

¿Cómo mejorar los resultados en el paciente con MASLD sin respuesta inicial?

Recomendaciones nutricionales

Margarita Del Favero

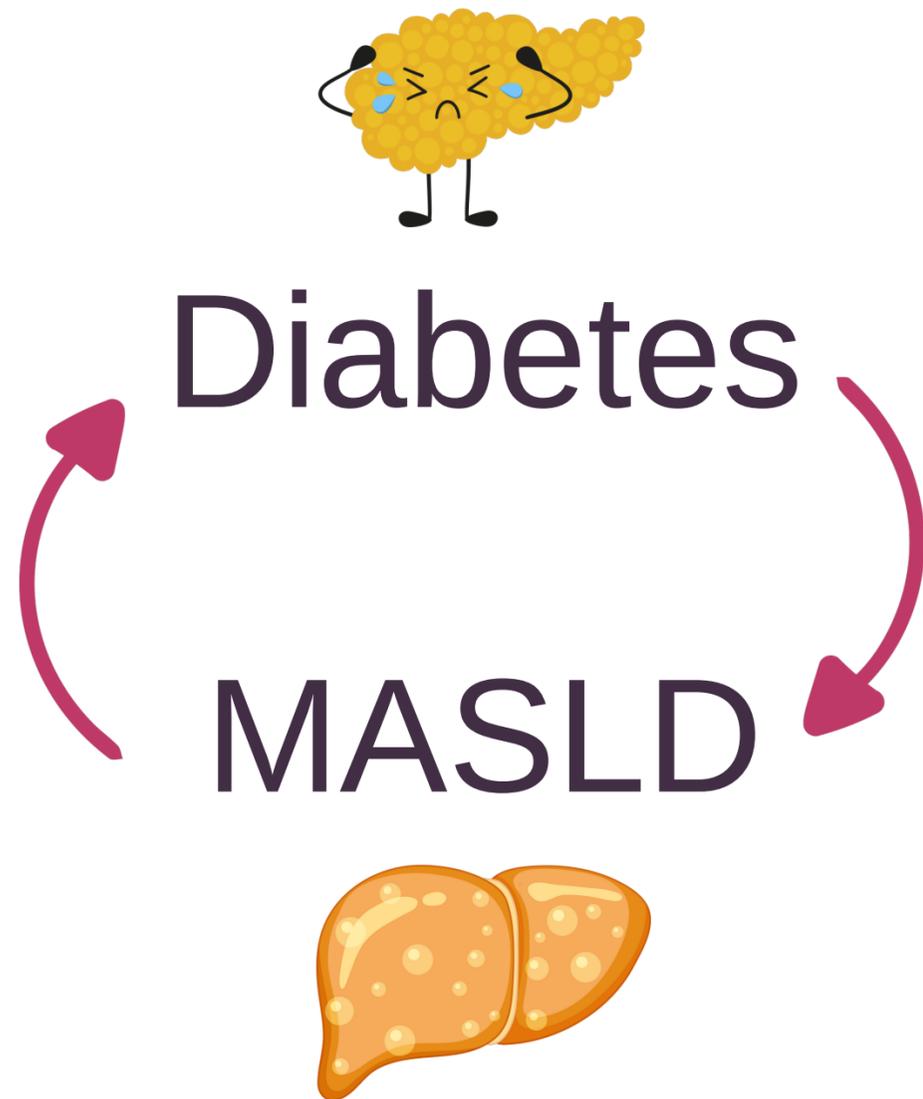
Nutricionista

Centro de Diabetes, Clínica Las Condes

Diabetólogos.cl

@contigo.nutricion





56% de las personas con DM2 tienen MASLD

Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021

DM2 es el factor de riesgo de mayor impacto para el desarrollo de MASLD, fibrosis y carcinoma hepatocelular

Hepatology 2023;77:1797-1835

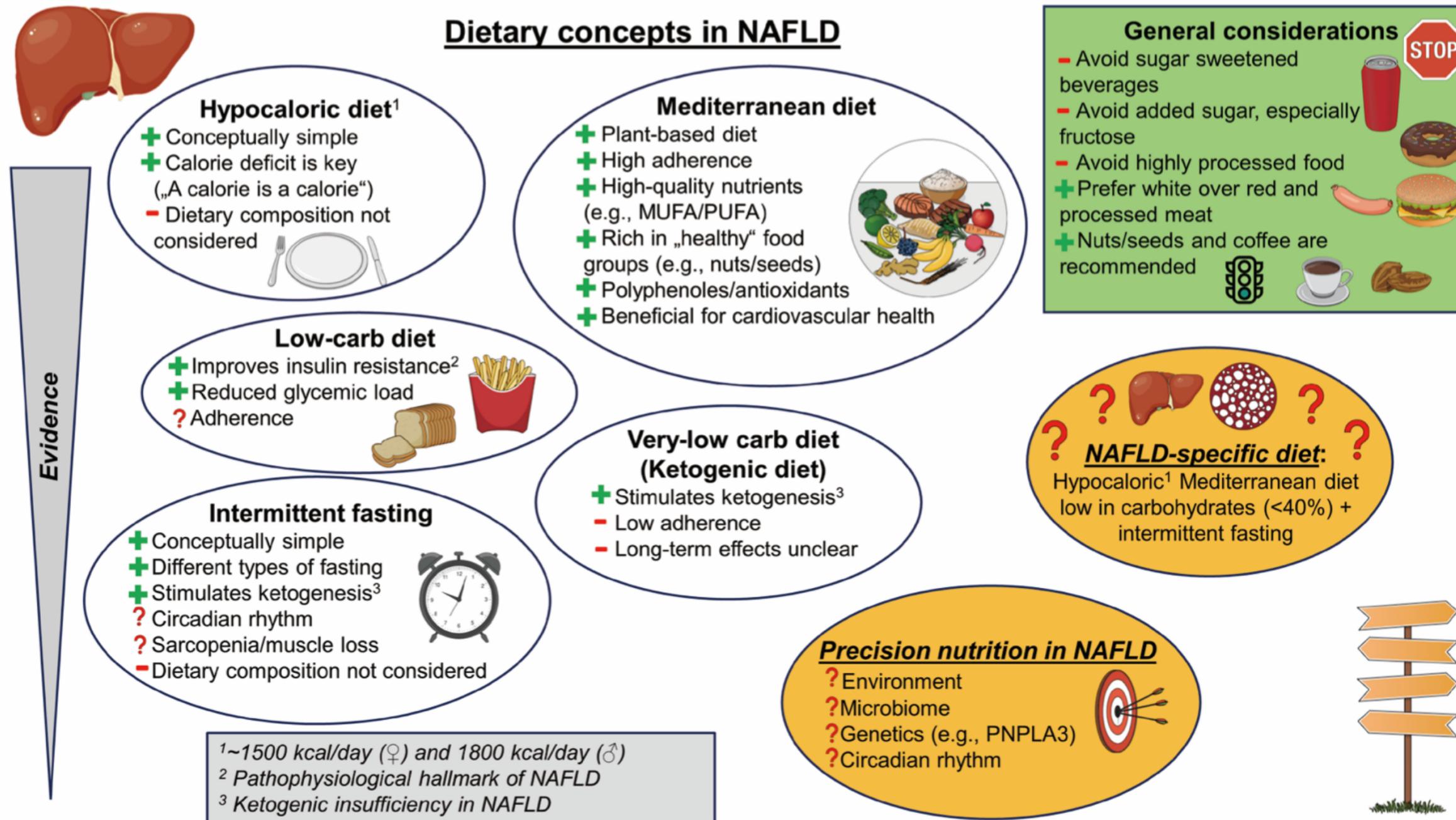
El MASLD se asocia con un 2x riesgo de desarrollar DM2 independiente de la obesidad al exacerbar la resistencia a la insulina hepática y periférica.

Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021

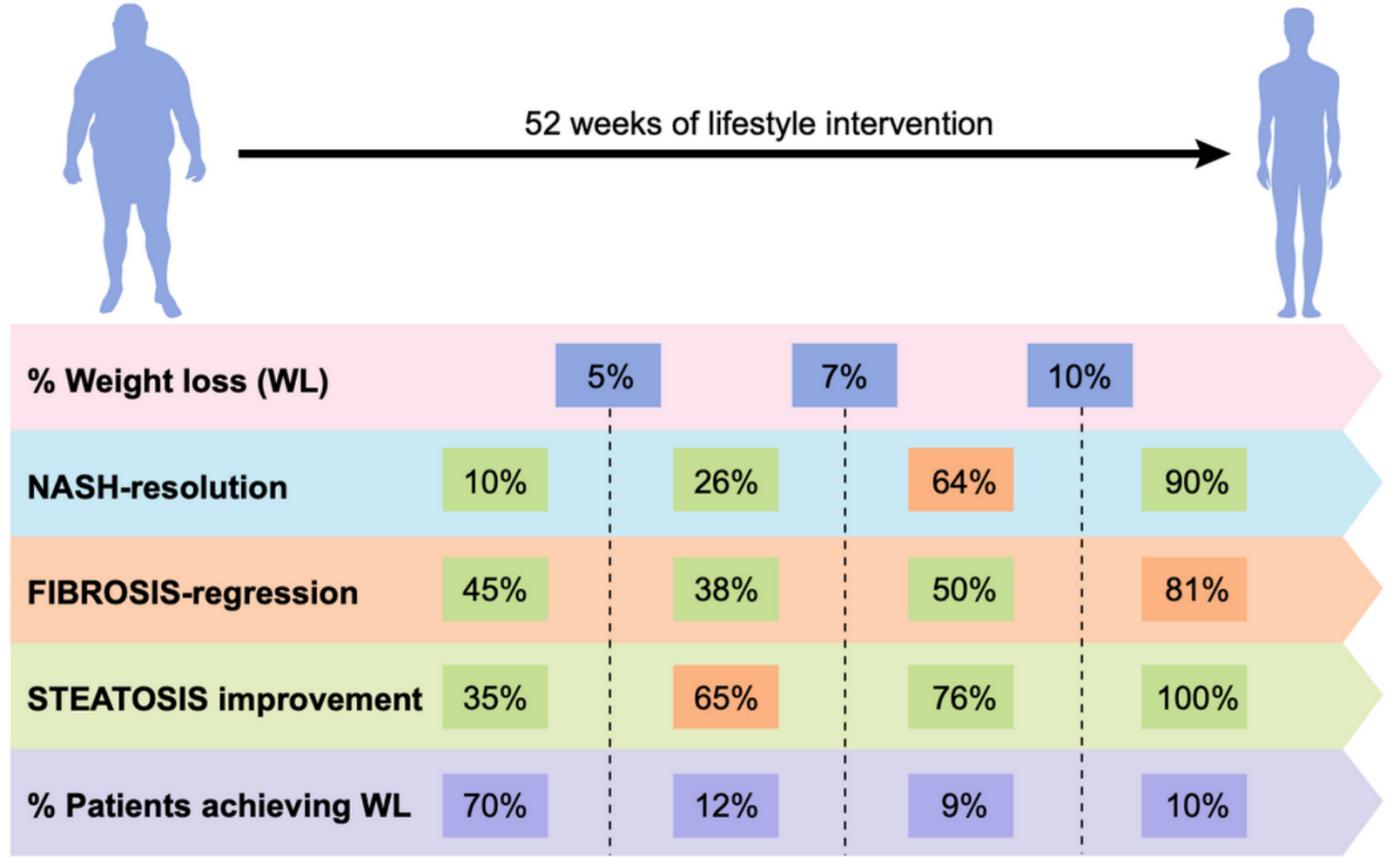
MASLD y la DM2 es bidireccional. MASLD disminuye la sensibilidad de la insulina y también a medida que el daño hepático progresa, las células beta comienzan a fallar.

Hepatology 2023;77:1797-1835

FACTORES NUTRICIONALES



PÉRDIDA DE PESO / RESTRICCIÓN CALÓRICA



Restricción calórica recomendada:
500-1000 kcal de la ingesta diaria

Personas con **MASLD y sobrepeso**, se debe recomendar pérdida de peso sostenida en el tiempo:

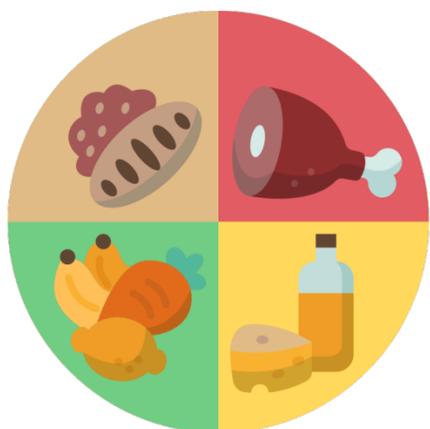
- $\geq 5\%$ Reduce la grasa hepática;
- 7-10% Mejora la inflamación hepática
- $\geq 10\%$ Mejora la fibrosis.

En personas con **peso normal y MASLD** se recomienda intervenciones de dieta y ejercicio para reducir la grasa hepática. No hay evidencia en cambios de histología hepática ni fibrosis.

MOLÉCULA CALÓRICA Y TIPOS DE “DIETAS”

Múltiples estudios demuestran que el déficit energético (-500kcal) conduce a una disminución de peso corporal, niveles de transaminasas, grasa corporal total, visceral y contenido de lípidos intrahepáticos independiente de cómo se logre.

Clin Mol Hepatol 2023; 29:S245-S260



Lo importante es que debe ser un estilo de alimentación sostenido en el tiempo, reducido en ultra-procesados, azúcares añadidos y grasas saturadas.

Baja en grasa	Low Carb	Keto	Mediterránea	Ayuno
60% CHO 20% Grasa 20% Proteína	25 -30% CHO 35-40% Grasa 35-40% Proteína	<10% CHO 60-70% Grasa 20-30% Proteína	35-45% CHO 35-40% Grasa 20% Proteína	TRF: 18hrs ADF: 5:2

DIETA MEDITERRÁNEA

Explicación

- Reducción de carbohidratos (40%) lo que ayuda a disminuir la grasa hepática a través de la disminución de los niveles de insulina.
- Baja ingesta de alimentos dañinos para el MASLD (sin ultraprocesados, bebidas, ni carnes rojas)
- Buena calidad de la ingesta de grasas: reducción del contenido de triglicéridos, sensibilidad a la insulina
- Alto contenido de antioxidantes: reduce el estrés oxidativo y la inflamación

Beneficios de la D. Mediterránea

- Mejora de la disfunción metabólica,
- Disminuye el contenido de grasa en el hígado
- Disminuye la rigidez hepática
- Tiene beneficios cardiovasculares
- Mejor adherencia
- Ayuda a la pérdida de peso
- Mejora el control de las glicemias.



DIETA MEDITERRÁNEA

Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial

Anat Yaskolka Meir,¹ Ehud Rinott,¹ Gal Tsaban,^{1,2} Hila Zelicha,¹ Alon Kaplan,¹ Philip Rosen,³ Ilan Shelef,³ Ilan Youngster,⁴ Aryeh Shalev,² Matthias Blüher,⁵ Uta Ceglarek,⁶ Michael Stumvoll,⁵ Kieran Tuohy,⁷ Camilla Diotallevi ,^{7,8} Urska Vrhovsek,⁸ Frank Hu,^{9,10,11} Meir Stampfer,^{9,10,11} Iris Shai  ^{1,9}

Ensayo clínico aleatorizado

Duración: 18 meses.

