



**FACULTAD
DE MEDICINA**

Beneficios de la dieta mediterránea como tratamiento para la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas obesas

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Alumno

Borja Iglesias Pérez

TUTORA

D.ª ISABEL JULIA SAN JOSÉ CRESPO

Julio, 2022



INDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
1. <i>INTRODUCCIÓN</i>	7
2. <i>JUSTIFICACION</i>	12
3. <i>OBJETIVOS</i>	12
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL:.....	12
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	12
4. <i>METODOLOGÍA</i>	13
5. <i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</i>	19
Macronutrientes en NAFLD	19
Micronutrientes en NAFLD	21
Prebióticos y probióticos en NAFLD.....	22
Algunos Alimentos utilizados en NAFLD.....	22
Pérdida de peso en NAFLD	24
6. <i>RECOMENDACIONES DIETÉTICAS</i>	29
7. <i>CONCLUSIONES</i>	32
8. <i>BIBLIOGRAFÍA</i>	33



ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS E IMÁGENES

Figuras

Figura 1. Región abdominal anterior con incisiones	14
Figura 2. Visión anterior del abdomen con la piel seccionada que muestre el tejido subcutáneo	14
Figura 3. Visión anterior del abdomen con la piel y el tejido subcutáneo reclinado.....	15
Figura 4. Visión anterior de los músculos anterolaterales del abdomen	15
Figura 5. Visión de la cavidad visceral del abdomen	16
Figura 6. Visión del hígado y de la arteria hepática derecha e izquierda	17
Figura 7. Visión de la arteria hepática derecha e izquierda y de la vena porta	18
Figura 8. Visión histológica de la triada portal	18

Tablas

Tabla 1. Resumen de los resultados.....	25
Tabla 2. Resumen de los resultados.....	28
Tabla 3. Alimentos permitidos y desaconsejados.....	30
Tabla 4. Dieta tipo de un día.....	30
Tabla 5. Perfil calórico de la dieta.....	31
Tabla 6. Perfil lipídico de la dieta	31
Tabla 7. Índices de calidad de la dieta.....	31



ABREVIATURAS

- NAFLD: esteatosis hepática no alcohólica
- TG: triglicéridos
- IMC: índice de masa corporal
- DMe: dieta mediterránea
- VLDL: lipoproteína de muy baja densidad
- LDL: lipoproteína de densidad
- AGE: productos finales de glicación avanzada
- AGS: grasas saturadas
- AGP: grasas poliinsaturadas
- AGM: grasas monoinsaturadas
- DM2: diabetes mellitus 2
- MUFA: grasas monoinsaturadas
- PUFA: grasas poliinsaturadas Omega-3
- AVB: alto valor biológico



RESUMEN

Se ha observado un aumento entre un 20 y 30% en la prevalencia de la enfermedad metabólica hepática grasa (NAFLD) a nivel global. Las personas con dicha enfermedad siguen una dieta basada en una alta densidad calórica, abundante en productos procesados que aportan grasas trans, grasas saturadas y colesterol y consumo de bebidas azucaradas, que promueven el aumento de la adiposidad visceral y la acumulación de grasa en el hígado. La incorrecta alimentación parece ser uno de los principales factores que influyen en el desarrollo y progresión del hígado graso no alcohólico.

Por lo general, la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) afecta a pacientes obesos, siendo imprescindible un cambio de hábitos alimentarios a través de una dieta saludable y una pérdida de peso como principal tratamiento para esta patología.

