopsia hepática
Cusi et al. (2019)	canagliflozina	-----	1H-MRS	N/A	N/A	N/A
Akuta et al. (2019)	canagliflozina	ALT, AST, GGT	LSM por transitorio elastografía	N/A	N/A	Puntuación de actividad NAFLD sin empeoramiento en fibrosis
Ito et al. (2017)	ipragliflozina	ALT, AST, GGT	Relación L/S en tomografía computarizada	N/A	FIB-4	N/A
Bando et al. (2017)	ipragliflozina	ALT, AST	Relación L/S en tomografía computarizada	N/A	FIB-4	N/A
Satar et al. (2018)	Empagliflozina	ALT, AST	N/A	N/A	N/A	N/A
Taheri et al. (2020)	Empagliflozina	ALT, AST	CAP y LSM por elastografía transitoria	N/A	NFS, FIB-4, ABREL	N/A
Chehrehgoshia et al. (2021)	Empagliflozina	ALT, AST	CAP y LSM por elastografía transitoria	N/A	NFS, FIB-4, ABREL	N/A
Kahl et al. (2020)	Empagliflozina	ALT, GGT	1H-MRS	N/A	N/A	N/A
Kuchay et al. (2018)	Empagliflozina	ALT, AST, GGT	MRI-PDFF	N/A	N/A	N/A
Lai et al. (2020)	Empagliflozina	ALT, AST, GGT	-----	N/A	N/A	Esteatosis, inflamación lobulillar y grado de balorización de hepatocitos, y estado de fibrosis
Shimizu et al. (2019)	dapagliflozina	ALT, AST, GGT	CAP y LSM por elastografía transitoria	N/A	NFS, FIB-4	N/A
Latva-Rasku et al. (2019)	dapagliflozina	ALT, AST	MRI-PDFF	N/A	N/A	N/A
Eriksson et al. (2018)	dapagliflozina	ALT, AST, GGT	MRI-PDFF	N/A	N/A	N/A
Harreiter et al. (2021)	dapagliflozina	ALT, AST, GGT	SRA	FLI	FIB-4	N/A
Seino (2021)	luseogliflozina	ALT, AST, GGT	N/A	FLI	NFS, FIB-4	N/A
Yoneda et al. (2021)	Tofogliflozina	ALT, AST, GGT	MRI-PDFF y MRE-LSM	N/A	FIB-4	N/A

Abreviaturas: (1H)-MRS, (protón)-espectroscopia de resonancia magnética; ALT, alanina transaminasa; AST, aspartato transaminasa; CAP, parámetro de atenuación controlada; FIB-4, fibrosis-4; FLI, índice de hígado graso; GGT, gamma-glutamil transferasa; relación L/S, relación de atenuación hígado-bazo; LSM: medida de la rigidez hepática; ERM, elastografía por resonancia magnética; IRM, imágenes por resonancia magnética; MRI-PDFF, fracción de grasa de densidad de protones derivada de MRI; NA, no disponible; NAFLD, enfermedad del hígado graso no alcohólico; NFS: puntuación de fibrosis NAFLD; SGLT-2i, inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2.

Arti

No solo centrándose en la esteatosis hepática, sino posiblemente en la inflamación y fibrosis, SGLT-2i se considera un candidato prometedor.(3)

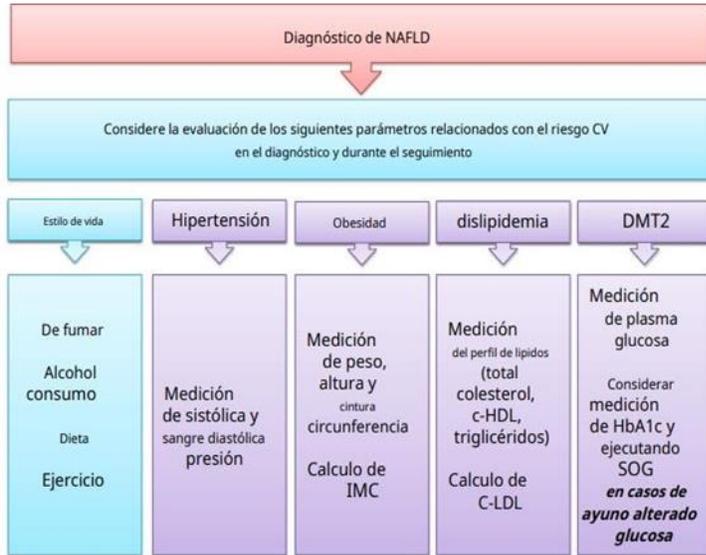
La Tabla 2 resume los ensayos clínicos disponibles. Se ha informado que la canagliflozina reduce los triglicéridos hepáticos (verificado por espectroscopia de resonancia magnética de protones) en 26 pacientes con DM2. El cambio en los triglicéridos hepáticos no fue significativo en el grupo de empagliflozina en comparación con el grupo de placebo; en este estudio el grupo placebo tenía triglicéridos hepáticos basales significativamente más altos. (7)