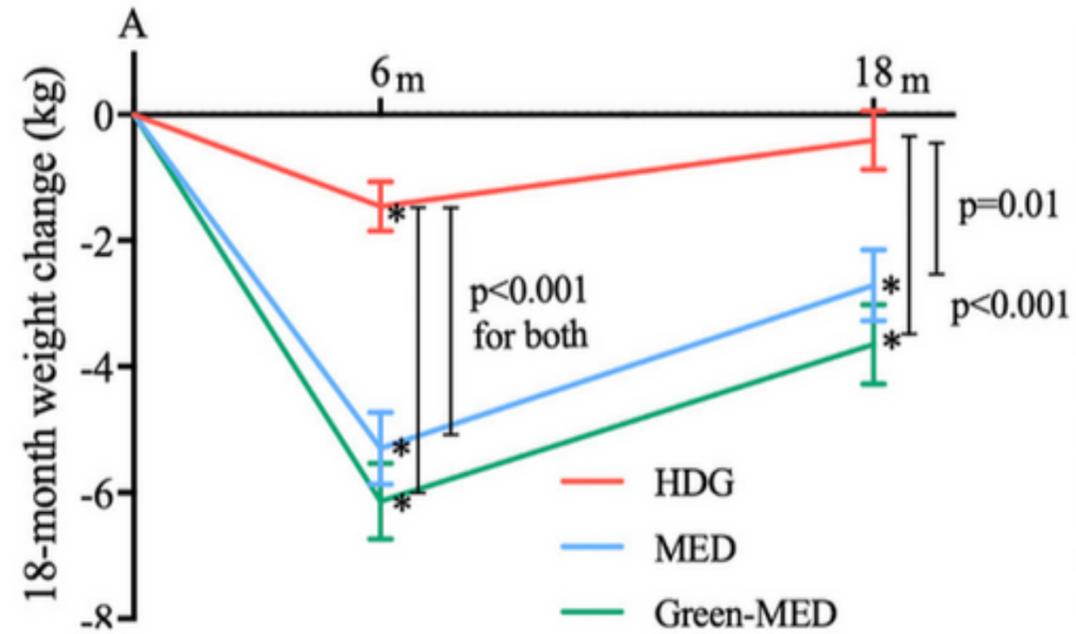
Participantes: 294 participantes edad promedio 51 años e imc promedio 31. Al inicio del estudio el 62% presentaba NAFLD con una mediana de grasa intrahepática de 6,6%.

Intervención 3 grupos:

- **HDG:** asesoramiento nutricional estándar, animándolos a seguir una dieta saludable.
- **MED:** mediterranea + restricción calórica con 28g/día de nueces.
- **green-MED:** similar al MED pero adicionado con té verde y batido de mankai (rico en polifenoles) .

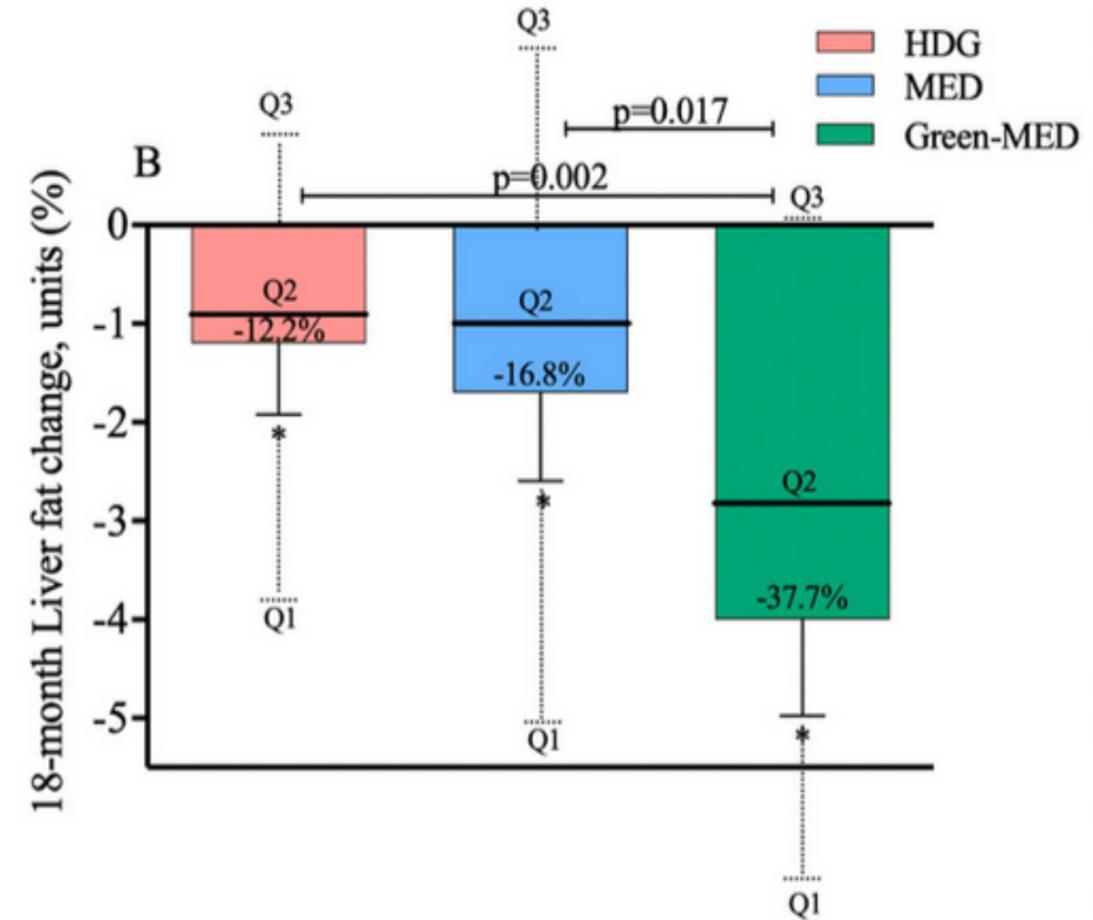
se realizó medición de grasa intrahepática (IHF%) a través de **espectroscopía de resonancia magnetica.**

DIETA MEDITERRÁNEA



18 meses:

- HDG: -0,4kg
- MED: -2,7kg
- green MED: - 3,7kg.



Al ajustar por peso, sólo las MED y green-MED tuvieron una pérdida significativa.

ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA BAJA EN CARBOS

18-Month Changes	Low-Fat Diet		Mediterranean/Low-Carbohydrate Diet		All (n=278)	2x2 Factorial Analysis			
	PA ⁻ (Ref)	PA ⁺	PA ⁻	PA ⁺		Mediterranean/Low-Carbohydrate vs Low-Fat Diet		PA ⁺ vs PA ⁻	
						Differences of the Mean (95% CI)	P Value	Differences of the Mean (95% CI)	P Value
Primary outcome									
Visceral adipose tissue, cm ²	-32.9±33.5	-48.9±43.0†	-31.1±32.7	-47.3±36.6*	-39.5±37.1§	-0.58 (-8.15 to 6.99)	0.88	-6.67 (-14.8 to -0.45)¶	0.037¶
Secondary outcomes									
Intrahepatic fat, %, absolute units	-3.72±7.12	-3.88±6.32	-3.67±6.51	-4.74±7.63	-3.99±6.90§	-1.56 (-2.89 to -0.25)¶	0.020¶	0.19 (-1.15 to 1.53)	0.28
Pancreatic fat, %, absolute units	0.12±1.65	-0.10±2.27	-0.40±2.32	-0.69±2.42*	-0.26±2.18‡	-0.59 (-1.10 to -0.08)¶	0.023¶	-0.13 (-0.88 to 0.63)	0.74
Intrapericardial fat, cm ³ ¶	-10.1±27.8	-15.9±25.0	-15.7±20.5	-37.2±27.1*	-18.9±26.7§	-17.7 (-31.2 to -4.39)¶	0.009¶	-2.45 (-15.6 to 10.7)	0.71
Extrapericardial, cm ³ ¶	-25.7±30.2	-23.4±29.5	-37.5±28.2	-34.4±34.0	-29.7±30.4§	-1.02 (-15.1 to 13.1)	0.88	6.38 (-7.61 to 20.4)	0.90
Superficial subcutaneous adipose tissue, cm ²	-21.3±29.1	-32.6±27.3	-23.4±27.5	-27.2±22.4	-25.8±27.0§	0.02 (-6.12 to 6.15)	0.99	-1.79 (-8.24 to 4.66)	0.59
Deep subcutaneous adipose tissue, cm ²	-44.7±46.2	-66.7±37.4	-51.3±44.4	-64.7±45.0	-56.2±44.3§	-6.03 (-14.5 to 2.43)	0.16	0.81 (-7.78 to 9.41)	0.85
Renal sinus fat, cm ²	-0.18±0.49	-0.20±0.50	-0.21±0.04	-0.20±0.04	-0.20±0.44§	-0.95 (-0.26 to 0.08)	0.27	0.11 (-0.08 to 2.92)	0.26
Femur intermuscular adipose tissue, cm ²	-0.19±2.11	-0.81±2.74	-0.43±1.95	-0.12±2.27	-0.37±2.27§	0.31 (-0.32 to 0.94)	0.33	-0.01 (-0.68 to 0.69)	0.99

Ensayo controlado aleatorio de 278 adultos con obesidad en un periodo de 6 meses entre Dieta Med/LC vs LF.

