

# INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

TRABAJO DE FIN DE GRADO  
NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA 2023-2024



---

# Universidad de Valladolid

AUTOR: CARLA MARTÍN MARTÍN

TUTOR: MARTA MARTÍN FERNÁNDEZ Y ROCÍO ALLER DE LA FUENTE

## RESUMEN

La esteatosis hepática metabólica (EHMET) es una condición caracterizada por la acumulación excesiva de grasa en las células del hígado, sin la existencia de hábitos tóxicos. Esta enfermedad está principalmente relacionada con trastornos metabólicos como la obesidad o la diabetes tipo 2. Se sitúa como la primera causa de enfermedad hepática crónica, teniendo una prevalencia del 25% a nivel mundial.

Además, se ve muy influenciada por la nutrición, hay factores dietéticos como el consumo excesivo de grasas saturadas, grasas trans, azúcares refinados e hidratos de carbono simples, que pueden aumentar el riesgo de desarrollar esta patología.

Una dieta rica en frutas, verduras y grasas saludables pueden ayudar a prevenir y revertir el exceso de grasa en las células hepáticas. Además, la pérdida de peso mediante la combinación de ejercicio y dieta equilibrada también es fundamental para el tratamiento y control de la EHMET.

En resumen, una alimentación adecuada es fundamental para la prevención y el manejo de la patología hepática.

## SUMMARY

Metabolic hepatic steatosis (MHES) is a condition characterized by the excessive accumulation of fat in liver cells, without the presence of toxic habits. This disease is primarily associated with metabolic disorders such as obesity or type 2 diabetes. It ranks as the leading cause of chronic liver disease, with a global prevalence of 25%

Additionally, it is highly influenced by nutrition, with dietary factors such as excessive consumption of saturated fats, trans fats, refined sugars, and simple carbohydrates can increase the risk of developing this condition.

A diet rich in fruits, vegetables, and healthy fats can help prevent and reverse the excess fat accumulation in liver cells. Additionally, weight loss through a combination of exercise and a balanced diet is also essential for the treatment and management of MHES.

In summary, proper nutrition is crucial for the prevention and management of hepatic pathology.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	5
1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET) ..	5
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	5
1.3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EHMET .....	6
• SÍNDROME METABOLICO .....	6
• OBESIDAD.....	7
• DIABETES MELLITUS TIPO 2 .....	7
• HIPERTENSION ARTERIAL.....	7
1.4. CARACTERÍSTICAS ETIOPATOGÉNICAS DE LA EHMET .....	8
• FACTORES GENÉTICOS.....	8
• RESISTENCIA A LA INSULINA Y FACTORES METABÓLICOS .....	8
• DIETA .....	8
• MICROBIOTA INTESTINAL.....	9
• DEPÓSITOS DE HIERRO.....	9
• ÁCIDOS BILIARES .....	9
• RELOJ CIRCADIANO .....	9
1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	10
1.6. DIAGNÓSTICO.....	10
1.7. TRATAMIENTO .....	11
1.7.1. EFECTOS DE LA PÉRDIDA DE PESO.....	11
1.7.2. TRATAMIENTO DIETÉTICO.....	12
• IMPORTANCIA DE LA COMPOSICIÓN DE LA DIETA.....	12
• PAPEL DE LA Dieta Mediterránea (DM).....	12
1.7.3. EFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO .....	13
1.7.4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	14

1.7.5. OTROS TRATAMIENTOS.....	14
Vitamina E: .....	14
Cirugía bariátrica: .....	14
2. OBJETIVOS .....	15
3. METODOLOGÍA.....	15
4. RESULTADOS .....	16
4.1. INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN DE LA DIETA .....	16
4.1.1. FRUCTOSA Y GLUCOSA .....	16
4.1.2. GRASAS SATURADAS Y POLIINSATURADAS .....	17
4.2. TIPOS DE DIETA .....	19
4.2.1. DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO.....	19
4.2.2. AYUNO INTERMITENTE Y RESTRICCIÓN CALÓRICA.....	20
4.2.3. DIETA CETOGÉNICA .....	21
4.3. CONSENSOS PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD .....	22
5. DISCUSIÓN.....	25
6. CONCLUSIÓN .....	27
7. BIBLIOGRAFÍA.....	29

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

La esteatosis hepática metabólica (EHMET) o esteatosis hepática, es una condición muy común en la población en general, definida por la OMS como la acumulación de ácidos grasos y triglicéridos (>5%) en las células hepáticas (hepatocitos), en ausencia de otras causas secundarias como el alcohol, o fármacos esteatogénicos. (2)

Aunque el curso tiene una gran variabilidad interindividual y depende de factores ambientales y genéticos, la EHMET puede avanzar pasando por diferentes estados histológicos:

- **Esteatosis simple**: se caracteriza por la presencia de grasa en el hígado superior al 5%, en ausencia de inflamación o daño histológico. Es una forma más leve de EHMET y se clasifica según el tamaño de las gotas lipídicas en esteatosis macrovesicular y microvesicular. (1)
- **Esteatopatitis no alcohólica (EHNA)**: En esta situación, además de la presencia de grasa en los hepatocitos, también encontramos inflamación y balonización de los hepatocitos. (2)
- **Fibrosis**: aparece como consecuencia de una larga exposición a la inflamación y daño hepático. Debido a este deterioro, se produce apoptosis y se activan las células estrelladas responsables de la fibrosis. (2)
- **Cirrosis**: es una etapa más avanzada de la fibrosis en la que el tejido cicatricial ha progresado hasta el punto en el que ha modificado la estructura normal del hígado. (2)
- **Carcinoma hepatocelular**: aparece como consecuencia de la cirrosis, aunque puede aparecer en estadios previos de fibrosis (2)

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente la EHMET se considera una epidemia mundial, situándose como la principal causa de enfermedad hepática crónica, debido al aumento de prevalencia de la obesidad y de la diabetes mellitus tipo II, a las que se asocia. (2)

La prevalencia a nivel mundial es del 25%, siendo la más alta con un 37% en Oriente Medio, seguida de América del sur con un 30%, Asia con un 27%, América del Norte y Europa con un 24% y, por último, con un 13% África (3)

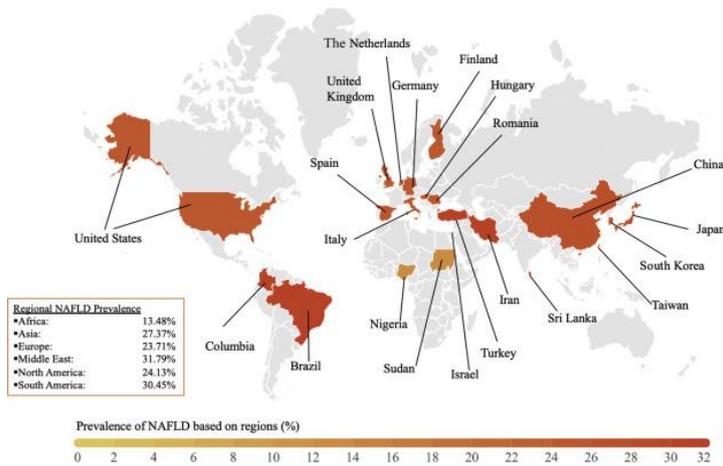


Figura 1: Países con mayor prevalencia de EHMET. Fuente: (4)

Esta enfermedad no solo afecta a la población adulta, sino que también a niños, en menor medida, pero con una prevalencia del 15% debido al incremento de la obesidad infantil (1)

### 1.3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EHMET

#### • SÍNDROME METABOLICO

En la siguiente tabla se definen los criterios para su diagnóstico. Se considera síndrome metabólico si se cumplen al menos 3 de ellos.

#### CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME METABÓLICO

OBESIDAD ABDOMINAL	Perímetro de cintura en hombres $\geq 102$ cm y en mujeres $\geq 89$ cm
TRIGLICÉRIDOS ELEVADOS EN AYUNAS	$>150$ mg/dL (1.7 mmol/L). O tratamiento para esta anomalía lipídica
COLESTEROL HDL REDUCIDO	$<40$ mg/dL (1.03 mmol/L) en hombres. $<50$ mg/dL (1.29 mmol/L) en mujeres
PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA	Sistólica $\geq 130$ mm Hg. / Diastólica $\geq 85$ mm Hg. O tratamiento para hipertensión previamente diagnosticada
GLUCOSA PLASMÁTICA ELEVADA	$\geq 100$ mg/dL en ayunas

\*Para diagnosticar un caso de síndrome metabólico se tienen que dar 3 o más de los factores citados.

