

## **Proteínas de alto valor biológico en pacientes con esteatosis hepática metabólica obesos o con sobrepeso**

High biological value proteins in overweight and obese patients with metabolic hepatic steatosis.

Caridad Ruenes Domech <sup>1\*</sup>   
Sila María González Suero <sup>1</sup>   
Mirtha Infante Velázquez <sup>1</sup>   
Yusimik Román Martínez <sup>1</sup>   
Karen Lisseth Labanda Jaramillo <sup>1</sup>   
Marlen Ivón Castellanos Fernández <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Instituto de Gastroenterología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia. Correo electrónico: mcastell@infomed.sld.cu

Recibido: 09/04/2024

Aprobado: 16/09/2024

### **RESUMEN**

**Introducción:** Los programas que incorporan sustitutos de las comidas han demostrado ser efectivos y pudieran considerarse como alternativa de tratamiento del sobrepeso y la obesidad, particularmente en la esteatosis hepática metabólica.

**Objetivo:** Evaluar la efectividad del uso combinado de un suplemento nutricional, con proteínas de alto valor biológico, junto a la dieta hipocalórica y ejercicio físico en pacientes obesos y sobrepeso con esteatosis hepática metabólica.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Programs incorporating meal replacements have been shown to be effective and could be considered as an alternative treatment for overweight and obesity, particularly in metabolic hepatic steatosis.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of the combined use of a nutritional supplement, with proteins of high biological value, together with a hypocaloric diet and physical exercise in obese and overweight patients with metabolic hepatic steatosis.

**Methods:** A quasi-experimental pre-post intervention

**Método:** Se realizó un estudio de intervención cuasiexperimental de tipo pre-pos intervención, sin grupo control, entre septiembre del 2020 a diciembre del 2022 en el Instituto de Gastroenterología. Se evaluaron datos de efectividad y seguridad tras la administración del suplemento nutricional proteico en 48 adultos con esteatosis hepática metabólica.

**Resultados:** Los pacientes presentaron edad media de  $54 \pm 9,1$  años, con predominio de las mujeres  $n = 36$  (75 %) y laboralmente activos  $n = 31$  (64,6 %). Se redujo el índice de masa corporal en una media  $-1,70 \pm 0,50$  kg/m<sup>2</sup> tras la toma del producto; así también de las enzimas (U/L) alanino amino transferasa ( $43,2 \pm 36,1$  vs  $21,8 \pm 15,9$ ,  $p < 0,001$ ) y aspartato amino transferasa ( $34,3 \pm 25,0$  vs  $22,7 \pm 16,9$ ,  $p = 0,002$ ), así como la gamma glutamil transpeptidasa ( $58,0 \pm 51,9$  vs  $41,1 \pm 34,0$ ,  $p = 0,003$ ). Se presentaron 18 eventos adversos (36,7 %), 28,5 % leves y 8,1 % moderado.

**Conclusiones:** El consumo del suplemento nutricional proteico, introducido en la dieta, a forma de reemplazo en una o más de las comidas del día, constituyó una alternativa beneficiosa en pacientes con esteatosis hepática metabólica, con impacto en la reducción del peso.

**Palabras clave:** enfermedad del hígado graso no alcohólico, reducción de peso, esteatosis hepática.

study, without a control group, was conducted from September 2020 to December 2022, at the Institute of Gastroenterology. Effectiveness and safety data were evaluated after administration of the protein nutritional supplement in 48 adults with metabolic hepatic steatosis.

**Results:** The patients had a mean age of  $54 \pm 9.1$  years, with a predominance of women  $n = 36$  (75 %) and 31 (64.6 %) were active at work. The body mass index was reduced by an average of  $-1.70 \pm 0.50$  kg/m<sup>2</sup> after taking the product; as well as alanine amino transferase ( $43.2 \pm 36.1$  vs.  $21.8 \pm 15.9$ ,  $p < 0.001$ ) and aspartate amino transferase ( $34.3 \pm 25.0$  vs.  $22.7 \pm 16.9$ ,  $p = 0.002$ ), as well as gamma glutamyl transpeptidase ( $58.0 \pm 51.9$  vs.  $41.1 \pm 34.0$ ,  $p = 0.003$ ). There were 18 adverse events (36.7 %), 28.5 % mild and 8.1 % moderate.