Ambos grupos tuvieron una pérdida de peso similar (-3kg), pero las dietas afectaron de manera diferente en la reducción de depósitos de grasa.

La dieta Med/LC fue más efectiva en reducir la grasa intrahepática, intrapericárdica y pancreática independiente de la pérdida de peso .

ALIMENTACIÓN BAJA EN CARBOHIDRATOS

Modelo carbohidrato-insulina

- Reducción de carbohidratos: disminuye la secreción de insulina, reduciendo el contenido de lípidos intrahepáticos
- Al disminuir los niveles de insulina disminuye la sensación de hambre, favoreciendo la pérdida de peso.
- La disminución de la insulina reduce el estrés oxidativo y la progresión de la enfermedad.

Beneficios de la alimentación LC

- Aumento en el gasto energético
- Menor acción de la insulina
- Aumento en la saciedad (*alimentos ricos en grasas y proteínas; menos ghrelina y mayor sensibilidad a la leptina por el músculo.*)
- Mayor acción del glucagón en sitios no adiposos (*potenciando la utilización de glucosa almacenada*)

ALIMENTACIÓN BAJA EN CARBOHIDRATOS

Variable	CD diet			CRHP diet			Between diets	
	Baseline	Treatment effect	n	Baseline	Treatment effect	n	Difference	p value
Body weight, kg	97.5±25.4	-5.8±2.3 [‡]	33	98.0±14.2	-5.8±1.8 [‡]	34	0.1 (-0.6, 0.7)	0.83
Hepatic fat fraction, %	6.2 (3.2, 13.1)	-2.5 (-5.8, -1.4) [‡]	32	8.1 (2.9, 12.9)	-5.4 (-8.0, -1.3) [‡]	34	-26 (-45, 0) ^b	0.051
Pancreatic fat fraction, %	11.8 (6.5, 21.6)	-2.1 (-3.5, -0.5) [‡]	32	8.8 (5.8, 16.3)	-1.1 (-2.9, 1.2)	34	33 (7, 65) ^b	0.010
Muscle fat fraction, %	3.9 (2.5, 5.3)	-0.8 (-1.8, 0.3)	30	3.8 (2.7, 5.7)	0.2 (-1.6, 1.1)	34	15 (-12, 49) ^b	0.31
VAT, cm ³	293±88	-41±37 [‡]	31	310±110	-41±30 [‡]	34	0.9 (-15.1, 17.0)	0.91
SAT, cm ³	303±122	-20±28 [‡]	30	318±109	-26±29 [‡]	34	-5.6 (-19.4, 8.2)	0.42

RCT 72 adultos con DM2
se asignaron dos tipos de dietas por 6
semanas:

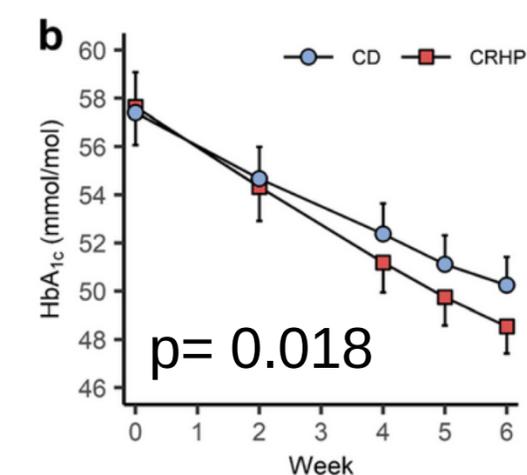
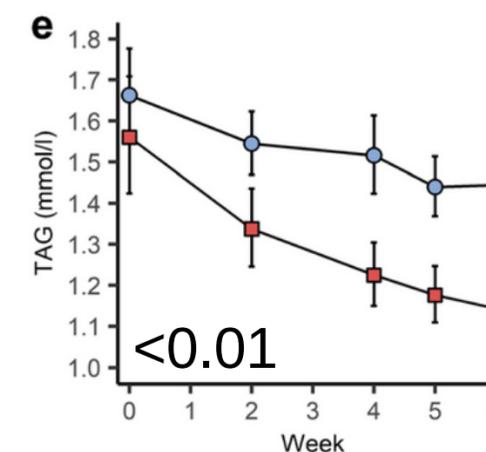
- CRHP: 30%CHO, 30%P 40% G
- CD: 50% CHO, 17%P , 33% G

CGM^b

Diurnal mean glucose, mmol/l	7.8±1.7	-1.7±1.3 [‡]	32	7.9±2.1	-2.6±1.7 [‡]	33	-0.8 (-1.2, -0.4)	<0.001
CV, %	19.7±3.9	2.0±3.8*	32	20.2±4.5	-2.4±4.5 [‡]	33	-4.1 (-5.9, -2.2)	<0.001
TIR (3.9–10 mmol/l), %	89.9 (77.4, 97.3)	4.1 (0.7, 15.4) [‡]	32	92.0 (75.7, 96.7)	0.4 (-5.1, 23.7)	33	-5.8 (-12.4, 0.7)	0.082
TAR (>10 mmol/l), %	10.1 (2.6, 22.6)	-7.2 (-19.1, -2.1) [‡]	32	7.3 (2.1, 21.5)	-7.3 (-21.0, -2.1) [‡]	33	-3.5 (-6.4, -0.6)	0.019
TBR (<3.9 mmol/l), %	0.0 (0.0, 0.0)	0.6 (0.0, 2.5)	32	0.0 (0.0, 0.4)	3.1 (0.4, 9.5) [‡]	33	8.1 (2.4, 13.9)	<0.01

Ambas dietas redujeron un 5,8% del peso
sin embargo la CRHP tuvo mejores resultados en:

- A1c (p =0.018),
- glucosa promedio (p=<0.001) y variabilidad glicémica (p<0.001)
- Triglicéridos (p<0.01)
- reducción de grasa hepática (64% vs 51% p=0.051)



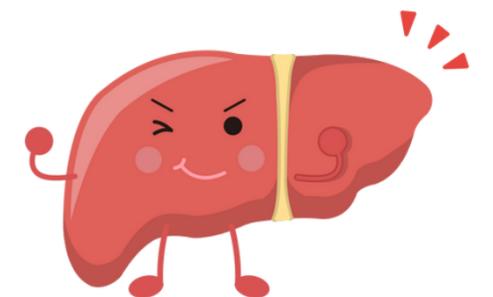
ALIMENTACIÓN CETOGÉNICA

Explicación

- Reducción de carbohidratos: disminuye la secreción de insulina, inhibiendo la lipogénesis de novo
- Se estimula la oxidación de ácidos grasos para obtener energía reduciendo las reservas hepáticas y produciendo cuerpos cetónicos.
- Los cuerpos cetónicos generan saciedad lo que lleva a restricción calórica.