Determinación de factores de riesgo Cardiovasculares en pacientes con NAFLD

Las directrices conjuntas de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)/Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO) recomiendan encarecidamente que todos los pacientes con NAFLD se sometan a pruebas de detección de ECV, al menos utilizando información detallada. Valoración de factores de riesgo CV. La American Gastroenterological Association (AGA) recomienda la estratificación del riesgo CV para todos los pacientes con NAFLD y enfermedades metabólicas comórbidas como la obesidad, la DM2, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Directrices del Colegio Americano de Cardiología (ACC)/Asociación Americana del Corazón (AHA). La Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) también recomienda que se evalúe el riesgo CV de los pacientes con NAFLD en cada visita de seguimiento; ALEH recomienda el uso del Framingham Score como un medio efectivo, simple y rentable para la derivación temprana de pacientes con alto riesgo CV a un cardiólogo. Sin embargo, cabe señalar que la puntuación de Framingham, así como otras calculadoras de riesgo CV, no se han validado específicamente para la población con NAFLD. El Grupo de Trabajo de Asia-Pacífico sobre NAFLD (APWP) recomienda que los pacientes con NAFLD sean evaluados para detectar otros componentes

metabólicos, incluida la DM2, la dislipidemia y la hipertensión arterial, pero también enfatiza que los datos para respaldar la detección de ECV se consideran insuficientes.(8)

Aunque la mayoría de las guías recomiendan la detección de factores de riesgo CV en NAFLD, dado que la ECV es la principal causa de muerte, las recomendaciones anteriores están en gran medida al nivel de la opinión de expertos debido a la escasez de estudios bien diseñados que evalúen la utilidad de la detección recomendada. beneficios de costos a largo plazo. Por supuesto, hasta que se disponga de datos más concretos, acordamos evaluar periódicamente los factores de riesgo CV.



Entre los inhibidores de SGLT2 utilizados actualmente, la empagliflozina tiene la mayor especificidad para SGLT2. Posee propiedades hipoglucemiantes, de disminución del peso corporal, además de efectos beneficios cardiovasculares.

Como alternativa de primera elección a la metformina, ya que varios ensayos han demostrado esto en comparación con el placebo.

La empagliflozina disminuyó HbA1c, FPG y SBP favoreciendo así la pérdida de peso.

El efecto hipoglucemiante de la empagliflozina no es inferior a la sitagliptina o glicemipirida, la empagliflozina reduce la Presión arterial sistólica y peso corporal en comparación con sitagliptina. La empagliflozina 25 mg es mejor que sitagliptina dando como resultado una mayor reducción de la HbA1c.(9)

Dapagliflozina

En cuanto al efecto hipoglucemiante de dapagliflozina los ensayos aleatorios fueron similares a los inhibidores de SGLT-2 anteriores. El tratamiento adyuvante con Dapagliflozina beneficia clínicamente a pacientes con DMT2 mal controlada, con sitagliptina con o sin metformina. comparado con la exenatida en combinación con la monoterapia con dapagliflozina puede mejorar varios parámetros glucémicos y factores de riesgo cardiovascular. Pacientes con DM2 mal controlada con Metformina. En comparación con pioglitazona, dapagliflozina no se demostraron déficits en el control glucémico, Sus propiedades reductoras son especialmente útil para los pacientes.

En un número 102 pacientes con DM2 y EHGNA (determinada por ultrasonido), después de 3 meses de tratamiento, Dapagliflozina (10 mg diarios) redujo significativamente los niveles de transaminasas más que la dipeptidil peptidasa-4i. Los niveles de transaminasas se normalizaron en la mayoría de los pacientes que tomaban dapagliflozina. En otro estudio observacional retrospectivo, la dagliflozina redujo

significativamente la HbA1c, la glucosa en ayunas, el peso corporal, la presión arterial sistólica y los niveles de aminotransferasa en 69 pacientes con DM2 después de 6 meses. Además, mejoraron las pruebas hepáticas, las puntuaciones de esteatosis y fibrosis (mediante elastografía transitoria, mediciones), posiblemente debido a las reducciones inducidas por dapagliflozina en el tejido adiposo visceral y el peso corporal. También se informó que la dapagliflozina (10 mg/día) en combinación con ácidos carboxílicos omega-3 reduce significativamente la grasa hepática (medida por resonancia magnética: fracción de grasa de densidad protónica) después de 12 semanas en 84 pacientes con DM2 y EHGNA. Otro ensayo clínico mostró que la dapagliflozina (5 mg diarios) mejoró significativamente el hígado y la grasa subcutánea en 55 pacientes con DM2 después de 6 meses. El tratamiento con dapagliflozina durante 24 semanas redujo significativamente el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, el índice cintura-cadera, la masa grasa corporal, la Hemoglobina glicosilada, la glucosa en ayunas, la insulina y las pruebas de función hepática.(10)