**Conclusions:** The consumption of the protein nutritional supplement, introduced in the diet, as a replacement in one or more of the meals of the day, constituted a beneficial alternative in patients with metabolic hepatic steatosis, with impact on weight reduction.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, weight reduction, hepatic steatosis.

## **Introducción**

La enfermedad hepática grasa no alcohólica, recientemente renombrada como esteatosis hepática metabólica (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), se ha convertido en la hepatopatía crónica más frecuente en niños y adultos, relacionada con la actual epidemia mundial de obesidad y síndrome metabólico.<sup>(1)</sup> Su prevalencia global se estimó en 30,1 % entre 1990-2019 y ascendió a 38,2 % entre 2016 y 2019. Las tasas regionales de prevalencia difieren, la mayor se encuentra en América Latina con 44,4 %.<sup>(2)</sup>

En el año 2020 Eslam y colaboradores,<sup>(3)</sup> nombraron a la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica como enfermedad hepática grasa asociada al metabolismo, (metabolic associated fatty liver disease, (MAFLD), con una concepción más inclusiva para realizar el diagnóstico, dado que incorporaba a pacientes alcohólicos, con independencia de la y patrón de consumo.

En el consenso multisociedades de junio 2023 se acordó eliminar los términos excluyentes, negativos y confusos con lenguaje potencialmente estigmatizante como "Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico" y "Esteatohepatitis No Alcohólica", los que serían sustituidos por esteatosis hepática metabólica (metabolic associated steatotic liver disease, MASLD).<sup>(1)</sup> También contribuyó al cambio la falta de una definición de la enfermedad hepática grasa por causas distintas al consumo de alcohol, junto con la ausencia de criterios clínicos definidos para diagnosticarla.<sup>(4)</sup>

La esteatosis hepática metabólica se refiere a pacientes que presentan esteatosis hepática y al menos uno de cinco factores de riesgo cardiometabólico según la región o etnia:

1. Índice de masa corporal igual o mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> (23 kg/m<sup>2</sup> en asiáticos) o circunferencia abdominal mayor e igual a 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres caucásicos (mayor de 94 cm en hombres y mayor de 80 en mujeres asiáticas);
2. glucemia plasmática en ayunas  $\geq$  5,6 mmol/l (100 mg/dl) o glucemia  $\geq$  7,8 mmol/l (140 mg/dl) 2 horas pos carga de glucosa o hemoglobina glicosilada mayor o igual a

- 5,7 % (39 mmol/l) o diabetes tipo 2 o controlada con tratamiento para diabetes tipo 2;
3. tensión arterial  $\geq$  130/85 mmHg o controlada con tratamiento con drogas antihipertensivas;
  4. triglicéridos plasmáticos  $\geq$  1,70 mmol/l (150 mg/dl) o tratamiento hipolipemiente previo;
  5. HDL colesterol plasmático  $\leq$  1,0 mmol/l (40 mg/dl) para los hombres y  $\leq$  1,3 mmol/l para las mujeres (50 mg/dl) o tratamiento hipolipemiente previo.<sup>(1)</sup>

La base del tratamiento de esta enfermedad consiste en una modificación del estilo de vida, con una dieta saludable, ejercicios y pérdida de peso.<sup>(5)</sup> Es conocido que en esta enfermedad, una pérdida de peso de al menos el 10 % consigue mejorar no solo la esteatosis hepática sino también la fibrosis.<sup>(6,7)</sup> Por lo tanto, las recomendaciones dietéticas y la actividad física deben tener un impacto en el descenso del peso, de lo contrario no se producirá una mejoría de la enfermedad.

La terapia de reemplazo de comida en los pacientes obesos ha demostrado que logra una reducción significativa de peso particularmente con dietas bajas en calorías, utilizando comidas basadas en fórmulas como parte de un concepto de sustitución de comidas.<sup>(8)</sup> El presente trabajo se realizó con el objetivo de evaluar la efectividad del uso combinado de un suplemento nutricional, con proteínas de alto valor biológico, junto a la dieta hipocalórica y ejercicio físico en pacientes obesos y sobrepeso con enfermedad hepática grasa no alcohólica.

## **Método**

Se realizó un estudio de intervención cuasi experimental de tipo pre-pos intervención, sin grupo control, en el Instituto de Gastroenterología durante el período de septiembre del 2020 hasta diciembre 2022. El universo estuvo conformado por todos los pacientes atendidos en la consulta de hepatología de la institución durante el periodo de tiempo de

estudio. La muestra, tomada en consideración la disponibilidad del producto, quedó constituida por 48 pacientes que cumplieron con los criterios de selección y dieron su consentimiento.