Beneficios de la alimentación VLCHF (keto)

- Niveles bajos de insulina y glucosa
- Disminución de la lipogénesis de novo
- Aumento de quema de grasa
- Cuerpo cetónicos = saciedad
- Reducción de la inflamación y estrés oxidativo (BHB)



ALIMENTACIÓN CETOGÉNICA

Preocupaciones

- **Deficiencia de micronutrientes:** ingesta inadecuada de tiamina, folato, calcio, magnesio, hierro, yodo y fibra si no se sigue adecuadamente.
- **Riesgos cardiovasculares:** Generalmente si se realizan con elevada ingesta de grasas saturadas y grasa animal aumentando los niveles de colesterol LDL y la resistencia a la insulina, incrementando el riesgo de enfermedades cardiovasculares.
- **Cetoacidosis:** se debe tener precaución en personas con DM2 y uso de inhibidores de SGLT-2.
- **Efectos adversos en NAFLD:** En pacientes con NAFLD, se ha reportado calambres musculares, dispepsia, náuseas, dolor de cabeza y vértigo, haciéndolas difíciles de seguir.
- Estudios generalmente son de un número bajo y de corto plazo. **No hay evidencia a largo plazo.**

ALIMENTACIÓN CETOGÉNICA Y AYUNO

RCT comparó 3 tipos de intervenciones nutricionales por 12 semanas en 74 participantes con MASLD con promedio de edad de 56 años e IMC 32 kg/m²

Ayuno 5:2

2 días no consecutivos
(500-600kcal).

El resto de los días
1600 - 1900 kcal
CHO 45-60%,
G 25%,
P: 10-20%

LCHF

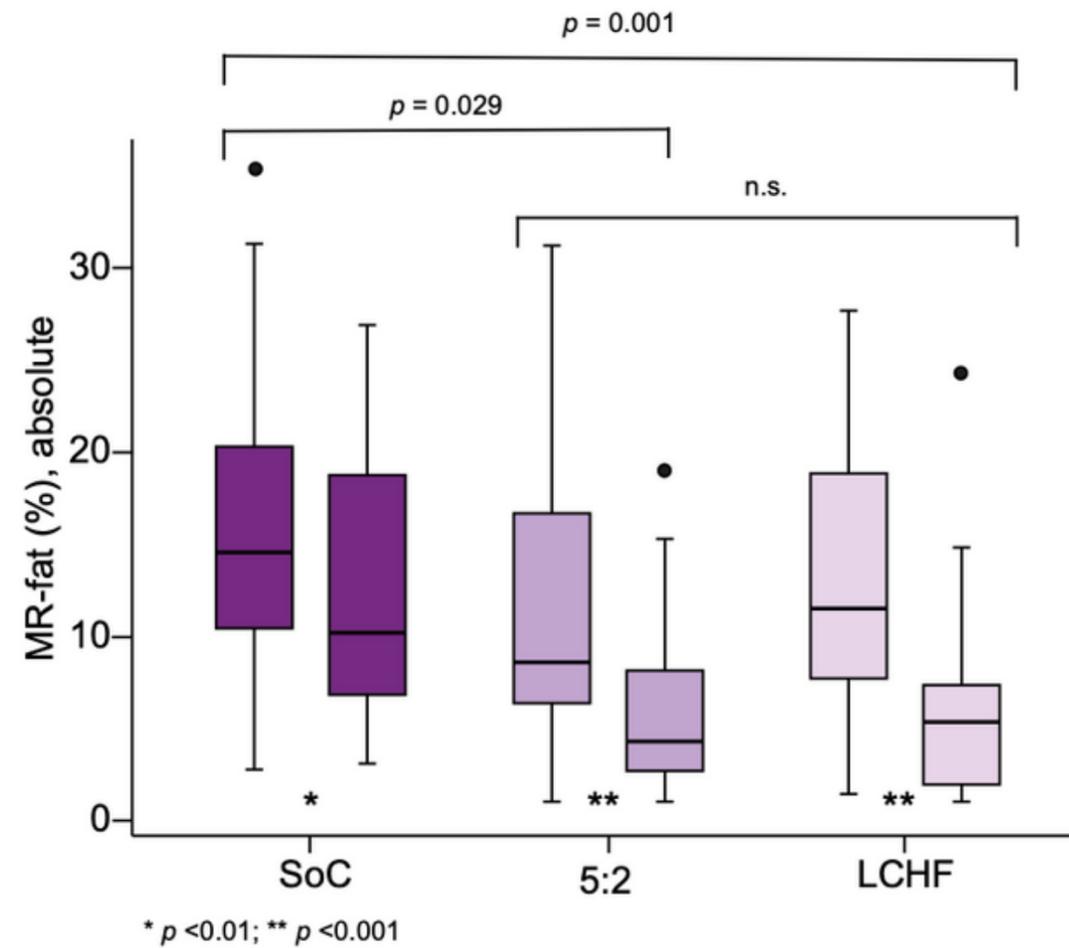
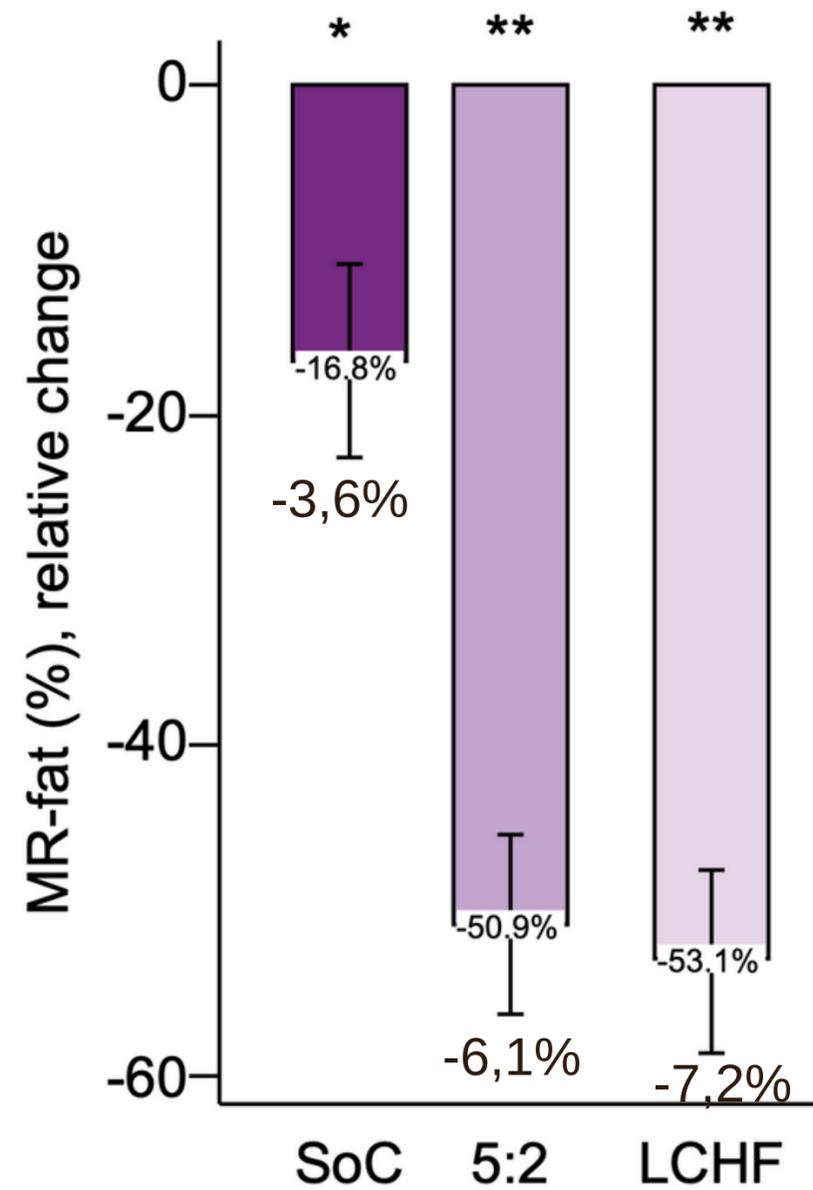
1600 - 1900 kcal
CHO máximo 10%
G: 50-80%,
P: 15-40%

La base de la alimentación
debe ser: carne, pescado,
huevos, verduras, aceites
vegetales y grasa láctea.