Figura 2: Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico. Fuente: fundación René Quintón

La EHMET y el síndrome metabólico tienen varios factores patogénicos comunes, como por ejemplo los factores de riesgo. Es importante destacar que el síndrome metabólico es un

predictor para la EHMET como por ejemplo la circunferencia de la cintura, la obesidad, la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial (HTA). (4)

#### • OBESIDAD

La obesidad se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial que sigue aumentando y que afecta tanto a la población adulta como a los niños. Esta enfermedad conduce al desarrollo de otras, como por ejemplo, DM2, EHMET, hipertensión, hiperlipemias, todas ellas contribuyen al aumento de mortalidad en personas obesas. (6)

Esta patología tiene un papel clave en el desarrollo de la etapa más temprana de la EHMET, es decir, en la esteatosis simple. La captación hepática de grasa se ve aumentada, lo cual lleva a un aumento de disponibilidad de ácidos grasos libres, resultado de la lipólisis acelerada (6)

Cuando no somos capaces de controlar la obesidad en la etapa de la esteatosis, la enfermedad puede avanzar en un 20% de los casos a inflamación (EHNA) además de otras patologías metabólicas relacionadas también con la EHMET (5)

#### • DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM2 y la EHMET presentan una relación bidireccional; esto se debe a que ambas comparten mecanismos fisiopatológicos similares.

La EHMET puede dar lugar a la DM2, ya que esta patología hepática se ve promovida por un estado de lipotoxicidad, generada por la acumulación de varias sustancias tóxicas provenientes de los TG que se generan en el hígado, en el músculo y en el páncreas. Todo esto genera una resistencia hepática a la insulina, siendo esta la llave que lleva a desarrollar DM2.

Igualmente, los pacientes con DM2 pueden desarrollar la EHMET, observándose una prevalencia de hasta el 85% (6)

#### • HIPERTENSION ARTERIAL

La HTA se caracteriza por la elevación de presión sanguínea en las arterias. Esta patología se considera un factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares, renales, e incluso, accidentes cerebrovasculares. (7)

Tanto la HTA como la EHMET tienen factores de riesgo similares como la obesidad abdominal, colesterol elevado, trastornos metabólicos... Se ha observado que existe una relación bidireccional entre ambas patologías, esto quiere decir que pacientes con EHMET en ausencia de otros factores de riesgo como la obesidad y la DM2 tienen mayor probabilidad de desarrollar

HTA. Pero también en los pacientes con una HTA persistente, es más probable la aparición de la enfermedad hepática (7)

#### 1.4. CARACTERÍSTICAS ETIOPATOGÉNICAS DE LA EHMET

##### • FACTORES GENÉTICOS

Los familiares de primer grado, junto con factores ambientales predisponentes, tienen una mayor susceptibilidad a la hora de desarrollar la EHMET. Existen variantes genéticas que están implicadas en el metabolismo de los lípidos hepáticos por lo que pueden llegar a ser un factor de riesgo, como, por ejemplo, los polimorfismos: TM6SF2, PNPLA3, HSD17B13, GCKR y MBOAT7. (8)

La epigenética se centra en los cambios heredables y reversibles sin alteración en la secuencia de ADN que, influenciados por el estilo de vida, pueden llegar a desembocar en diferentes enfermedades. Un ejemplo de epigenética en la EHMET sería la obesidad materna, la diabetes o las dietas occidentales, que crean un ambiente fetal desfavorable, haciendo que la función mitocondrial hepática del feto ya se vea afectada. (8)

##### • RESISTENCIA A LA INSULINA Y FACTORES METABÓLICOS

La insulina es una hormona producida en el páncreas, que desempeña funciones específicas en la regulación de la glucosa en el organismo, así como en el metabolismo de los macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono y grasas). Hablamos de resistencia a la insulina cuando el cuerpo tiene una respuesta disminuida a los efectos de la misma, esto produce que el páncreas sintetice más insulina. Cuando existe esta resistencia a la insulina (RI) los AGL se elevan ya que la inhibición de la lipólisis está bloqueada por lo que, el flujo de ácidos grasos libres hepáticos, también aumenta. Esto quiere decir que, aunque la etiopatogenia de la EHMET es multifactorial, la hiperinsulinemia es un factor clave para su desarrollo. (9)

##### • DIETA

La dieta y el estilo de vida son un factor clave para el desarrollo de la EHMET. En los últimos años se ha observado un aumento progresivo de la obesidad, la cual lleva de la mano una baja actividad física, sedentarismo y una composición de la dieta en la que se prioriza el consumo de hidratos de carbono de absorción rápida así como de fructosa, proteínas de origen animal, grasas saturadas... Todo esto produce un desequilibrio entre el consumo y el gasto energético, lo cual

puede conducir, como ya se ha visto, al sobrepeso y a la obesidad, normalmente ligado con la RI, todo ello, factores de riesgo para esta patología hepática. (8)

#### • MICROBIOTA INTESTINAL

Se denomina microbiota intestinal al conjunto de microorganismos que habitan en nuestro tracto gastrointestinal (estomago, intestino delgado e intestino grueso). Esta comunidad tiene funciones muy importantes en la digestión, la absorción de nutrientes y la regulación del sistema inmunitario. (11)

Se ha observado en varios estudios que, los pacientes con EHMET, presentan un desequilibrio en el microbiota intestinal, también conocido como disbiosis. Esto facilita la entrada de metabolitos no deseados al hígado, por la rotura de la barrera intestinal, que aceleran el proceso inflamatorio y la acumulación de lípidos, acelerando el tiempo de aparición de lesión hepática y fibrosis (10)

#### • DEPÓSITOS DE HIERRO

El hierro se almacena en forma de ferritina. Esta proteína podemos encontrarla en nuestro organismo, sobre todo en el hígado, en el bazo y en la médula ósea. Se ha visto que el 30% de los pacientes con esta enfermedad hepática tienen valores de ferritina elevados. La hiperferritinemia produce altos niveles de hierro en el organismo, sobre todo en el hígado, lo que puede ayudar a la progresión de la enfermedad, asociándose al daño hepático y a la inflamación (11)

Por otro lado, la ferroptosis, un fenómeno de muerte celular que implica una elevación de la peroxidación lipídica dependiente de hierro en las membranas celulares. En este fenómeno se da una acumulación de hierro que produce radicales libres, originando una pérdida de la integridad de las membranas. (12)

#### • ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares son moléculas sintetizadas en el hígado, que desempeñan un papel crucial en la digestión y absorción de grasas. En los últimos años también se les ha considerado como organismos de señalización, cuyos receptores se encuentran en el hígado, pudiendo llegar a regular su propia síntesis la de la glucosa, lípidos o la homeostasis energética. Estos receptores pueden llegar a influir en el desarrollo y la progresión de la EHMET, inhibiendo la lipogénesis y la gluconeogénesis, además de aumentar la sensibilidad a la insulina. (13)

#### • RELOJ CIRCADIANO

La evidencia científica ha demostrado que la EHMET está altamente relacionada con el estilo de vida poco saludable. Cuando existen alteraciones del sueño la salud en general empeora, existe una relación entre la desalineación circadiana (alteración entre la sincronía del sueño y el ritmo circadiano) y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y metabólicas. (15)

Este reloj circadiano está muy relacionado en la EHMET y la EHNA, ya que puede llegar a modular el estrés oxidativo, la inflamación y el equilibrio lipídico. Varias investigaciones han descrito que, si existe una alteración de un reloj circadiano hepático (componente esencial del reloj biológico que ayuda a coordinar las actividades metabólicas del hígado), aumenta la probabilidad de desarrollar alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina o la elevación de la adiposidad, contribuyendo, así, a la patogénesis de la EHMET, diabetes u obesidad. (14)

### 1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más de la mitad de los pacientes con esta enfermedad se presentan asintomáticos, aunque hay un pequeño porcentaje en el que aparece astenia o dolor en el hipocondrio derecho. (16)

Dado que en la mayoría de los casos son asintomáticos, hay pacientes que se encuentran en una fase avanzada de la enfermedad y lo desconocen. La mayoría de los diagnósticos de esta enfermedad se descubren de manera casual, mientras se hacen pruebas clínicas para el manejo de otras enfermedades (15)

### 1.6. DIAGNÓSTICO

Antes de empezar a hacer un diagnóstico de la EHMET se deben descartar otras causas que pueden provocar esteatosis, como, por ejemplo: consumo de alcohol, medicamentos, hepatitis virales, autoinmunidad, Wilson.... (16)

Actualmente no se han encontrado métodos fiables que no sean la biopsia hepática para el diagnóstico de la EHMET. (17)