El criterio diagnóstico se estableció, de acuerdo con la guía de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado, como la presencia de esteatosis hepática reportada por ecografía y/o histología y la ausencia de otras causas que pueden ocasionar esteatosis.<sup>(9)</sup> Se incluyeron adultos mayores de 18 años, ambos sexos, con índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m<sup>2</sup>.

Se excluyeron aquellos pacientes con otras enfermedades hepáticas concomitantes conocidas como hepatitis viral crónica B o C, enfermedad autoinmune, heredofamiliar, tumores, enfermedades vasculares, enfermedad maligna activa, enfermedad malabsortiva conocida que pueda interferir en la absorción, metabolismo o efecto del suplemento, pacientes con contraindicaciones absolutas a alguno de los componentes del suplemento nutricional, embarazo o lactancia o el consumo de otros suplementos nutricionales concomitantes.

#### Participantes y reclutamiento

La figura 1 (diagrama de flujo) muestra la asignación, seguimiento y análisis de los pacientes dentro del estudio. Se evaluaron en consulta ambulatoria un total de 170 pacientes potenciales elegibles a recibir el suplemento nutricional de los cuales a 48 pacientes les fue asignado el suplemento. En ellos existe constancia del consumo del producto, cinco interrumpieron su consumo por la aparición de reacciones adversas y una paciente no logró completar los estudios complementarios en la fase final de la evaluación.

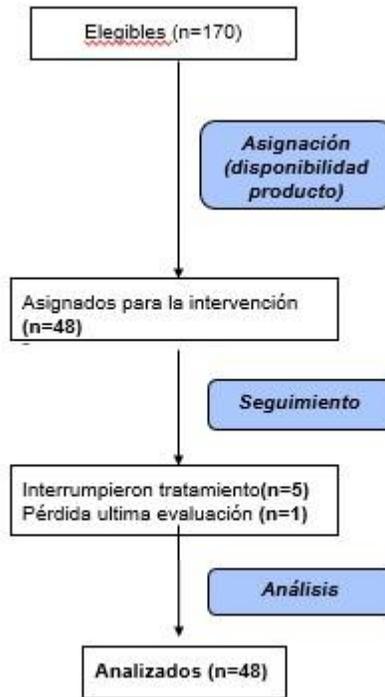


Fig. 1. Diagrama de flujo CONSORT de los pacientes del estudio.

### Intervención

La intervención se basó en dos tomas diarias (a razón de 3,4 g por porción) de un suplemento en polvo, compuesta por proteína de suero de leche y aislado de proteína de soja, maltodextrina 100 %, ácido linoleico, fibra alimentaria, L-carnitina, así como vitaminas y minerales. Este suplemento forma parte de la familia de alimentos en polvo desarrollados recientemente para preparar batidos llamados "sustitutos de comida" o "alimentos M.R.P." (Meal Replacement Powder). Su fórmula científicamente desarrollada fue diseñada para lograr que cada batido sustituya a una comida, aportando 207 kcal por batido. Elaborado por la compañía Cibeles S.A. Canelones, Uruguay (Reg. MSP No. 75236).

Se orientó la preparación del suplemento, como la dilución en 250 ml de agua de una medida dosificadora (34 g) del producto y se recomendó la ingestión de hasta dos batidos, sustituyendo dos comidas por día. Las dietas individuales orientadas fueron de 1620 kcal

con la proporción de nutrientes del 55-60 % de hidratos de carbono, 15-20 % de proteínas y 20 % de grasas. Se indicó, además, ejercicio físico (en forma de caminatas durante 30-40 minutos), 3 veces a la semana, durante las 12 semanas.

#### Procedimiento

Los pacientes fueron atendidos de forma ambulatoria en la consulta externa especializada de hígado graso de la institución. Después de haber dado su consentimiento, se realizó la evaluación clínica inicial, entrevista y recogida de los datos en sus historias clínicas con las variables sociodemográficas y clínicas, después fueron vaciadas a la ficha de recolección de datos. Todos los pacientes fueron evaluados al inicio y cada 6 semanas para registrar los datos de efectividad y seguridad, en algunos casos se vio interrumpido por la pandemia de Covid-19, por lo que se tomó la información del momento de la inclusión y el de la última consulta como la más próxima a la finalización de la toma del producto.