SoC

Recomendaciones
generales:
Comer 3 veces al día
Reducir ingesta de
azúcares y grasas
saturadas
Aumentar la ingesta de
grasas insaturadas
Evitar grandes porciones

ALIMENTACIÓN CETOGÉNICA Y AYUNO



Grupo 5:2 vs SoC = diferencia absoluta -2,6% (p=0.029)
Grupo LCHF cs SoC = diferencia absoluta -3,9% (p=0.001)
Grupo LCHF vs 5:2 = diferencia absoluta -1,3% (No significativo)

ALIMENTACIÓN CETOGÉNICA Y AYUNO

	Standard of care (n = 24)			5:2-diet (n = 25)			LCHF-diet (n = 25)		
	Complete data	Δ (95% CI)	p	Complete data	Δ (95% CI)	p	Complete data	Δ (95% CI)	p
Weight, % reduction	21	-2.6 (-3.7 to -1.5)	<0.001	24	-7.4 (-8.7 to -6.2)	<0.001	22	-7.7 (-10.0 to -5.4)	<0.001
Weight, kg	21	-2.5 (-3.5 to -1.5)	<0.001	24	-7.4 (-8.7 to -6.0)	<0.001	22	-7.3 (-9.9 to -5.1)	<0.001
BMI, kg/m ²	21	-0.9 (-1.3 to -0.5)	<0.001	24	-2.4 (-2.8 to -2.0)	<0.001	22	-2.5 (-3.3 to -1.7)	<0.001
WHR	20	-0.02 (-0.04 to -0.008)	0.004	24	-0.03 (-0.04 to -0.01)	0.001	21	-0.05 (-0.07 to -0.02)	0.002
Systolic BP, mmHg	20	-0.6 (-9.6 to 8.4)	0.89	24	-5.8 (-13.0 to 1.5)	0.114	22	-6.4 (-10.7 to -2.2)	0.005
Diastolic BP, mmHg	20	2.1 (-6.5 to 2.2)	0.311	24	3.8 (-7.8 to 0.3)	0.07	22	4.0 (-7.6 to 0.3)	0.036
Elastography, kPa	20	-1.5 (-2.5 to -0.5)	0.005	24	-1.8 (-2.7 to -0.9)	<0.001	22	-0.3 (-1.3 to 0.7)	0.522
CAP, dB/m	13	-20.2 (-46.4 to 6.0)	0.118	16	-63.8 (-86.7 to -40.8)	<0.001	18	-61.9 (-84.8 to -39.0)	<0.001
Hba1c, mmol/mol	21	-1.1 (-2.4 to 0.2)	0.093	24	-4.8 (-6.5 to -3.0)	<0.001	22	-3.2 (-4.6 to -1.7)	<0.001
HOMA-IR	21	-2.4 (-5.2 to 0.5)	0.097	24	-3.2 (-4.1 to -2.2)	<0.001	22	-2.9 (-4.9 to -0.9)	0.006
ALT, IU/L	21	-11.8 (-17.6 to -3.5)	0.006	24	-17.6 (-29.4 to -11.8)	<0.001	22	-17.6 (-29.4 to -3.5)	0.013
AST, IU/L	21	-9.1 (-16.5 to -1.7)	0.018	24	-6.0 (-12.3 to 0.5)	0.068	22	-4.9 (-10.6 to 0.9)	0.091
Total cholesterol, mmol/L	21	-0.07 (-0.3 to 0.1)	0.452	24	-0.50 (-0.8 to -0.3)	<0.001	22	0.20 (-0.08 to 0.5)	0.146
LDL-cholesterol, mmol/L	20	-0.05 (-0.2 to 0.1)	0.544	24	-0.40 (-0.6 to -0.2)	<0.001	22	0.20 (-0.03 to 0.5)	0.075
HDL-cholesterol, mmol/L	21	0.05 (-0.01 to 0.1)	0.125	24	0.05 (-0.008 to 0.1)	0.085	22	0.10 (0.04 to 0.2)	0.004
Triglycerides, mmol/L	21	-0.2 (-0.4 to 0.04)	0.092	24	-0.4 (-0.6 to -0.1)	0.004	22	-0.2 (-0.5 to -0.01)	0.041
ALA + LA, mol%	19	0.4 (-2.1 to 2.0)	0.724	21	0.5 (-0.6 to 1.5)	0.374	17	1.0 (0.6 to 2.2)	0.008

Medición de la rigidez hepática a través de Fibroscan.

LCHF es efectiva en pérdida de peso y reducir grasa hepática pero no en reducir la rigidez hepática.

Además se observa un leve aumento del LDL pero el ayuno disminuye el CT y LDL

AYUNO INTERMITENTE

Explicación

- Durante los periodos de ayuno, se genera una depleción del glucógeno hepático generando un aumento de la oxidación de ácidos grasos como energía
- Al haber una reducción de la disponibilidad de glucosa e insulina se inhibe la lipogenesis de novo.

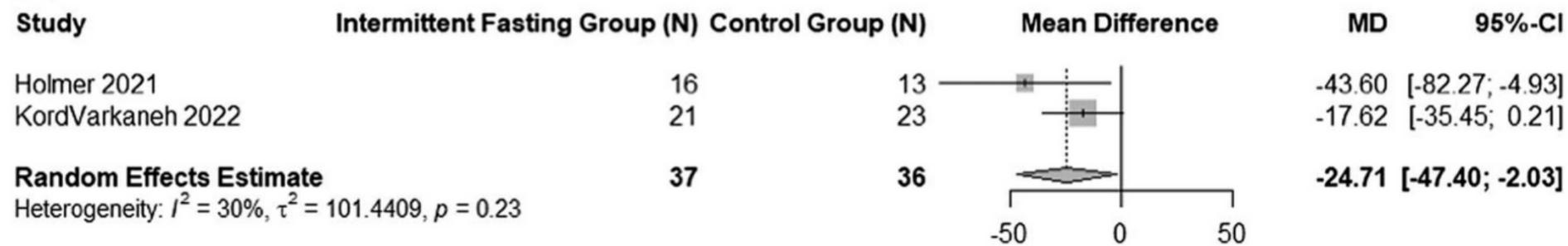
Beneficios de ayuno

- Eficiente en la pérdida de peso
- Mejora la resistencia a la insulina
- Reduce marcadores inflamatorios
- Mejora la presión arterial
- Reduce los niveles de colesterol

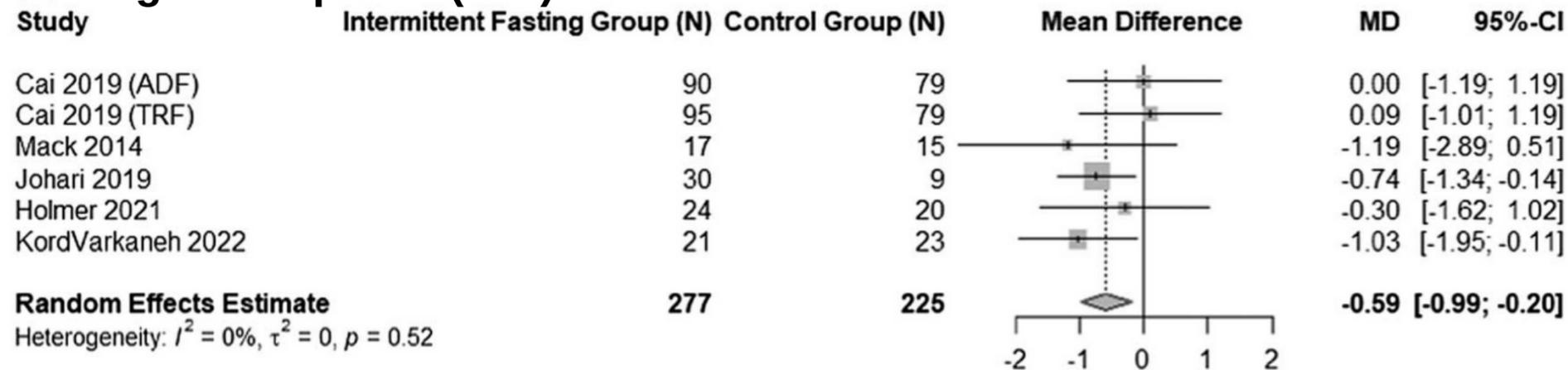


AYUNO INTERMITENTE

(C) Esteatosis hepática (medida por CAP)