En base al tipo de alimentación que poseen los pacientes con esteatosis hepática, la dieta mediterránea sería una de las opciones más beneficiosas por sus pautas nutricionales, se prioriza el aporte de aceite de oliva virgen extra como principal grasa, se limita los hidratos de carbono con alto índice glucémico, aconseja el incremento del consumo de pescado azul dos o tres veces a la semana, así como la disposición de lácteos fermentados, verduras, frutas frescas y frutos secos

El trabajo incluye la disección anatómica y la toma de una muestra histológica del hígado procedente de un cadáver, se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos oficiales con el fin de establecer una la relación. Por último, se reunieron los resultados obtenidos en unas tablas y se han incluido ciertas pautas y recomendaciones dietéticas y una dieta tipo de un día

PALABRAS CLAVES

Hígado graso; Obesidad; Dieta Mediterránea; Pérdida de peso



ABSTRACT

A 20-30% increase in the prevalence of metabolic fatty liver disease (NAFLD) has been observed globally. People with this disease follow a diet based on a high caloric density, abundant in processed products that provide trans fats, saturated fats and cholesterol and consumption of sugary drinks, which promote increased visceral adiposity and the accumulation of fat in the liver. Incorrect nutrition seems to be one of the main factors that influence the development and progression of non-alcoholic fatty liver.

In general, non-alcoholic hepatic steatosis (NAFLD) affects obese patients, making it essential to change eating habits through a healthy diet and weight loss as the main treatment for this pathology.

Based on the type of diet that patients with hepatic steatosis have, the Mediterranean diet would be one of the most beneficial options due to its nutritional guidelines, the contribution of extra virgin olive oil is prioritized as the main fat, carbohydrates are limited with high glycemic index, recommends increasing the consumption of oily fish two or three times a week, as well as the availability of fermented dairy products, vegetables, fresh fruits and nuts

The work includes the anatomical dissection and the taking of a histological sample of the liver from a corpse, a bibliographic search was carried out in different official databases in order to establish a relationship. Finally, the results obtained were gathered in some tables and certain guidelines and dietary recommendations and a typical diet for one day have been included.

KEYWORDS

Fatty liver; Obesity; Mediterranean diet; Weightloss

1. INTRODUCCIÓN

Hígado graso

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), es un trastorno hepático crónico, cuya incidencia está aumentando de manera peligrosa en poblaciones de adultos, adolescentes y niños en todo el mundo. Se ha observado una correlación entre NAFLD y síndrome metabólico y de forma especial con la obesidad. Otras enfermedades con las que se relaciona la NAFLD son metabólicas como diabetes, pero también con un aumento de riesgo de: cirrosis hepática, cáncer de hígado, cardiovascular y neoplasias sólidas (1).

En si la NAFLD se produce por el aumento de más de un 5-10% de la acumulación de triglicéridos (TG) en los hepatocitos, esteatosis simple, en ausencia de la ingesta significativa de alcohol pudiendo evolucionar a una forma más severa. El conjunto de esteatosis, daño hepatocelular e inflamación del tejido hepático se denomina esteatohepatitis no alcohólica (NASH) pudiendo ocasionar daños irreversibles. Puede producir diferentes grados de fibrosis, llegando a evolucionar en etapas finales a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (1).

La NAFLD desarrolla una patogenia multifactorial: provoca una disfunción mitocondrial y un estrés oxidativo en el tejido hepático por la agrupación de TG en los hepatocitos, desencadena un desequilibrio redox, provocando una oxidación de las grasas. Dicha oxidación produce una respuesta inflamatoria junto con una regulación positiva de citoquinas proinflamatorias (1). Todo ello produce una serie de cambios fisiopatológicos como son:

- El aumento de la lipogénesis de novo y producción de lipoproteínas de muy baja densidad
- Una reducción de la oxidación de ácidos grasos hepáticos
- Una lipólisis en el tejido adiposo
- Una pérdida mediada por insulina de la producción de glucosa hepática

Todos estos cambios conducen a: esteatosis hepática, hipertrigliceridemia e hiperglucemias (2)

Obesidad

Los trabajos sedentarios, los avances tecnológicos y la alimentación poco saludable, son unos patrones que llevan al predominio mundial de la obesidad. La tasa global de obesidad se está acentuando peligrosamente, convirtiéndose en un gran problema e incertidumbre para los sistemas de salud pública y economías globales.