Las determinaciones hematológicas y de química sanguínea se realizaron con el analizador químico COBAS C311® y las hematológicas con el MINDRAY BC 3 200®. En todos los casos se utilizaron las normas y procedimientos establecidos en el protocolo de actuación del laboratorio clínico regido por las buenas prácticas clínicas. Los valores de referencia son los establecidos en el laboratorio clínico del Instituto de Gastroenterología.

Se midió el peso en kilogramo, la talla en (cm), el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet, como el peso/cuadrado de la estatura en metros (Kg/m<sup>2</sup>) y la circunferencia de la cintura, como el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca, medida realizada en bipedestación, luego de una respiración normal, con el abdomen relajado, registrada en centímetros. Estas mediciones se realizaron a la captación y al finalizar el tratamiento, según las guías establecidas.<sup>(10)</sup>

Se garantizó la seguridad en la manipulación del producto y los procedimientos para el suministro y para la dispensación a los sujetos del estudio siguiendo las normas de buenas

prácticas clínicas, según el protocolo de trabajo de la farmacia del hospital. El producto, en su forma de presentación, es envasado en recipientes metálicos con un contenido neto de 500 gramos, sellado, etiquetado con un dosificador para las mediciones de las dosis correspondientes.

Se describieron los eventos adversos en el transcurso del estudio de acuerdo a los términos definidos, los que fueron registrados en la historia clínica y el modelo correspondiente de reporte de eventos adversos disponible en consulta. Ante la aparición de eventos adversos, evaluada según los criterios comunes usados en la terminología versión 3.0, del inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) y se clasificaron de acuerdo a su intensidad, se adoptaron las medidas de reducir la dosis a una aplicación diaria o suspender el producto.<sup>(11)</sup> Se registró la conducta clínica (interrupción temporal del tratamiento, disminución de la dosis) a seguir y tratamiento de cada evento.

Independientemente de la dosis o tiempo del consumo del producto, las variables dependientes, medidas de forma repetida (dos momentos) en muestra relacionada fueron, el IMC, la circunferencia de la cintura y los estudios de química sanguínea. Los cambios significativos en estas mediciones fueron registrados. La seguridad fue evaluada mediante la aparición de eventos adversos tras la toma del producto y su intensidad, se declaró éxito cuando no aparecieron eventos adversos o fueron leves a moderados o fracaso si aparecen eventos adversos graves.

#### Análisis estadístico

Toda la información fue registrada en las historias clínicas y resumidas en un modelo de recolección de datos. Se confeccionó una base de datos automatizada en el programa SPSS versión 21. La presentación de los resultados se hizo en forma de tablas y gráficos mediante porcentajes y números.

Las características antes de iniciar el tratamiento fueron presentadas en porcentajes para las variables categóricas. Las variables cuantitativas fueron expresadas a través de las medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, valores mínimos y máximos). Las comparaciones de los indicadores cuantitativos antes y después del tratamiento se realizó mediante la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon. Se asumió un nivel de confianza al 95 % y una significación  $p \leq 0,05$ . Las reacciones adversas se expresaron según la estadística descriptiva en número y por cientos. Se realizó el análisis por intención de tratar.

#### Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de investigaciones y por el Consejo Científico del Instituto de Gastroenterología. Se garantizó el cumplimiento de los propósitos éticos de la declaración de Helsinki, para los estudios en humanos.<sup>(12)</sup> Los individuos ofrecieron su consentimiento por escrito para realizar la investigación.

## Resultados

La tabla I refleja las características generales de los 48 pacientes incluidos en el estudio. Existió un predominio del sexo femenino, con promedio de edad superior a los 50 años, color de la piel blanca y más del 60 % estaban empleados laboralmente en el momento de la evaluación. Los hábitos tóxicos como el tabaquismo y el consumo ocasional de alcohol, así como la actividad física estuvieron presentes en menos de un 15 %. Más del 70 % de los pacientes fueron hipertensos, en su mayoría con medicación antihipertensiva estable. Le siguieron en orden de frecuencia la presencia de diabetes mellitus e hipercolesterolemia.

**Tabla I.** Características de los pacientes del estudio antes de iniciar el tratamiento. Instituto de Gastroenterología, 2023.