(D) Rigidez Hepática (kPa)



Revisión sistemática y metanálisis donde evalúa el impacto del ayuno intermitente (TRF, ADF, Religión)

24 estudios
840 participantes con MASLD

Resultados estadísticamente significativos para peso corporal (-2,66kg); IMC (-0,77kg/m²), Triglicéridos (-20,91 mg/dL), HOMA (-0,69), ALT (.6,02IU/L) , AST (-5,27IU/L), **Esteatosis hepática (-24,71dB/m)** y **rigidez hepática (-0,59 kPa)**

AYUNO INTERMITENTE

RCT de 271 participantes con MASLD cuales fueron asignados en 3 grupos

- ADF: 2 días a la semana consumían el 25% de los requerimientos. Resto de los días sin restricción

- TRF: 8:16 sin restricción

- Grupo control: ingesta del 80% de sus requerimientos energéticos

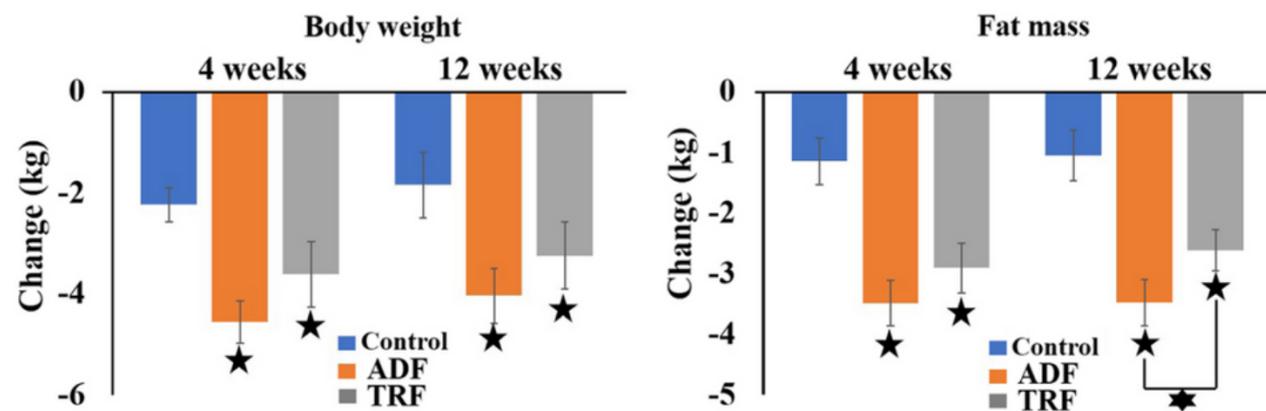


Fig. 2 Changes in body weight and body composition at week 4 and week 12. Values are reported as mean \pm standard deviation. ADF: alternate-day fasting; TRF: time-restricted feeding. Significant decreases in body weight and fat mass were observed in the ADF and TRF groups compared to the control group. ★: $P < 0.001$; ★★: $P < 0.05$

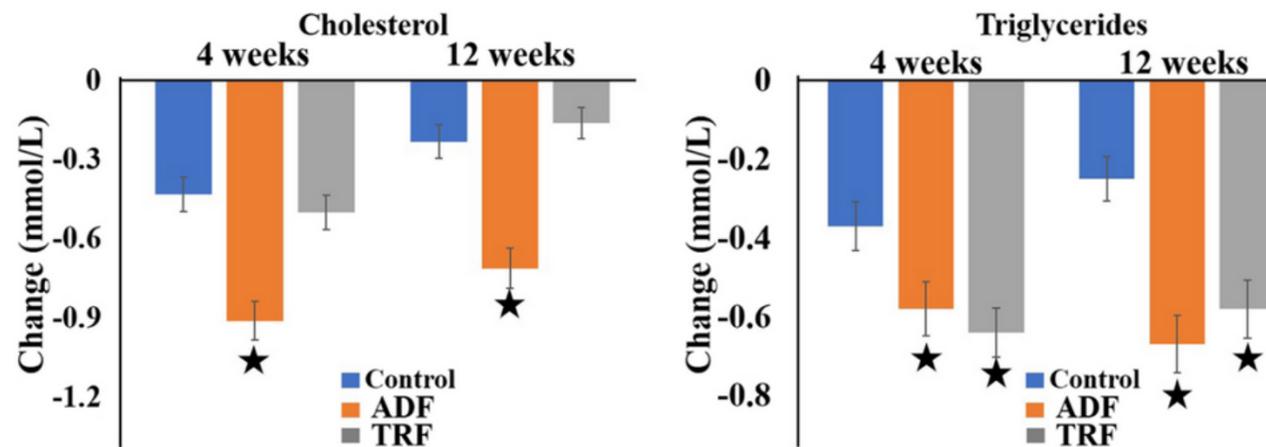
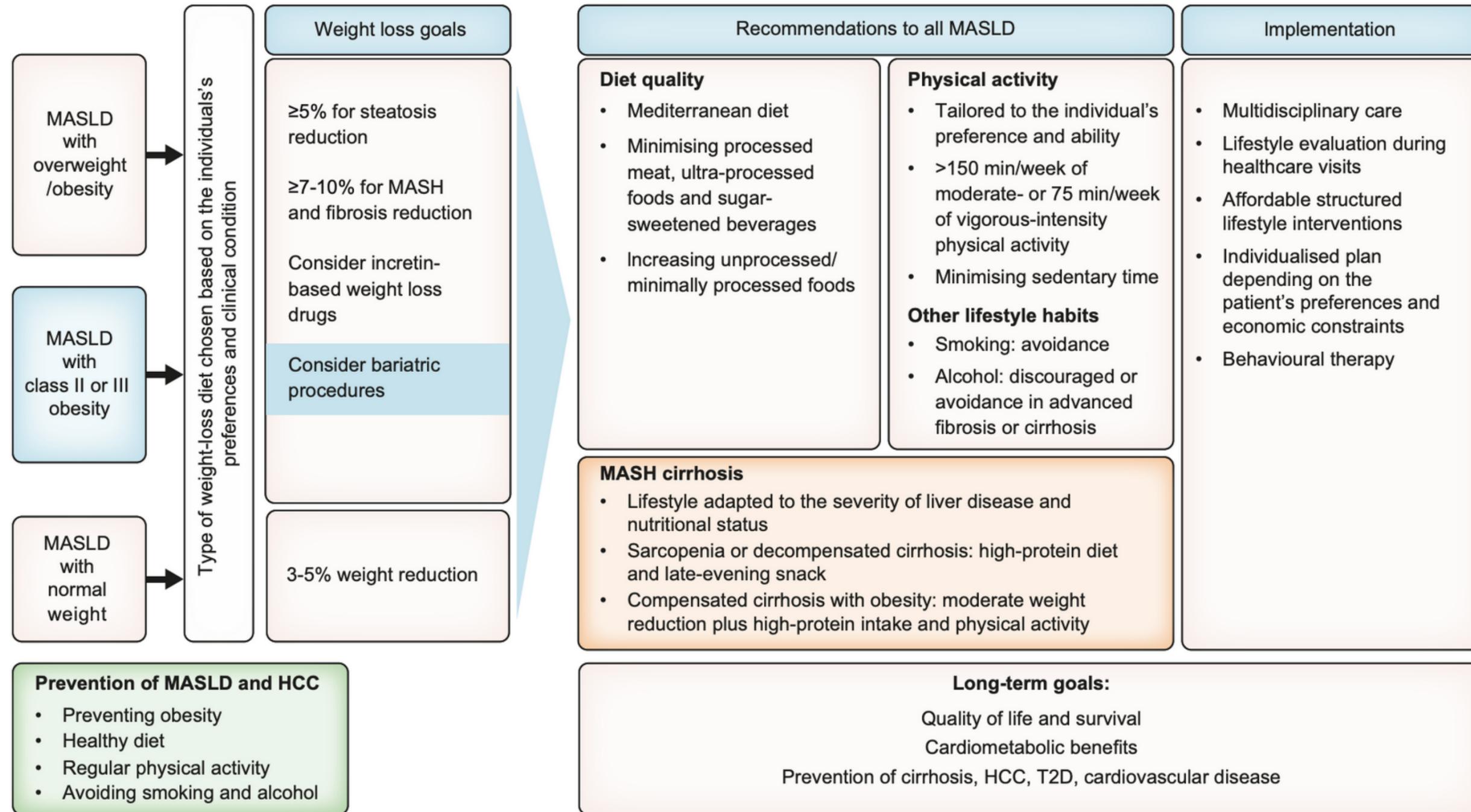
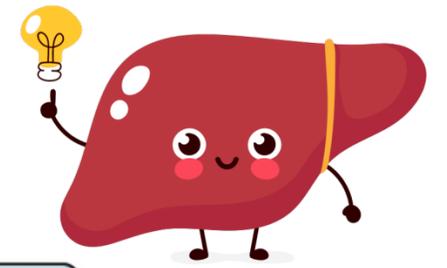