Según el informe anual del sistema nacional de salud, la incidencia de obesidad en España afecta al 16% de la población mayor de edad y si agrupamos obesidad y sobrepeso conjuntamente en adultos, más de la mitad (53,6%) tiene exceso de peso. En relación a la actividad física el 36,4% de la población de 15 y más años, no realizan ninguna actividad en sus tiempos libres, siendo una vida completamente sedentaria. La evolución del sedentarismo en España sigue una tendencia decreciente, con una importante caída al comienzo de 2014, manteniéndose estable desde entonces. (3)

La principal causa de la obesidad y el sobrepeso es un desequilibrio energético entre las calorías que se consumen y las calorías gastadas. A lo que se añade la reducción del ejercicio físico y el aumento de la ingesta de alimentos ultra procesados con gran aporte calórico y poca calidad nutricional (4).

Hoy en día el sobrepeso y la obesidad son considerados como uno de los principales factores de riesgo de enfermedad no transmisibles. Este riesgo, se incrementa en proporción al incremento del índice de masa corporal (IMC). De gran interés y preocupación es el aumento de la prevalencia de la obesidad infantil. La obesidad infantil se relaciona con una mayor probabilidad de sufrir obesidad en la edad adulta, y discapacidad derivada de la misma, así como de muerte prematura. Los niños obesos tienen mayor predisposición a: padecer hipertensión, presentar resistencia a la insulina, marcadores tempranos de enfermedades cardiovasculares y efectos psicológicos a muy temprana edad (4)

Esta ganancia de exceso peso corporal es reversible, es decir, a partir de una correcta alimentación restringiendo la ingesta energética de grasas saturadas, grasas trans y azúcares e incrementando el consumo de frutas, verduras, legumbres, cereales integrales y la realización periódica de actividad física. Todo esto solo será posible si las personas tienen acceso a un estilo de vida saludable y, además una ayuda a nivel social

a través de la ejecución prolongadas de políticas demográficas para la población pueda seguir recomendaciones basadas en evidencias científicas (4).

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal, dicho contenido de grasa corporal se puede valorar por el índice de masa corporal (IMC), se calcula realizando la diferencia entre el peso en kilogramos de una persona y la altura en metros cuadrados. Para una salud correcta, el IMC promedio en adulto sería entre 21-23 kg/m², aunque lo más aconsejable sería entre 18,5 a 24,9 kg/m², para catalogar una persona con sobrepeso desde la perspectiva clínica su IMC sería entre 25 a 29 kg/m² y para obesidad mayor de 30 kg/m² (4). Circunferencia de la cintura $\geq 94/\geq 80$ cm para hombres/mujeres está asociado con factores de riesgo metabólico/componentes del síndrome metabólico (4).

Entre los individuos con sobrepeso y obesidad hay pluralidad de fenotipos, pero de forma general se pueden distinguir dos grandes grupos:

- Obesidad androide (abdominal): es por una acumulación de grasa en el tronco superior (zona cervical, y abdomen superior). Mayor concentración de grasa en la zona abdominal y menor en las otras partes del cuerpo. Es más frecuente en los hombres, y es la de mayor riesgo para las enfermedades cardiovasculares y metabólicas
- Obesidad ginecoide (periférica): se produce acumulación de grasa en las caderas, glúteos y muslos. Es más común en las mujeres y se asocia con más frecuencia a osteoartritis en las articulaciones de carga, insuficiencia venosa, litiasis biliar, y dificultades de locomoción (5).

Los estudios epidemiológicos insinúan una conexión significativa entre el estilo de vida poco saludable y NAFLD, así pues, existe un consenso general sobre estimar la dieta saludable y el ejercicio físico regular como las bases, en el tratamiento de la NAFLD.