Indicadores	Frecuencia absoluta n=48	Porcentaje
Sexo, n (%)		
Femenino	36	75
Edad (años) (media/DS)	54± 9,1	
Color de la piel, n (%)		
Blanca	36	75
Negra	7	14,5
Mestiza	5	10,5
Ocupación, n (%)		
Empleados	31	64,6
No empleados	17	35,4
Fumadores, n(%)	4	8,3
Consumo de alcohol, n (%)	7	14,6
Actividad física, n (%)	7	14,6
Hipertensión arterial, n (%)	36	75
Diabetes mellitus, n (%)	22	45,8
Hipercolesterolemia, n (%)	18	37,5

Un total de 20 pacientes (42 %) realizaron las 12 semanas establecidas de tratamiento, mientras que 23 (48 %) lo extendieron entre 14 y 64 semanas, con intermitentes interrupciones básicamente por olvido. Los otros cinco pacientes (10 %) interrumpieron tratamiento entre la primera y séptima semana de forma definitiva por la presencia de reacciones adversas. La dosis diaria del producto consumida fue entre 34 y 68 gramos.

La tabla II muestra los indicadores antropométricos y de laboratorio antes y después del tratamiento. Según se aprecia hubo un descenso global del IMC, la disminución del IMC se observó en una media de  $-1,70 \pm 0,50$  kg/m<sup>2</sup>. La circunferencia de la cintura descendió fundamentalmente en los hombres mientras que entre las mujeres se mantuvo sin variación. Los indicadores de laboratorio que descendieron sus valores de forma

significativa fueron las transaminasas, la GGT y la creatinina. Como estadística inferencial se utilizó la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon.

**Tabla II.** Indicadores antropométricos y de laboratorio antes y al finalizar el tratamiento. Instituto de Gastroenterología, 2023.

Indicadores	U/M	Tratamiento		Valor p
		Antes	Después	
Índice de masa corporal	Kg/m <sup>2</sup>	33,7	31,9	0,001*
Circunferencia de la cintura en mujeres	Cm	109,0	109,0	0,292
Circunferencia de la cintura en hombres	Cm	115,5	109,0	0,008*
Glicemia		7,0	7,2	0,519
Colesterol		4,3	4,2	0,080
Triglicéridos		1,6	1,5	0,207
Creatinina		62,2	62,6	0,016*
Ácido úrico		301,7	281,3	0,370
Alanino-aminotransferasa		43,2	21,8	<0,001*
Aspartato-aminotransferasa		34,3	22,7	0,002*
Fosfatasa alcalina		88,8	98,5	0,220
Gammaglutamil-transferasa		58,0	41,1	0,003*

ALAT: alanino-aminotransferasa. ASAT: aspartato-aminotransferasa. FAL: fosfatasa alcalina, GGT: gammaglutamil-transferasa.

DS: Desviación estándar, IC 95%

### Seguridad

Se presentaron 18 eventos adversos (36,7 %) en diez pacientes, en 14 de ellos fueron leves (28,5 %) y en cuatro moderado (8,1 %). No se reportaron eventos graves. Tabla III.

**Tabla III.** Eventos adversos reportados por los pacientes del estudio.

Evento adverso	Frecuencia absoluta	Porcentaje
Distensión abdominal	5	27.8
Náuseas	4	22.2
Diarreas	3	16.8
Dolor abdominal	2	11.1
Vómitos	2	11.1
Meteorismo	1	5.5
Sudoraciones	1	5.5
Total	18	100

Solo dos pacientes presentaron síntomas leves de COVID, que no requirieron hospitalización y fueron tratados de forma ambulatoria, sin interrupción del consumo del suplemento.

## **Discusión**

La toma del Redushake® en los pacientes del estudio, con adherencia completa o no al tratamiento, se asoció con una mejoría en la reducción de peso y obesidad abdominal, fundamentalmente en los hombres, así como en algunos indicadores de laboratorio como las transaminasas, GGT y creatinina. El producto de forma general fue seguro y bien tolerado.

Puede inferirse con estos resultados, que la pérdida de peso pudo influir en el descenso de las transaminasas y la creatinina, no obstante, al tratarse de un estudio realizado en condiciones de vida real y carecer de grupo control no se puede asegurar. Sin embargo, otros parámetros como la glicemia, cuya elevación traduce insulinoresistencia, que debiera mejorar con la reducción de peso, se mantuvo,(13) lo que puede indicar que la cuantía o porcentaje de pérdida de peso no fue suficiente para la reducción de la glicemia.