Biomarcadores: con las pruebas de laboratorio se puede observar el estado de las enzimas hepáticas. Sin embargo, es un método que no es fiable, ya que, hasta el 50% con EHMET, tienen valores normales en estas enzimas. (17)

Existen varios índices que podrían ayudarnos a detectar y diferenciar el grado de esteatosis: índice de Esteatosis Hepática (HIS), índice de Hígado Graso (FLI), puntuación de Grasa Hepática

(NLFS). Estos métodos pueden ayudar, sin embargo, las estrategias de imagen resultan más esperanzadoras a la hora de ver la acumulación de grasa hepática (17)

Métodos de imagen no invasivos: Evitan la invasividad de la biopsia, además de ser más cómodas para el paciente. Entre ellas, destacamos:

- Resonancia magnética (RM): detecta la fracción grasa de manera precisa (PDFF) y la fibrosis (ERM). (17)
- Elastografía transitoria: a través de ultrasonidos mide la rigidez hepática, además de la esteatosis, mediante el parámetro de atenuación controlado (CAP)(17)
- Ecografía: Con ella podemos identificar esteatosis. La fiabilidad y la sensibilidad de este método superan el 60%, llegando incluso al 100%. (17)
- Biopsia hepática: Se conoce como el gold standard para el diagnóstico de EHMET en todas sus fases. A pesar de ser beneficiosa a la hora de evaluar la fibrosis hepática, la biopsia tiene un alto coste y no es práctica para realizar en todos los pacientes con EHMET, además, no está exenta de riesgos (16). Es por esto por lo que las guías de Asociación Europea para el Estudio del hígado (EASL) indican que lo oportuno sería realizarla en aquellos sujetos con riesgo de fibrosis o cuando hay dudas diagnósticas. (17)

## 1.7. TRATAMIENTO

La patogénesis exacta de la enfermedad es un campo que no está claro actualmente, pero si existen factores de riesgo claros como la RI, la obesidad, dislipemias, disbiosis... Es por ellos por lo que todavía no encontramos un tratamiento farmacológico aprobado, pero en las guías clínicas se establece que uno de los puntos más importantes es el cambio de estilo de vida de estos pacientes. Esto se consigue haciendo hincapié en la composición de la dieta, la pérdida de peso y el ejercicio físico. (18)

### 1.3.1. 1.7.1. EFECTOS DE LA PÉRDIDA DE PESO

La pérdida de peso es un factor clave para la mejora de la enfermedad, ya que puede mejorar la bioquímica hepática, la histología hepática e incluso los niveles séricos de insulina. Llegando, además, a revertir la esteatosis y corrigiendo en gran medida la fibrosis. (19)

De un 3% a un 5% de pérdida de peso corporal ya se podría observar avances en la esteatosis, pero si la reducción del peso es mayor, llegando al 7-10% se podrían dar beneficios más

significativos, como, por ejemplo, en la fibrosis. Esto quiere decir que cuando mayor sea la pérdida de peso, mayor será el progreso de la enfermedad. (18)

### 1.3.2. 1.7.2. TRATAMIENTO DIETÉTICO.

#### • IMPORTANCIA DE LA COMPOSICIÓN DE LA DIETA

Las modificaciones en la dieta son una parte clave para el abordaje inicial de la enfermedad. Las recomendaciones nutricionales para pacientes con EHMET son:

- Reducción de la ingesta calórica
- Reducción de alimentos con alto índice glucémico
- Aumento de ácidos grasos monoinsaturados como Omega-3
- Aumento del consumo de fibra
- Aumento de proteínas procedentes del pescado azul y las aves
- Disminuir el consumo de bebidas azucaradas
- Disminuir el consumo de carnes rojas

También se han visto efectos beneficiosos cuando se aumentan los niveles de Vitamina E, cafeína y polifenoles, los cuales, pueden actuar como antioxidantes proporcionando mejorías, por ejemplo, en las enzimas hepáticas. (19)

#### • PAPEL DE LA Dieta Mediterránea (DM)

La DM es el patrón de oro, del cual se pueden obtener muchos beneficios para el manejo de diferentes enfermedades, tanto cardiovasculares como metabólicas. Aunque puede variar dependiendo de la zona en la que nos encontremos tiene características básicas:

- Consumo alto de frutas y verduras
- Consumo de grasas saludables basado en el aceite de oliva virgen extra (AOVE)
- Consumo de cereales enteros
- Consumo elevado de proteínas de ave, pescado, legumbres y disminución del consumo de carnes rojas y grasas saturadas
- Disminución del consumo de productos procesados y azúcar.

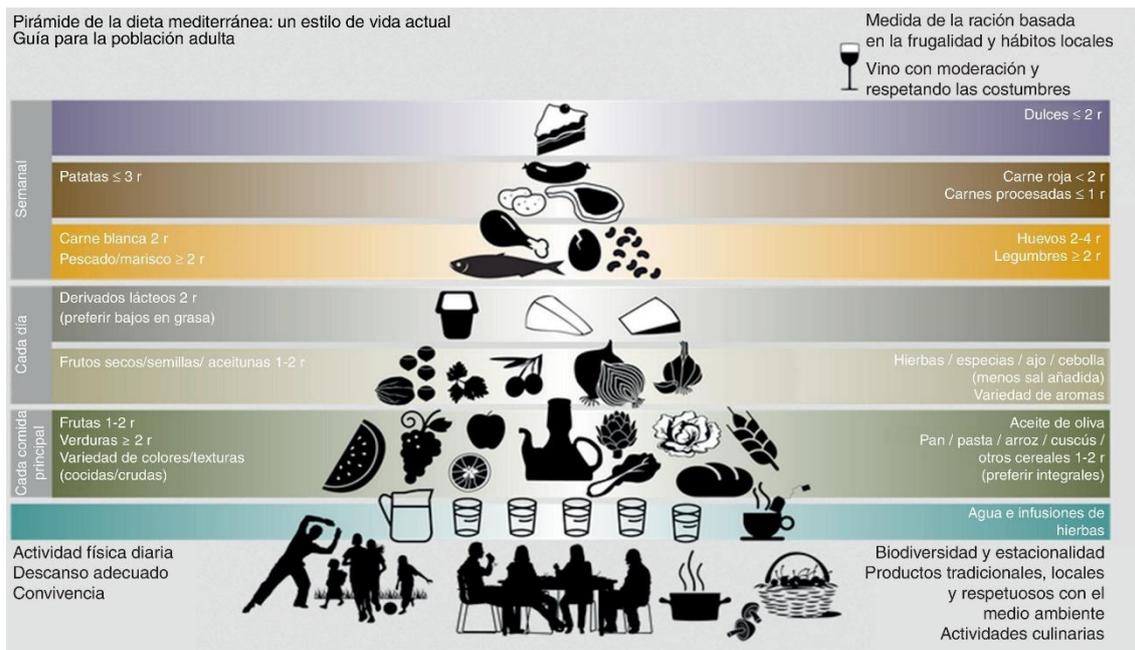


Figura 3: Pirámide de la DM. Guía para la población adulta. Fuente: Fundación Dieta Mediterránea

Con esta dieta puede obtenerse mejorías en el perfil lipídico, en el metabolismo de los lípidos hepáticos, importante para la prevención y desarrollo de la EHMET. (20)

### 1.3.3. 1.7.3. EFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO

Se ha visto que la actividad física es un método clave para la reducción de peso y el manejo de la enfermedad, pudiendo llegar a disminuir en un 35% la diabetes y un 49% las enfermedades cardiovasculares.(21)

En varios estudios se ha comprobado que la práctica de ejercicio físico ya sea de alta intensidad o moderada, ayuda a regular el metabolismo de los TG, pudiendo llegar a disminuir los TG intrahepáticos. En pacientes obesos y diabéticos con EHMET, la instauración de un plan de entrenamiento regular junto con la dieta puede llegar a reducir el contenido graso hepático, la grasa visceral, mejora en las enzimas hepáticas, descenso de glucosa plasmática y mejora de sensibilidad a la insulina. (21)

#### 1.3.4. 1.7.4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

No hay un tratamiento farmacológico específico aprobado para esta enfermedad, pero sí para tratar comorbilidades asociadas, como tratamientos para la resistencia a la insulina: tiazolidinedionas, metformina, dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), giflozinas o análogos de GLP-1 (22)

Por otro lado, los medicamentos hipolipemiantes como los fibratos que reducen la producción de TG y aumentan los niveles de HDL. Finalmente, varios estudios han descrito que el uso de estatinas podría reducir el riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular, además de disminuir el avance hacia cirrosis. (22)