Dieta Mediterránea

La dieta mediterránea (DMe), contribuye a la precaución de enfermedades degenerativas, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares. Se caracteriza por un alto consumo de verduras y hortalizas, legumbres, frutas, frutos secos y cereales y, especialmente, aceite de oliva; junto con un consumo moderado de pescados, huevos y productos lácteos, preferentemente yogur o queso, y un menor consumo de carnes y grasas animales. Prioriza una baja ingesta de grasas saturadas (menos del 10%) y una alta ingesta de ácidos grasos monoinsaturados por la utilización de aceite de oliva como principal grasa (6)(7).

La DMe no solo corrige parámetros clínicos como el peso, la circunferencia de la cintura, la acumulación de grasa hepática, los niveles sanguíneos de transaminasas, gamma-glutamilttransferasa, triglicéridos, colesterol, insulina y resistencia a la insulina, además contribuye positivamente en biomarcadores inflamatorios como la adherencia moléculas, citocinas o moléculas relacionadas con la estabilidad de la placa ateromática (8).

Anatomía e histología del hígado

El hígado es una glándula anexa al tubo digestivo ubicada en el hipocondrio derecho, debajo de la cúpula diafragmática derecha. Es la víscera más pesada y voluminosa del organismo. Interviene en la digestión, produciendo las sales biliares, y es un reservorio fundamental de glucógeno. Contribuye en el metabolismo de numerosas sustancias poseyendo una importante función antitóxica, mediante la cual los medicamentos y demás sustancias externas pasan a ser productos metabólicos inocuos (9).

Las funciones hepáticas se producen en los lobulillos hepáticos, unidades funcionales, son estructuras hexagonales formada por cordones de hepatocitos, células epiteliales especializadas, delimitados por sinusoides, capilares muy permeables por los que circula sangre y donde se encuentran células reticuloendoteliales y fagocíticas las cuales destruyen eritrocitos, glóbulos blancos viejos, bacterias y cuerpos extraños del

torrente venoso provenientes del tracto gastrointestinal. En el centro del lobulillo se extiende la vena centrolobulillar. Para su morfología externa se considera tres caras:

- Cara superior o diafragmática: convexa, adaptada y relacionada con el musculo diafragmático, al que se une por un pliegue del peritoneo, ligamento falciforme, divide en dos lóbulos, derecho e izquierdo (9)
- Cara inferior: en ella se encuentra la vesícula biliar y el hilio hepático, con el pedículo hepático formado por la arteria hepática propia, la vena porta y el conducto hepático común perteneciente a las vías biliares. Su parte derecha se relaciona con el ángulo hepático del colon. En esta cara encontramos el lóbulo cuadrado, situado posteriormente y en relación con la vena cava inferior, y el lóbulo cuadrado, situado hacia delante y en relación con la vesícula biliar (9).
- Cara posterior: relacionada con la vena cava inferior y el esófago abdominal. Un repliegue peritoneal une esta cara a la pared posterior del abdomen (9)

Histológicamente, las unidades funcionales más comunes son el acino y el lóbulo, el acino contiene pequeño espacio porta en el centro y vénulas terminales hepáticas en la periferia. Donde la sangre del espacio porta fluye por estas zonas hasta llegar a la vénula. Con un gradiente decreciente de oxígeno y nutrientes, y las zonas acinares corresponden a las zonas periportal, media y pericentral del lóbulo. Los espacios portas son canales que se conforman en el hilio y atraviesan el hígado, en su interior encontramos conductos biliares, ramas de la arteria hepática, ramas de la vena porta, vasos linfáticos, fibras nerviosas y algunas células inflamatorias (10).

Los hepatocitos son un tipo de célula hepática cuya función es producir bilis para la descomposición de los alimentos en su paso por el estómago, son de forma poligonal y tienen un citoplasma eosinofílico y un núcleo central el cual puede contener glucógeno siendo muy común en personas jóvenes y en otras situaciones como la diabetes o la enfermedad de Wilson (10)

Las sinusoides son canales por donde pasa la sangre desde los espacios porta hasta la vénula hepática, están recubiertos por células endoteliales y células Kupffer que tiene una función fagocítica (10).