Las modificaciones dietéticas y de la actividad física de ser exitosas, logran una reducción del perfil glucémico basal, ya que mejora la sensibilización de los receptores insulínicos y con ello la captación de la glucosa, además la actividad física favorece la degradación de triglicéridos presentes en el hígado como parte de la lipólisis y del metabolismo celular.<sup>(13,14)</sup>

Los estudios hasta la fecha realizados con diversos suplementos en esta enfermedad, a pesar de haber impactado en la reducción del peso, no ha demostrado uniformidad en cuanto a los resultados en términos de reducción de la esteatosis, inflamación y fibrosis hepática.<sup>(15,16,17,18,19)</sup> Un meta-análisis que incluyó 202 ensayos clínicos controlados con 14200 participantes, no mostró resultados alentadores debido a la incertidumbre existente en todas las intervenciones realizadas.<sup>(20)</sup>

Uno de los elementos más preocupantes es la adherencia y la sostenibilidad de cualquier tipo de intervención. Los expertos en nutrición y modificación del comportamiento sugieren adaptar las recomendaciones dietéticas a cada paciente para optimizar la sostenibilidad y eficacia de estos planes nutricionales. Las preferencias de los pacientes y su capacidad para mantener el cumplimiento de los regímenes dietéticos probablemente expliquen los datos contradictorios en términos de eficacia de los diferentes tipos de dietas para esta enfermedad.<sup>(20)</sup>

La carga global de esteatosis hepática metabólica es alta y en continuo crecimiento, los regímenes de tratamiento actuales descansan en el cambio de estilo de vida ya que carece de tratamiento farmacológico específico aprobado. La evidencia actualmente disponible, demuestra que los diseños de los estudios deben estar encaminados a probar múltiples intervenciones dentro de grandes cohortes longitudinales de pacientes para obtener respuestas favorables y alinear los ensayos más estrechamente con la práctica clínica estándar.<sup>(20)</sup>

### Limitaciones de la investigación

El presente estudio enfrentó condiciones propias del periodo en que se realizó, pues coincidió de forma inesperada con la pandemia de COVID, con las restricciones y limitaciones que propició esta situación particular. Las principales limitaciones de esta investigación estuvieron dadas en primer lugar, no fue posible evaluar la adherencia al producto de manera rigurosa, así como el cumplimiento estricto de la dieta hipocalórica indicada. Por otro lado, el cumplimiento de la actividad física estuvo limitada debido al confinamiento y las restricciones epidemiológicas relacionadas con la movilidad.

El protocolo inicial establecía una evaluación cada 6 semanas hasta completar el período establecido para la investigación, pero esto se vio interrumpido, de modo que se tomó la información del momento de la inclusión y el de la consulta más próxima a la finalización de la toma del producto, por esta razón la evaluación de las diferentes variables pudo estar sesgada por el tiempo. Por último, la toma del producto estuvo establecida solo para un periodo de 12 semanas basado en la experiencia clínica anterior en relación al tiempo de consumo, dosis y frecuencia; no obstante, los pacientes variaron esta toma según su conveniencia, tal y como sucede en los estudios de vida real.

Aporte científico: Los resultados, obtenidos de una intervención realizada en condiciones de práctica clínica real, indican que, aunque no exista consenso sobre la utilidad del uso de suplementos dietéticos en esta enfermedad, en términos de mejoría hepatocelular, el objetivo de la reducción de peso se logró.

## **Conclusiones**

El consumo del suplemento nutricional proteico, introducido en la dieta a modo de reemplazo de una o más de las comidas del día, puede constituir una alternativa beneficiosa en pacientes con esteatosis hepática metabólica, con impacto en la reducción del peso y mejoría de parámetros de laboratorio.

## **Referencias bibliográficas**

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol* 2024 [citado 18/12/2023];29(1):101133. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268123002375>
2. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 [citado 18/12/2023];77(4):1335-1347. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10026948/>
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020 [citado 18/12/2023];73(1):202-209. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827820302014>
4. Wong VWS, Wong GLH, Woo J, Abrigo JM, Chan CKM, Shu SST, et al. Impact of the New Definition of Metabolic Associated Fatty Liver Disease on the Epidemiology of the Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 [citado 18/12/2023];19(10):2161-2171.e5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356520315044>
5. Rinella ME, Neuschwander Tetri BA, Shadab Siddiqui M, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 [citado 18/12/2023];77(5):1797. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10735173/>
6. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol* 2023 [citado 15/08/2024];29(1):77-98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9845678/>

7. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Intern Med* 2022 [citado 15/07/2024];292(2):190-204. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9546342/>
  
8. Astbury NM, Piernas C, Hartmann-Boyce J, Lapworth S, Aveyard P, Jebb SA. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of meal replacements for weight loss. *Obes Rev* 2019 [citado 08/06/2023];20(4):569-587. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6849863/>
  
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 [citado 18/12/2023];67(1):328-357. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29367>
  
10. Díaz Sánchez ME. Manual de técnicas antropométricas para estudios nutricionales. INHA Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2011 [citado 17/11/2023];21(1 Supl):S22-S29. Disponible en: <https://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/viewFile/569/614>
  
11. National Cancer Institute. [Internet]. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). 2006 [citado 21/10/2023]. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)
  
12. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza-Brasil 2013. [citado 20/08/2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

13. Marušić M, Paić M, Knobloch M, Liberati Pršo AM. NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021 [citado 02/08/2024];2021:6613827. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7904371/>

14. Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024. 5:S0168-8278(24)00329-5. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031. Epub ahead of print. PMID: 38851997.

15. Vilar Gomez E, Rodriguez De Miranda A, GraOramas B, Arus Soler E, Llanio Navarro R, Calzadilla Bertot L, et al. Clinical trial: a nutritional supplement Viusid, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 [citado 18/12/2023];30(10):999-1009. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2036.2009.04122.x>

16. Amerikanou C, Kanoni S, Kaliora AC, Barone A, Bjelan M, D'Auria G, et al. Effect of Mastiha supplementation on NAFLD: The MAST4HEALTH Randomised, Controlled Trial. *Mol Nutr Food Res* 2021 [citado 18/12/2023];65(10):2001178. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mnfr.202001178>

17. Velbes-Marquetti PE, Martínez-Barrios S, Soto-Matos J, Hernández-Castro JL, Pérez-Piñero A. Evaluación de la fibrogénesis hepática en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tratados con propóleos rojo oral cubano. *Rev Cubana Med* 2021 [citado 18/12/2023];60(3). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232021000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232021000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

18. Namkhah Z, Naeini F, Rezayat SM, Yaseri M, Mansouri S, Hosseinzadeh-Attar MJ. Does naringenin supplementation improve lipid profile, severity of hepatic steatosis and probability of liver fibrosis in overweight/obese patients with NAFLD? A randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Int J Clin Pract* 2021 [citado 18/12/2023];75(11):e14852. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14852>

19. Hadi A, Mohammadi H, Miraghajani M, Ghaedi E. Efficacy of synbiotic supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials: Synbiotic supplementation and NAFLD. *Crit Rev Food Sci Nutr.*2019 [citado 18/12/2023];59(15):2494-2505. Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2018.1458021>

20. Komolafe O, Buzzetti E, Linden A, Best LM, Madden AM, Roberts D, et al. Nutritional supplementation for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021 [citado 18/12/2023];7(7). Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013157.pub2/full>

#### **Declaración de conflicto de intereses**

Los autores no declaran conflicto de interés.

#### **Financiamiento**

La investigación realizada no contó con financiamiento.

#### **Contribución de autoría**

Conceptualización: Caridad Ruenes Domech

Curación de datos: Karen Lisseth Labanda Jaramillo, Sila María González Suero, Yusimik Román Martínez

Análisis formal: Marlen Ivón Castellanos Fernández, Mirtha Infante Velázquez

Adquisición de fondos: No aplica

Investigación: Sila María González Suero, Yusimik Román Martínez, Karen Lisseth Labanda Jaramillo

Metodología: Caridad Ruenes Domech, Marlen Ivón Castellanos Fernández, Mirtha Infante Velázquez

Administración del proyecto: Caridad Ruenes Domech

Recursos: Caridad Ruenes Domech

Software: Marlen Ivón Castellanos Fernández, Mirtha Infante Velázquez

Supervisión: Caridad Ruenes Domech, Marlen Ivón Castellanos Fernández

Validación: Caridad Ruenes Domech

Visualización: Caridad Ruenes Domech, Mirtha Infante Velázquez,

Redacción – borrador original: Caridad Ruenes Domech, Mirtha Infante Velázquez

Redacción – revisión y edición: Marlen Ivón Castellanos Fernández



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-  
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)