#### 1.3.5. 1.7.5. OTROS TRATAMIENTOS

##### Vitamina E:

Varios ensayos clínicos han contrastado que la suplementación con altas dosis de vitamina E (800UI/día) en humanos no diabéticos con EHMET comprobada por biopsia, puede disminuir la lesión hepática que causa el estrés oxidativo, disminuyendo la esteatosis hepática y la ALT. Sin embargo no está indicada en paciente con cirrosis, con DM2 (23)

##### Cirugía bariátrica:

Este podría ser un método de elección para aquellos pacientes obesos que no responden a los cambios de la composición de la dieta, el ejercicio, o que no consiguen bajar de peso. Esta práctica está dirigida al control de la obesidad, siendo también un tratamiento eficaz para aquellos pacientes sin EHMET con un IMC elevado (obesidad grado III). Esta puede inducir beneficios en la histología del hígado, en la DM2, en la dislipemia, etc. Sin embargo, no deja de ser una intervención quirúrgica con riesgos, sobre todo postoperatorios, es por ello por lo que la aplicación de este método es todavía objeto de investigación (16)

Ácidos grasos omega-3: se trata de un grupo de ácidos grasos poliinsaturados esenciales, que el cuerpo no puede sintetizar. Aunque los resultados no son heterogéneos, en algunos estudios se ha observado que pueden llegar a disminuir los niveles de estrés oxidativo, reduciendo, a su vez, la generación de ROS, de grasa hepática y de enzimas relacionadas con la lesión, pero, en relación con la fibrosis y situaciones más comprometidas, los resultados no han sido concluyentes (24)

## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es analizar de forma rigurosa la literatura científica existente sobre la influencia de la dieta en la patogénesis, progresión y manejo de la esteatosis hepática metabólica. Este lo podemos desglosar en varios objetivos específicos:

- Determinar los mecanismos bioquímicos y fisiopatológicos mediante los cuales diferentes componentes dietéticos afectan la función hepática y contribuyen al desarrollo de la EHMET.
- Identificar las intervenciones nutricionales más efectivas para la prevención y manejo de la EHMET, tomando en cuenta la evidencia disponible en estudios clínicos y epidemiológicos.
- Comparar la efectividad de diferentes patrones dietéticos (dm, dieta baja en carbohidratos, dieta baja en grasas, etc.) en la mejora de los biomarcadores hepáticos y metabólicos en pacientes con EHMET.
- Revisar las recomendaciones nutricionales actuales de sociedades científicas y organismos de salud pública para pacientes con EHMET, así como documentos de consenso.
- Analizar los desafíos actuales y futuros en la investigación nutricional de la EHMET, incluyendo la necesidad de estudios longitudinales y ensayos clínicos controlados de mayor duración y tamaño de muestra.

## 3. METODOLOGÍA

La búsqueda de información para llevar a cabo esta revisión sistemática se ha realizado con la base de datos PUBMED, en la que he utilizado palabras clave como “non alcoholic fatty liver”, “diet”, “mediterranean diet”. El operador AND ha sido el nexo para la relación de términos.

El objetivo de la búsqueda era obtener artículos que aportaran información útil sobre la nutrición aplicada a la EHMET.

Solo se han tenido en cuenta estudios publicados desde 2014.

Se hizo una primera búsqueda con “non alcoholic fatty liver AND nutrition” en la cual se obtuvieron 2.230 resultados, de ellos 1.900 se publicaron de 2014 en adelante. Para refinar la búsqueda se aplicaron filtros o criterios de selección de PUBMED, recopilando aquellos que fueran ensayos clínicos, con lo que conseguimos un total de 194 artículos más específicos.

También se rastreó con “mediterranean diet AND nonalcoholic fatty liver [mh]” donde conseguimos 44 resultados.

Criterios de inclusión:

- Documentos publicados desde 2014
- Artículos en inglés o castellano
- Materia específica de EHMET y nutrición

Criterios de exclusión:

- Artículos con información desactualizada o no relevante para este trabajo
- Aquellos con idiomas diferentes al inglés o castellano
- Artículos anteriores a 2014

## 4. RESULTADOS

### 4.1. INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN DE LA DIETA

Se ha visto que existen varios componentes dietéticos que podrían actuar en el desarrollo de la enfermedad, a través de mecanismos bioquímicos y fisiopatológicos. (19)

#### 4.1.1. FRUCTOSA Y GLUCOSA

La fructosa es un monosacárido que se encuentra naturalmente en las frutas, miel y algunos vegetales, pero también es un componente clave en la sacarosa y en el jarabe de maíz, presentes en las bebidas azucaradas endulzadas. Es uno de los 3 monosacáridos más importantes junto con la glucosa y galactosa. Ésta se metaboliza en el hígado, convirtiéndose en glucosa, ácido láctico o grasa. (25)

El consumo de azúcares se asocia cada vez más al desarrollo de la EHMET y de sus enfermedades metabólicas asociadas. Muchos estudios se centran en la fructosa, ya que, por su metabolismo, actúa como un sustrato no controlado para la lipogénesis de novo, provocando, así, una mayor acumulación de lípidos en el hígado (26).

En un estudio de 6 semanas se aplicó una dieta restringida en fructosa en adultos con obesidad y con un contenido alto de lípidos intrahepáticos, al grupo control se le suplementó con glucosa en dosis que se asemejaran a los valores basales, y al grupo intervención se les suplementó con glucosa en polvo, de manera que se pudiera hacer una comparación isocalórica. Pasadas las

semanas, en ambos grupos se observó una reducción de los lípidos intrahepáticos (IHL), hubo una pequeña diferencia, siendo mayor en el grupo de intervención (27).

En otra intervención realizada en Tenerife, en la que los pacientes seleccionados debían tener un IMC entre 29-40,99 Kg/m<sup>2</sup>. Al grupo control se les restringió el consumo de fructosa, mientras que, al grupo intervención, se les pautó una dieta estándar. Al cabo de 24 semanas, ambos grupos tuvieron una disminución similar de HOMA2-IR- Sin embargo, la disminución de la circunferencia de la cintura y en la concentración de glucosa en ayunas, fue mayor en el grupo control (restricción de fructosa) (28).

Por otro lado, se cree que el consumo de fructosa está asociado a un aumento de los marcadores de riesgo cardio-metabólico, y, en consecuencia, a un aumento de la grasa visceral. En otros estudios también se compararon los efectos de la ingesta de fructosa y glucosa. Al cabo de 10 semanas, ambos grupos aumentaron su peso corporal y su masa grasa. Además, los pacientes que tomaron fructosa también tuvieron un incremento de la adiposidad visceral, alteraciones del perfil lipídico y de IR (29).

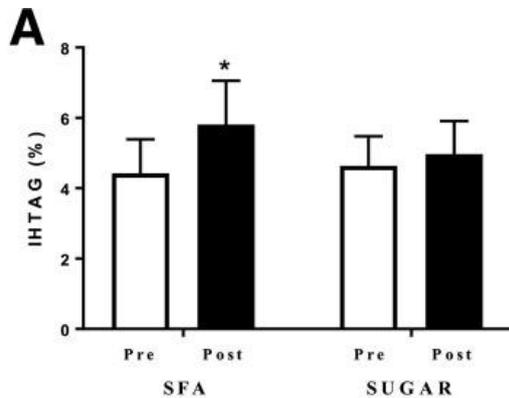
#### 4.1.2. GRASAS SATURADAS Y POLIINSATURADAS

Las grasas saturadas son un tipo de ácidos grasos que comúnmente se encuentran en alimentos de origen animal como en la carne, la mantequilla, la leche... Su uso excesivo se ha considerado perjudicial para la salud, ya que, pueden aumentar los niveles de colesterol LDL en sangre, aumentando, a su vez, el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Es por esto por lo que es un factor clave a tener en cuenta para la EHMET (30).

Los ácidos grasos en las células intrahepáticas pueden producirse a través de la lipólisis del tejido adiposo, de la lipogénesis hepática de novo (DNL) o de la grasa dietética. La DNL produce exclusivamente AGS a partir de azúcares simples, por lo que la ingesta excesiva de estos azúcares puede conllevar a un aumento de los AGS(31).