El espacio Disse se encuentra entre las células endoteliales y los hepatocitos donde se produce el intercambio entre la sangre y los hepatocitos (10).

2. JUSTIFICACION

El presente trabajo de fin de grado, está enmarcado en la línea de investigación basada en el estudio de alteraciones anatómicas en el sistema digestivo y su repercusión en el estado de nutrición del ser humano

En este caso se parte de la hipótesis de que distintos elementos que componen la dieta mediterránea pueden ayudar a prevenir y mejorar el desarrollo de la NAFLD

Mediante una revisión bibliográfica se intentará poner de manifiesto la relación que tiene una alimentación no saludable y la obesidad con la enfermedad por hígado graso no alcohólico. Se hará además una propuesta de dieta tras realizar el análisis de los requerimientos nutricionales de los enfermos de NAFLD. Todo lo anterior incluye las competencias que debe abarcar el nutricionista por lo que tanto el tema como su abordaje parecen adecuados para su presentación como TFG

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

- Estudiar los factores que influyen en el origen y la progresión de NAFLD, así como, los aspectos nutricionales que pueden prevenir y/o mejorar el desarrollo de la misma.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer en profundidad la morfología, situación y relaciones topográfica del hígado, así como su fisiología.
- Analizar los diferentes elementos de la dieta mediterránea que puedan influir en el desarrollo de la enfermedad
- Establecer un plan dietético que aborde los requerimientos nutricionales de los enfermos de NAFLD

- Adquisición de competencias transversales tanto por el manejo de instrumental en la técnica de la disección anatómica como por la utilización de bases de datos para el estudio de revisión bibliográfica.

4. METODOLOGÍA

Para realizar este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos, tanto en inglés como en castellano, relacionados con la enfermedad de estudio.

Las bases de datos consultadas han sido PubMed, Google Académico y SciELO (Scientific Electronic Library Online). Se han consultado también libros como el atlas Prometheus y la revista médica NEJM (New England Journal of Medicine). Además, se han consultado páginas web oficiales del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España y publicaciones en el sistema nacional de salud.

Las palabras clave de búsqueda fueron: hígado graso, obesidad, dieta mediterránea, pérdida de peso.

Los criterios de inclusión fueron artículos redactados en español o inglés, de los últimos 20 años, que trataran sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico, la dieta mediterránea o la relación que hay entre ambas. Se han incluido aquellos artículos que no requerían de un pago para su lectura completa y se excluyeron ensayos clínicos realizados en animales.

Además, para la realización de este trabajo se realizó la disección del cadáver de un varón de 85 años de edad en el Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de Valladolid cuya causa de la muerte fue un fallo multiorgánico

El cadáver se encontraba en posición decúbito supino y se procedió a la realización de tres incisiones superficiales: una vertical desde la apófisis xifoidea a la sínfisis del pubis, bordeando el ombligo, otra horizontal que sigue zona inferior de las costillas y una tercera más inferior que se sitúa desde la espina iliaca anterior superior derecha a la espina iliaca anterosuperior izquierda. Este tipo de incisiones, permiten acceder al hipocondrio derecho y el epigastrio, región en la que se encuentra el hígado (11).