CONCLUSIÓN

La NAFLD se considera una enfermedad con una incidencia elevada y se espera que aumente con la prevalencia de obesidad y DM2, por lo antedicho la enfermedad no tiene un curso libre de complicaciones severas. Se requiere atención especial, diagnóstico y tratamiento oportuno. Siendo el objetivo terapéutico reducir sus complicaciones a largo plazo, a pesar de la alta prevalencia, no existe un tratamiento autorizado para la entidad NAFLD. Aunque la dieta y el ejercicio pueden ofrecer mejoría, la NAFLD es difícil de mantener sin complicaciones en la mayoría de los pacientes a largo plazo.

Los inhibidores de SGLT2 pueden controlar la glucemia en pacientes con DM2 tratados previamente con metformina con un perfil de seguridad similar al del placebo u otros agentes antidiabéticos como la sitagliptina. Los inhibidores de SGLT2 no afectan la secreción de insulina, pero se ha demostrado clínicamente que mejoran la función de las células β y aumentan la sensibilidad a la insulina. El efecto de los inhibidores de SGLT2 sobre los lípidos en sangre se manifiesta por un aumento de LDL y HDL y una disminución de los niveles de triglicéridos. En comparación con la pioglitazona, los inhibidores de SGLT2 reducen significativamente las puntuaciones o scores de gravedad de hígado graso, lo que significa que los inhibidores de SGLT2 pueden convertirse en la primera opción para los pacientes con diabetes tipo 2 y NAFLD. En cuanto a beneficios cardiovasculares (p. ej., HHF y muerte cardiovascular) Los inhibidores de SGLT2 son diversos y sus mecanismos están parcialmente dilucidados. Sin embargo, el efecto de los inhibidores de SGLT-2 sobre el riesgo de accidente cerebrovascular no mortal o infarto de miocardio fue neutral. Varios estudios han demostrado claramente que los inhibidores de SGLT2 mejoran los resultados renales en pacientes con insuficiencia renal crónica.

REFERENCIAS

1. Nagoya T, Kamimura K, Goto R, Shinagawa-Kobayashi Y, Niwa Y, Kimura A, et al. Inhibition of sodiumglucose cotransporter 2 ameliorates renal injury in a novel medaka model of nonalcoholic steatohepatitisrelated kidney disease. *FEBS Open Bio.* diciembre de 2019;9(12):2016-24.
2. Machida T, Obara T, Miyazaki M, Inoue J, Mano N. Trends in drug prescriptions for type 2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia among adults with non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology.* 1 de julio de 2022;27(4):100699.
3. ElMahdy MKh, Helal MG, Ebrahim TM. Potential antiinflammatory effect of dapagliflozin in HCHF diet- induced fatty liver degeneration through inhibition of TNF- α , IL-1 β , and IL-18 in rat liver. *International Immunopharmacology.* 1 de septiembre de 2020;86:106730.

4. Polyzos SA, Kechagias S, Tsochatzis EA. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: associations and treatment considerations. *Aliment Pharmacol Ther.* octubre de 2021;54(8):1013-25.
5. Xu B, Li S, Kang B, Zhou J. The current role of sodiumglucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovascular Diabetology.* 25 de mayo de 2022;21(1):83.
6. Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte.* 3 de abril de 2018;7(2):121-8.
7. Nagoya T, Kamimura K, Goto R, Shinagawa-Kobayashi Y, Niwa Y, Kimura A, et al. Inhibition of sodiumglucose cotransporter 2 ameliorates renal injury in a novel medaka model of nonalcoholic steatohepatitisrelated kidney disease. *FEBS Open Bio.* 2019;9(12):2016-24.
8. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: CoSponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocrine Practice.* 1 de mayo de 2022;28(5):528-62.
9. White JR. Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Review of the Evidence. *Ann Pharmacother.* 1 de mayo de 2015;49(5):582-98.
10. Luo J, Sun P, Wang Y, Chen Y, Niu Y, Ding Y, et al. Dapagliflozin attenuates steatosis in livers of high-fat diet-induced mice and oleic acid-treated L02 cells via regulating AMPK/mTOR pathway. *European Journal of Pharmacology.* 15 de septiembre de 2021;907:174304.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.