En un estudio se comprobaron los efectos que se podrían desarrollar con una dieta alta en grasas enriquecida con AGS y con una dieta alta en HCO enriquecida con azúcares simples en pacientes sanos. En la dieta suplementada con AGS se observó un aumento del IMC, del peso corporal y de la circunferencia de la cintura, mientras que, en el otro grupo, no. Lo mismo ocurre con las concentraciones de glucosa en ayunas. Por otro lado, las concentraciones de colesterol total, HDL y LDL, disminuyeron significativamente en el grupo suplementado con azúcares, pero no en

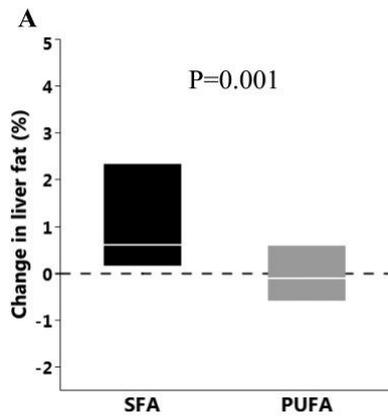
el de AGS. El contenido de grasa intrahepática se vio aumentado en mayor medida en la dieta alta en grasas (32).



Grafica 1: Resultados comparativos de los valores de IHTAG en las dietas de intervención (32).

Las grasas poliinsaturadas (AGPI) son ácidos grasos esenciales que debemos obtener a través de la dieta. Los principales son los ácidos grasos omega-3 y omega-6. Los omega-3 los encontramos en pescados azules como el salmón, el atún o en algunas semillas. Por otro lado, los omega-6 están presentes en aceites de origen vegetal como el de girasol.(33)

En un estudio se sobrealimentó a pacientes con sobrepeso con AGS (en forma de aceite de palma) y con AGPI omega -6 (aceite de girasol) para desmentir o confirmar si los AGPI contrarrestan la acumulación de lípidos intrahepáticos. Tras 12 semanas se observó que la suplementación con AGS provocó un aumento del colesterol LDL, además produjo un aumento del 53% de la grasa hepática, a diferencia de los suplementados con aceite de girasol, que experimentaron una reducción del 2%. Lo mismo ocurrió con las enzimas hepáticas, aumentaron los niveles de ALT en un 18%. A pesar de estas diferencias, en lo que respecta a los marcadores de resistencia a la insulina, no se observaron diferencias entre los grupos. (34)



*Grafica 2: Resultados del porcentaje de grasa en los hepatocitos tras la intervención (33).*

## 4.2. TIPOS DE DIETA

La intervención para la prevención y el manejo de la enfermedad debe ser multidisciplinar, si bien es cierto que el papel de la dieta es clave. (33)

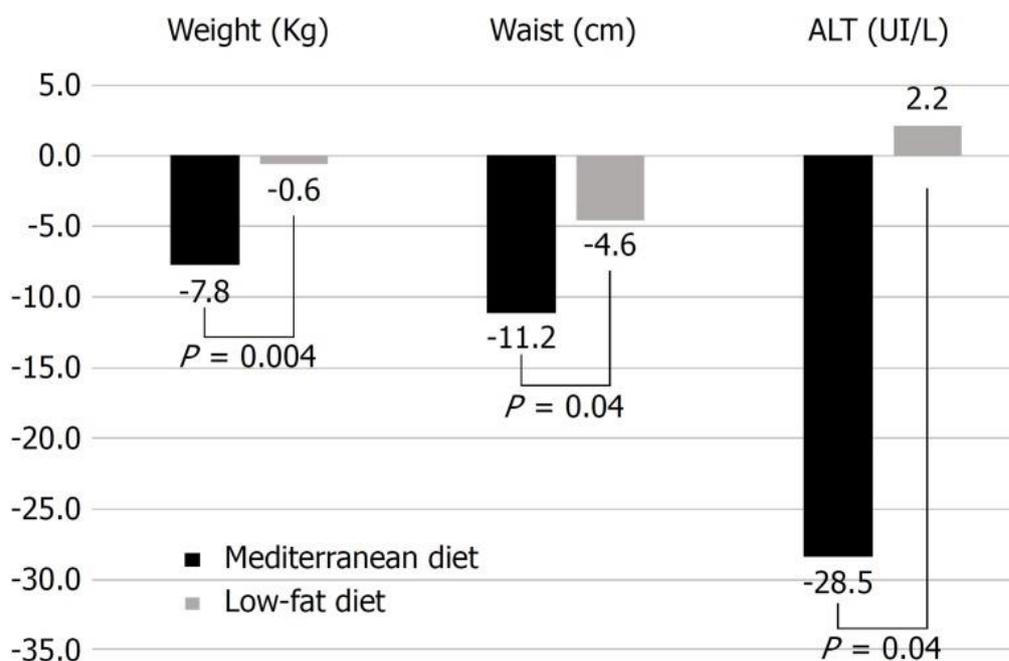
### 4.2.1. DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO

La adherencia a la dieta mediterránea puede producir mejoras en el síndrome metabólico y en la EHMET. En un estudio realizado en España, sobre adultos diagnosticados, con un IMC de 27-40kg/m<sup>2</sup> y que, además, tuviesen características de SM, se vieron buenos resultados después de una intervención de 6 meses. Se observó que aquellos que tenían una mayor puntuación de adherencia consiguieron una reducción mayor del IMC, del peso corporal, de la circunferencia de la cintura, en la presión arterial y la DM2. Además, se percibió una relación directa con la disminución grasa intrahepática. (35)

Por otro lado, analizamos un estudio comparativo entre la DM y la dieta baja en grasas (31).

Al primer grupo se le asignó una dieta con un 40% de HCO, 40% en grasas (<10% de grasas saturadas) y un 20% de proteínas y, al segundo, un 62% de HCO, un 10% de grasas y un 20% de proteínas. Para ambas el valor calórico total de la ingesta diaria fue de 1.400Kcal durante las 16 semanas que duró la intervención.

En la siguiente figura se muestran los resultados en lo referido al peso, a la circunferencia de la cintura y los valores de ALT



*Grafica 3. Resultado de los cambios en el peso, el perímetro y de la cintura y los valores de ALT en la DM y en la dieta baja en grasas (34).*

Se pueden observar que la disminución de todos los valores fue más alta en la DM.

Más de la mitad de los pacientes al inicio del estudio presentaban alteraciones en la permeabilidad intestinal. Sin embargo, los cambios finales no fueron significativos (36).

En otro ensayo clínico se demostró en un amplio grupo de participantes con EHMET, que una dieta mediterránea, independientemente de la pérdida de peso, puede resultar en beneficios significativos en la reducción de la grasa hepática y en la mejora de la sensibilidad a la insulina, manteniéndose a los 12 meses. Estos cambios metabólicos podrían conducir potencialmente a una disminución en el riesgo de la enfermedad hepática crónica, enfermedad cardíaca, diabetes tipo 2 y cáncer de hígado (37).

#### 4.2.2. AYUNO INTERMITENTE Y RESTRICCIÓN CALÓRICA

El ayuno intermitente es un patrón de alimentación que alterna periodos de ayuno con periodos de alimentación. Esta estrategia ha ido ganando popularidad en los últimos años debido a los posibles beneficios que puede producir en la salud, induciendo una pérdida de peso, una disminución de la inflamación, incluso, una mejora de la salud microbiana intestinal. (37)

Hay pocos estudios que hablan sobre este método. Sin embargo, en algunos se han visto beneficios para la EHMET (36). En una intervención con pacientes obesos diagnosticados, se implantó un plan en el que durante 5 días a la semana la ingesta era la habitual, y, durante los

días restantes se practicaba el ayuno, todo ello a lo largo de 12 semanas. Los resultados fueron favorables con una disminución de peso corporal (-3,7Kg de media) junto con el IMC. Por otro lado, los valores de fibrosis y esteatosis también se redujeron, junto con los TG. No obstante, los resultando en cuanto a niveles de insulina no fueron significativo, al igual que la capacidad antioxidante total, que no cambió después de la intervención (38).

Algunos autores contrastan que hay un cambio metabólico que se adapta a esta situación, utilizando los cuerpos cetónicos como combustible, los cuales, actúan como moléculas de señalización proporcionando un papel protector ante la disfunción metabólica de la EHMET. (37)

En investigaciones con humanos se ha demostrado que, en pacientes con obesidad y otras enfermedades metabólicas, el uso del ayuno intermitente ayuda a reducir hasta en un 8% el peso corporal en una intervención de 8 a 12 semanas. Sin embargo, no hay suficientes estudios para aclarar si hay resultados beneficiosos en la RI y en el perfil lipídico. (39)

En un estudio se compararon los diferentes resultados que se podrían dar con una dieta de una restricción calórica diaria (dieta hipocalórica) y con una dieta restringida en el tiempo de 8 horas. Tras 12 meses, se pudo concluir que ambas afectaban de manera positiva al peso, a la grasa corporal y a la circunferencia de la cintura. También fueron efectivas en cuanto a la reducción de presión arterial, los niveles de glucosa en sangre y de enzimas y lípidos hepáticos. Ambas dietas proporcionaron resultados parecidos para la reversión de la EHMET (40).