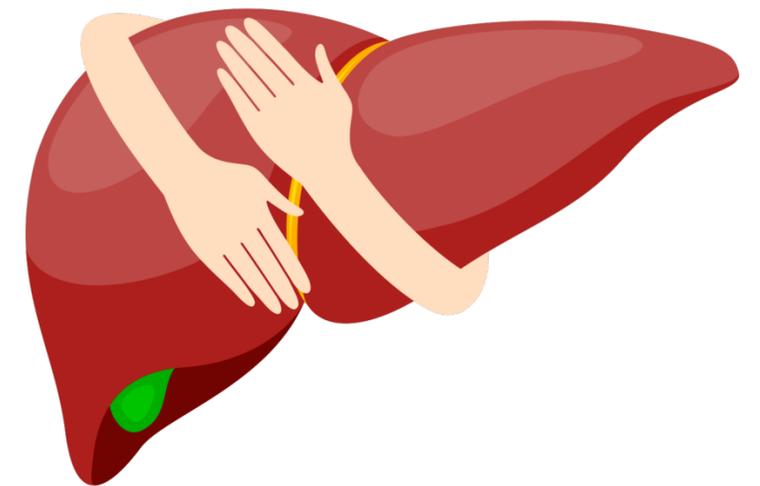
Fig. 3 Changes in dyslipidaemia at week 4 and week 12. Values are reported as mean \pm SEM (standard error of the mean). ADF achieved a significant decrease in total cholesterol compared to both the control and TRF groups. Triglycerides were significantly decreased in both the ADF and TRF groups compared to the control group. ★: $P < 0.001$; ★★: $P < 0.05$.

EASL - EASD - EASO 2024

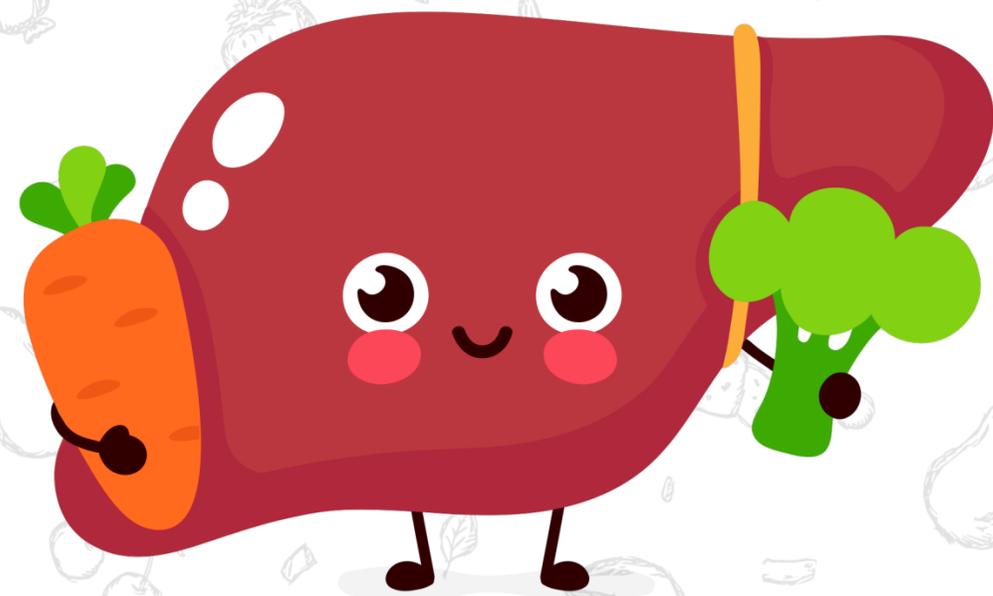


CONCLUSIONES

- La restricción calórica para generar pérdida de peso es clave para el tratamiento del MASLD, sin embargo, pareciera que hay ciertos estilos de alimentación que favorecerían la pérdida de masa grasa hepática más que otros.
- La dieta mediterránea, la alimentación low carb y el ayuno (en especial el ADF) parecieran ser estilos de alimentación favorables para mejorar el MASLD.
- Existen preocupaciones del uso de una dieta cetogénica en el tratamiento del MASLD si no se siguen adecuadamente y por su limitada evidencia a largo plazo.
- El común denominador es la cantidad y calidad de la ingesta de carbohidratos y disminuir niveles de insulina.
- Las estrategias dietéticas deben ser **personalizadas y sostenibles** en el tiempo, adaptándose a las necesidades y condiciones individuales de cada paciente.



¡Muchas gracias!



Margarita Del Favero

Nutricionista

Centro de Diabetes de Clínica Las Condes

Diabetólogos.cl

@contigo.nutricion

OTRAS RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

INGESTA DE CAFÉ



En adultos con MASLD el consumo de café se ha asociado con mejoras en el daño hepático y una reducción de los resultados clínicos relacionados con el hígado en estudios observacionales. Consumir al menos 3 tazas al día se asocia a menor progresión hepática .

Hepatology 2023; 77: 1797-1835 // J Hepatology,2024 Jun 5:S0168-8278

INGESTA DE ALCOHOL



Existe evidencia creciente que el consumo de alcohol tienen efectos que modifican tanto el inicio como la progresión de la enfermedad hepática crónica. Todo consumo de alcohol debe detenerse completamente y de forma permanente en individuos con fibrosis avanzada o cirrosis

J Hepatology,2024 Jun 5:S0168-8278

ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS



En adultos con MASLD, se recomienda mejorar la calidad alimentaria, limitando el consumo de alimentos ultra-procesados ricos en azúcares y grasas saturadas al igual que evitar las bebidas azucaradas.

J Hepatology,2024 Jun 5:S0168-8278

OTROS FACTORES NUTRICIONALES

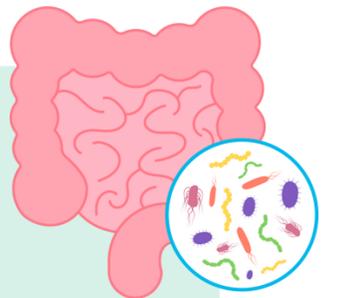
CARNES ROJAS Y PROCESADAS



La ingesta elevada de carnes rojas y procesadas se asocia a un aumento de prevalencia de MASLD y mayor riesgo de fibrosis. Factores como la proteína animal, grasas saturadas, colesterol, hierro hem y nitratos causan resistencia a la insulina y estrés oxidativo. Se recomienda limitar su consumo.

Clin Mol Hepatol 2023; 29:S245-S260

MICROBIOTA INTESTINAL



La disbiosis intestinal aumenta la permeabilidad intestinal, permitiendo que endotoxinas lleguen al hígado y causen inflamación, lo que agrava la progresión del MASLD. Dietas bajas en índice glicémico y actividad física pueden regularizar la microbiota, mientras que dietas altas en grasas y fructosa causan disbiosis.

Es necesario investigar más para determinar si la disbiosis es causa o consecuencia de NAFLD y cómo las dietas influyen en esta relación.

Best Pract Res Clin Gastroenterol 2023; 62-63: 101830