#### 4.2.3. DIETA CETOGÉNICA

Se basa en la restricción de hidratos de carbono (HCO), disminuyendo la ingesta a 20-50g/día. Se ha visto que esta estrategia puede provocar resultados beneficiosos en cuanto al peso corporal y el control glucémico, ambos son factores de riesgos que interesa tener regulados en la EHMET (40).

Por esto, en los últimos años ha sido de gran interés para el tratamiento de EHMET debido a los beneficios encontrados sobre la esteatosis y el contenido de IHTG. Se examinó a 10 pacientes con obesidad, implantando una dieta baja en HCO durante 6 días. Se consiguió disminuir en un 31% los valores de IHTG, aunque la medición de la rigidez hepática no varió. En cuanto a las enzimas hepáticas GGY y FA disminuyeron, pero AST y ALT no se modificaron. Por otro lado, la glucosa en ayunas y los TG plasmáticos se vieron reducidos, además de la RI (41).

Se cree que esta sería una buena estrategia para la reducción de grasa hepática, ya que la restricción de HCO se relaciona con niveles bajos de glucosa en sangre, los cuales, conducen a

valores reducidos de insulina, y, por lo tanto, a una reducción de la lipogénesis hepática de novo. (37) En un ensayo realizado con pacientes con DM2 y un IMC>25kg/m<sup>2</sup>, los cuales habían estado tratándose con hipoglucemiantes, se implantó una dieta baja en HCO y alta en proteínas. Al grupo control simplemente se les asignó una dieta convencional para el tratamiento de DM2 durante 6 semanas. Los resultados que se obtuvieron sobre la grasa hepática fueron significativamente buenos, con una reducción del 50% para la dieta convencional y de un 60% para la dieta baja en HCO. Ambos grupos se vieron afectados de manera positiva en cuanto a las mejoras de glucosa en ayunas, insulina y péptido C. En el estudio se concluyó que la dieta baja en HCO obtuvo mayores mejoras en la HbA1c, el perfil de glucosa diurna, los niveles de triacilglicerol en ayunas y el contenido de grasa hepática. (42)

Sin embargo, la práctica de este patrón dietético a largo plazo podría desarrollar problemas nutricionales por deficiencia de micronutrientes, ya que los HCO son una buena fuente de vitaminas, minerales y compuestos bioactivos. En este tipo de dietas se le presta mucha atención a los HCO, dejando un poco de lado la composición de las grasas y las proteínas que se van a ingerir. Normalmente los niveles de grasas saturadas son elevados. Esto podría conducir a un alto riesgo de mortalidad y DM2, además de situaciones de cetoacidosis. (43)

#### 4.3. CONSENSOS PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

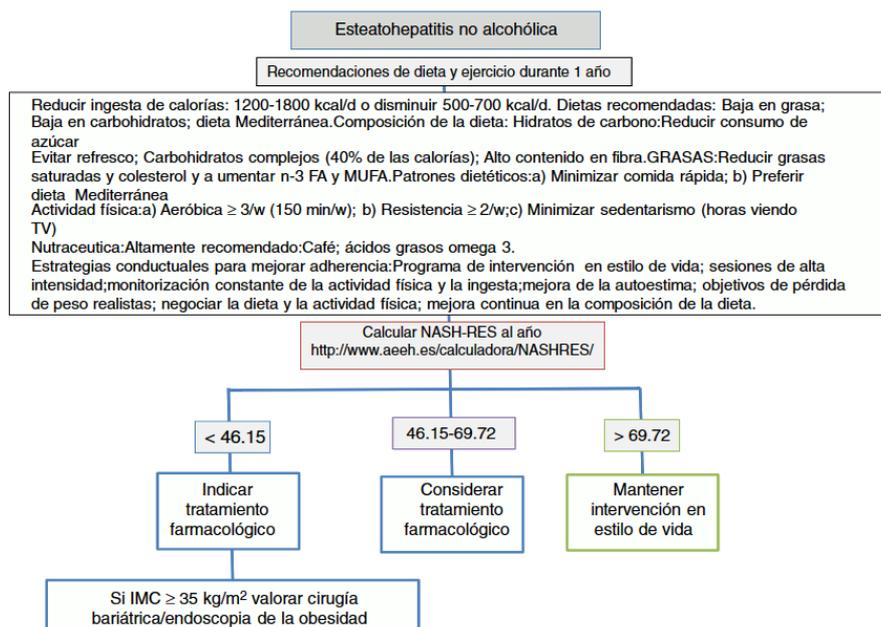


Figura 4: Recomendaciones dietéticas y de ejercicio para el manejo de la EHMET (42).

Este consenso para el manejo clínico de la enfermedad nos indica de una manera general los pasos a seguir. Como hemos visto anteriormente, una reducción de la ingesta puede conllevar a la mejora de la salud hepática, como consecuencia de la disminución de peso corporal que se provoca, el primer punto de este consenso es disminuir la ingesta calórica unas 500-700 kcal/día (42).

Por otro lado, debemos evitar los refrescos, como hemos comentado, por su alto contenido en fructosa. Así como aumentar el consumo de grasas poliinsaturadas esenciales. (42)

Estas recomendaciones son iniciales para un año, una vez transcurrido el mismo se realiza un examen no invasivo como predictor de la fibrosis hepática, con el que podemos ver si las estrategias utilizadas han servido. Dependiendo del resultado de este método, el camino a seguir va a ser diferente, o bien se pauta un tratamiento farmacológico con el que se valora también una posible cirugía bariátrica, o bien considera el posible tratamiento farmacológico o se mantienen las pautas para el cambio de estilo de vida. (42)

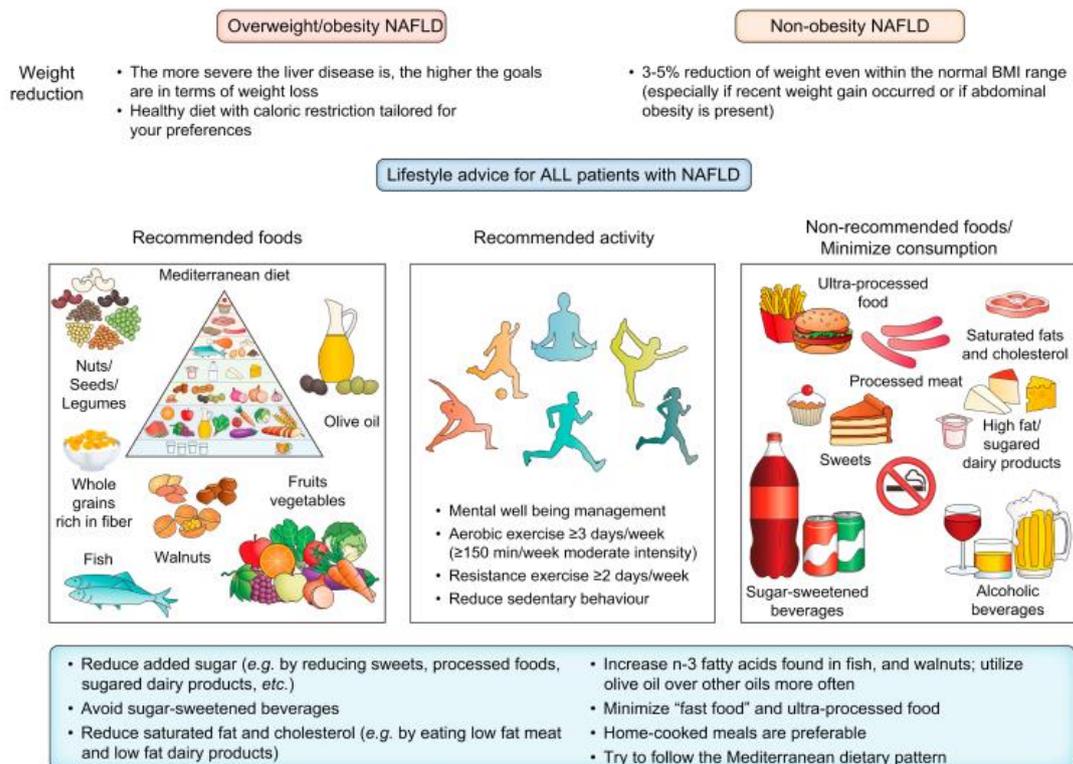


Figura 5: Recomendaciones para pacientes con EHMET. Fuente: (43)

Esta es una guía escrita en 2021, destinada a los pacientes con EHMET. Diferencia a los pacientes con obesidad y sin ella, a ambos se les recomienda la pérdida de peso. También encontramos unas recomendaciones generales: Preferir la DM, la práctica de ejercicio y la eliminación de productos ultra procesados y con alcohol. (43)

Una vez analizadas las diferentes estrategias, todas acaban insistiendo en la disminución del peso corporal, del IMC e incluso de la circunferencia de la cintura, ya que se obtiene una mejora de la salud hepática. Además, estos cambios pueden conducir a la mejora de otras enfermedades metabólicas relacionadas con la EHMET, como la resistencia a la insulina.

La SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) también ha publicado unas recomendaciones para la EHMET(44).



*Figura 6: Recomendaciones nutricionales de la SEEN para la EHMET (44).*

Unos de los primeros consejos que se expone coinciden con los anteriores que hemos visto, la restricción calórica destinada a la reducción de peso. Se hace hincapié en el patrón de la DM, si nos fijamos la mayoría de las indicaciones se corresponden con los postulados de la DM: reducción de grasas saturada y aumento de MUFAs y omega-3, reducción de carnes roja y ultra procesados... Al igual que en los anteriores, todas estas indicaciones nutricionales tienen que ir acompañadas del ejercicio físico.

La SEEN también ha escrito una tabla de alimentos recomendados y no recomendados que sirven como guía y como ayuda a la hora de elegirlos adecuadamente:

	<b>ACONSEJADOS</b>	<b>NO ACONSEJADOS</b>
Hidratos de carbono	Hidratos de carbono complejos (cereales y arroz integrales, legumbres, tubérculos)	Azúcares simples (sacarosa, fructosa) presentes en zumos, refrescos y lácteos azucarados, alimentos ultraprocesados (miel, jarabe de maíz)
Lípidos	-AGMI: aceite de oliva virgen, frutos secos, aguacate -Alimentos ricos en $\omega$ -3 (ver tabla)	AGS (presentes en alimentos ultraprocesados, aceite coco, palmiste) y grasas trans
Proteínas	-Granos integrales, cereales, semillas, nueces, legumbres, verdura, soja, guisantes -Pescado azul: 2-3 d/semana	Carnes rojas y procesadas
Otros	-Café -Yogur	Consumo de alcohol

*Figura7: Alimentos aconsejados y desaconsejados para la EHMET (44).*

La SEEN está trabajando en un proyecto cuya intención es el diagnóstico precoz de la enfermedad, así como la prevención, haciendo hincapié en el abordaje nutricional y el cambio de estilo de vida. Se pretende instaurar un cribado universal que evite el diagnóstico tardío de la enfermedad.(45)

## 5. DISCUSIÓN

La EHMET y su forma avanzada, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), representan un creciente desafío clínico dada su prevalencia mundial y su asociación con condiciones de comorbilidad como la resistencia a la insulina (RI) y la dislipidemia. Esta discusión extiende la revisión realizada sobre las estrategias nutricionales enfocadas en la EHMET, e incorpora una evaluación crítica y detallada de los hallazgos actuales, así como implicancias clínicas y direcciones futuras para la investigación.

Primero, se abordó la influencia de la fructosa en la patogénesis de la EHMET. La fructosa, un monosacárido ampliamente presentado en las dietas occidentales, ha sido implicada en el desarrollo de la RI y el aumento de la lipogénesis de novo, lo cual contribuye a la acumulación de lípidos intrahepáticos. Meta-análisis recientes sugieren que la ingesta excesiva de fructosa puede incrementar los marcadores de daño hepático como la alanina aminotransferasa (ALT), así como desencadenar dislipidemia y obesidad central (27). Sin embargo, es imperativo diferenciar el efecto aislado de la fructosa de la ingesta calórica excesiva en general. La fructosa puede actuar como un marcador de un patrón dietético de alto valor energético más que como

un factor etiológico directo en la EHMET. La elucidación de estos mecanismos requiere de estudios que controlen el balance energético y el consumo de macronutrientes concurrentes.

En relación con los ácidos grasos saturados (AGS), la evidencia científica es consistente en cuanto a su asociación con el incremento en el contenido de grasa hepática y niveles de colesterol LDL, ambos factores de riesgo conocidos para la EHMET. Los mecanismos postulados incluyen la activación de vías inflamatorias y la alteración de la función de las lipoproteínas (32). En contraste, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) pueden ejercer efectos protectores, reduciendo la esteatosis y mejorando la sensibilidad a la insulina, potencialmente a través de la modulación de la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico y la inflamación (33).

Los patrones dietéticos también juegan un rol crucial en la gestión de la EHMET. La dieta mediterránea (DM), caracterizada por una alta ingesta de AGPI, fibra, antioxidantes y un bajo contenido de AGS, ha mostrado efectos beneficiosos en la mejora de los marcadores hepáticos y metabólicos, que se mantienen incluso en ausencia de pérdida de peso (37). Esto sugiere que la calidad de la dieta, más allá de la cantidad de calorías consumidas, es fundamental en el abordaje terapéutico de la EHMET.

El ayuno intermitente surge como una intervención nutricional emergente, con resultados preliminares que apuntan a beneficios similares a los de las restricciones calóricas sobre marcadores de RI y pérdida de grasa. Sin embargo, la falta de ensayos clínicos a largo plazo limita la capacidad para hacer recomendaciones firmes en este sentido (37).

En cuanto a la dieta cetogénica, su impacto en el metabolismo de la glucosa y la reducción de los niveles de HbA1c podrían beneficiar de manera indirecta a la EHMET, aunque se requiere una evaluación cuidadosa de su viabilidad a largo plazo y su efecto sobre el estado nutricional global del paciente (40).

Siguiendo las directrices de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), se resalta la importancia de una reducción en la ingesta calórica total, la adopción de una dieta mediterránea, la limitación de hidratos de carbono simples procedentes de alimentos ultra procesados y el incremento de la ingesta de grasas poliinsaturadas en comparación con las saturadas. Además, se enfatiza la necesidad de integrar la actividad física regular como pilar complementario en el manejo de la EHMET.

Para futuras investigaciones, es crucial el diseño de estudios con rigurosos controles dietéticos, evaluación de la calidad y cantidad de nutrientes, así como un seguimiento a largo plazo para establecer recomendaciones nutricionales específicas y efectivas en el tratamiento y prevención de la EHMET.

## 6. CONCLUSIONES

En base a los objetivos específicos planteados, las conclusiones del Trabajo de Fin de Grado (TFG) presentado se pueden estructurar de la siguiente manera:

La revisión de la literatura científica ha permitido establecer una relación directa entre diversos componentes dietéticos y la función hepática. Los mecanismos bioquímicos subyacentes incluyen la modulación de la lipogénesis hepática, la oxidación de ácidos grasos y el estrés del retículo endoplásmico, así como la inflamación hepática y la alteración del microbioma intestinal. Estos procesos están involucrados en la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, lo que conduce a la esteatosis y, eventualmente, a la EHMET.

La evidencia acumulada indica que intervenciones nutricionales, especialmente aquellas que promueven la pérdida de peso y mejoran la calidad de la dieta, pueden ser efectivas en la prevención y el manejo de la EHMET. Los estudios clínicos y epidemiológicos analizados sugieren que las dietas ricas en fibra y ácidos grasos poliinsaturados y bajas en carbohidratos simples y grasas saturadas tienen un impacto beneficioso en la prevención y progresión de la EHMET.

Diferentes patrones dietéticos han sido comparados en términos de su efectividad para mejorar los biomarcadores hepáticos y metabólicos en pacientes con EHMET. La dieta mediterránea (dm) destaca por su asociación con una mejora en el perfil de biomarcadores, incluyendo marcadores de inflamación y fibrosis hepática. Las dietas bajas en carbohidratos y en grasas también han mostrado beneficios, aunque de forma variable en función de las características individuales de los pacientes y la composición exacta de la dieta.

Las recomendaciones nutricionales de sociedades científicas y organismos de salud pública enfatizan la importancia de una dieta equilibrada y la reducción de la ingesta de alcohol. Sin embargo, existen variaciones y falta de consenso en las guías específicas para la EHMET. Este TFG destaca la necesidad de unificar criterios y actualizar las recomendaciones basándose en la evidencia más reciente y robusta.

El análisis de la literatura pone de manifiesto la necesidad de estudios longitudinales y ensayos clínicos controlados de mayor duración y tamaño de muestra para superar las limitaciones metodológicas presentes en la investigación actual. Además, se hace evidente la importancia de estudiar los efectos de la dieta, no sólo en términos de nutrientes individuales, sino como patrones dietéticos globales, teniendo en cuenta las interacciones entre diferentes nutrientes y su efecto sinérgico sobre la salud hepática.

Estas conclusiones apuntan hacia la importancia crítica de la nutrición en la patogénesis y manejo de la EHMET, y subrayan el potencial de intervenciones nutricionales personalizadas basadas en la comprensión detallada de los mecanismos subyacentes y la evidencia clínica existente. Además, refuerzan la necesidad de un enfoque multidisciplinar y la colaboración entre investigadores, clínicos y pacientes para avanzar en la prevención y manejo de esta enfermedad hepática metabólica.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez VM, Casas RG, Jiménez-Ridruejo JM, García L. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105.
2. S. LC, P. GS. HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 de septiembre de 2015;26(5):600-12.
3. Wong WK, Chan WK. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Global Perspective. *Clin Ther.* 1 de marzo de 2021;43(3):473-99.
4. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* noviembre de 2014;2(11):901-10.
5. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics - Metabolism - Clinical and Experimental [Internet]. [citado 3 de enero de 2024]. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(18\)30253-1/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(18)30253-1/fulltext)
6. Muzica CM, Sfarti C, Trifan A, Zenovia S, Cuciureanu T, Nastasa R, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 28 de diciembre de 2020;2020:6638306.
7. Golubeva JA, Sheptulina AF, Elkina AY, Liusina EO, Kiselev AR, Drapkina OM. Which Comes First, Nonalcoholic Fatty Liver Disease or Arterial Hypertension? *Biomedicines.* 5 de septiembre de 2023;11(9):2465.
8. Juanola O, Martínez-López S, Francés R, Gómez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 14 de mayo de 2021;18(10):5227.
9. Pal SC, Méndez-Sánchez N. Insulin resistance and adipose tissue interactions as the cornerstone of metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 7 de julio de 2023;29(25):3999-4008.
10. Fang J, Yu CH, Li XJ, Yao JM, Fang ZY, Yoon SH, et al. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications. *Front Cell Infect Microbiol.* 8 de noviembre de 2022;12:997018.
11. Moris W, Verhaegh P, Jonkers D, Deursen C van, Koek G. Hyperferritinemia in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Iron Accumulation or Inflammation? *Semin Liver Dis.* noviembre de 2019;39(4):476-82.
12. Barros RK, Cotrim HP, Daltro CH, Oliveira YA. Hyperferritinemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Assoc Medica Bras.* marzo de 2017;63(3):284-9.
13. Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, Arrese M, Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatol Baltim Md.* enero de 2017;65(1):350-62.
14. Perez-Diaz-del-Campo N, Castelnuovo G, Caviglia GP, Armandi A, Rosso C, Bugianesi E. Role of Circadian Clock on the Pathogenesis and Lifestyle Management in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 27 de noviembre de 2022;14(23):5053.

15. Carrillo Esper R, Muciño Bermejo J. Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica: Conceptos Actuales. *Rev Fac Med México*. junio de 2011;54(3):29-45.
16. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*. 17 de abril de 2020;9(4):1005.
17. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 21 de octubre de 2020;26(39):5919-43.
18. Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol*. 16 de enero de 2023;13:1087260.
19. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 14 de marzo de 2022;22:63.
20. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Intern Med*. agosto de 2022;292(2):190-204.
21. Nseir W, Hellou E, Assy N. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol WJG*. 28 de julio de 2014;20(28):9338-44.
22. Francque S, Vonghia L. Pharmacological Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther*. mayo de 2019;36(5):1052-74.
23. El Hadi H, Vettor R, Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxid Basel Switz*. 16 de enero de 2018;7(1):12.
24. Yang J, Fernández-Galilea M, Martínez-Fernández L, González-Muniesa P, Pérez-Chávez A, Martínez JA, et al. Oxidative Stress and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation. *Nutrients*. 18 de abril de 2019;11(4):872.
25. Maria Jesus Riveros (1) AP (2) Paulina Pettinelli (3) ,. CONSUMO DE FRUCTOSA Y SUS IMPLICACIONES PARA LA SALUD; MALABSORCIÓN. *Nutr Hosp*. 1 de marzo de 2014;(3):491-9.
26. Lee D, Chiavaroli L, Ayoub-Charette S, Khan TA, Zurbau A, Au-Yeung F, et al. Important Food Sources of Fructose-Containing Sugars and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Nutrients*. 12 de julio de 2022;14(14):2846.
27. Simons N, Veeraiah P, Simons PIHG, Schaper NC, Kooi ME, Schrauwen-Hinderling VB, et al. Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS); a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 31 de diciembre de 2020;113(2):391-400.
28. Domínguez-Coello S, Carrillo-Fernández L, Gobierno-Hernández J, Méndez-Abad M, Borges-Álamo C, García-Dopico JA, et al. Decreased Consumption of Added Fructose Reduces Waist Circumference and Blood Glucose Concentration in Patients with Overweight and Obesity. The DISFRUTE Study: A Randomised Trial in Primary Care. *Nutrients*. 19 de abril de 2020;12(4):1149.
29. Riveros MJ, Parada A, Pettinelli P. [Fructose consumption and its health implications; fructose malabsorption and nonalcoholic fatty liver disease]. *Nutr Hosp*. 1 de marzo de 2014;29(3):491-9.

30. Realidades acerca de las grasas poliinsaturadas: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 16 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000747.htm>
31. Luukkonen PK, Sädevirta S, Zhou Y, Kayser B, Ali A, Ahonen L, et al. Saturated Fat Is More Metabolically Harmful for the Human Liver Than Unsaturated Fat or Simple Sugars. *Diabetes Care*. agosto de 2018;41(8):1732-9.
32. Parry SA, Rosqvist F, Mozes FE, Cornfield T, Hutchinson M, Piche ME, et al. Intrahepatic Fat and Postprandial Glycemia Increase After Consumption of a Diet Enriched in Saturated Fat Compared With Free Sugars. *Diabetes Care*. mayo de 2020;43(5):1134-41.
33. Carrillo Fernández L, Dalmau Serra J, Martínez Álvarez JR, Solà Alberich R, Pérez Jiménez F. Grasas de la dieta y salud cardiovascular. *Aten Primaria*. marzo de 2011;43(3):157.e1-157.e16.
34. Rosqvist F, Kullberg J, Ståhlman M, Cedernaes J, Heurling K, Johansson HE, et al. Overeating Saturated Fat Promotes Fatty Liver and Ceramides Compared With Polyunsaturated Fat: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de agosto de 2019;104(12):6207-19.
35. Montemayor S, Mascaró CM, Ugarriza L, Casares M, Llompart I, Abete I, et al. Adherence to Mediterranean Diet and NAFLD in Patients with Metabolic Syndrome: The FLIPAN Study. *Nutrients*. 3 de agosto de 2022;14(15):3186.
36. Biolato M, Manca F, Marrone G, Cefalo C, Racco S, Miggiano GA, et al. Intestinal permeability after Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 28 de enero de 2019;25(4):509-20.
37. Lavalley CM, Bruno A, Ma C, Raman M. The Role of Intermittent Fasting in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review. *Nutrients*. 3 de noviembre de 2022;14(21):4655.
38. Kord Varkaneh H, Salehi sahlabadi A, Găman MA, Rajabnia M, Sedanur Macit-Çelebi M, Santos HO, et al. Effects of the 5:2 intermittent fasting diet on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Front Nutr*. 26 de julio de 2022;9:948655.
39. Marjot T, Tomlinson JW, Hodson L, Ray DW. Timing of energy intake and the therapeutic potential of intermittent fasting and time-restricted eating in NAFLD. *Gut*. agosto de 2023;72(8):1607-19.
40. Wei X, Lin B, Huang Y, Yang S, Huang C, Shi L, et al. Effects of Time-Restricted Eating on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open*. 17 de marzo de 2023;6(3):e233513.
41. Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, Zhang XM, Hakkarainen A, Lehtimäki TE, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 31 de marzo de 2020;117(13):7347-54.
42. Thomsen MN, Skytte MJ, Samkani A, Carl MH, Weber P, Astrup A, et al. Dietary carbohydrate restriction augments weight loss-induced improvements in glycaemic control and liver fat in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2022;65(3):506-17.

43. Sripongpun P, Churuangsuk C, Bunchorntavakul C. Current Evidence Concerning Effects of Ketogenic Diet and Intermittent Fasting in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver. *J Clin Transl Hepatol*. 28 de agosto de 2022;10(4):730-9.
44. 090221\_122334\_1352296268.pdf [Internet]. [citado 20 de marzo de 2024]. Disponible en:  
[https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/2075/090221\\_122334\\_1352296268.pdf](https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/2075/090221_122334_1352296268.pdf)
45. SL I. NUEVO GRUPO: Enfermedad Hepática Metabólica [Internet]. [citado 23 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.seen.es/portal/noticias/nuevo-gt-ehmet-seen>