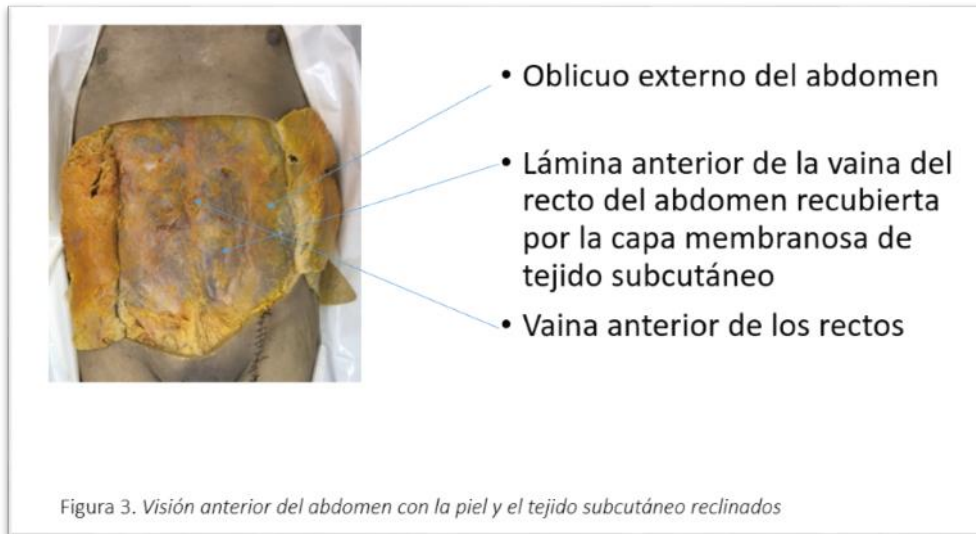


Fotografía: Elaboración propia

Posteriormente, se produce la apertura y retirada a modo de hojas de libro de la piel y, posteriormente la capa adiposa superficial, denominada celular subcutáneo. Diseccionando las zonas anteriormente citadas, se observa la vaina del recto del abdomen, se puede observar algunos de los vasos que se encuentran en el tejido superficial (12).



Fotografía: Elaboración propia



Fotografía: Elaboración propia

Retirado el tejido subcutáneo, proseguimos a diseccionar la vaina del musculo recto del abdomen, los músculos abdominales y sus aponeurosis correspondientes para dejar al descubierto la capa peritoneal que recubre la cavidad abdominal (12) (13)

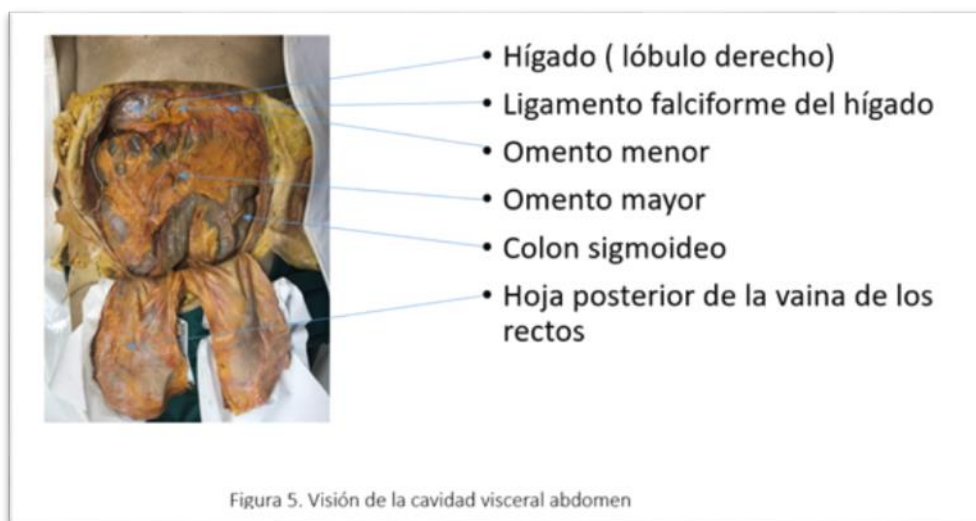


Fotografía: Elaboración propia

Para la disección de la capa muscular junto con el peritoneo parietal, se requirió la utilización de las tijeras de mayor tamaño.

Teniendo ya la cavidad abdominal abierta y el peritoneo también, se pueden llegar a observar algunos de los órganos y estructuras que lo forman como puede ser: el hígado, el estómago el intestino delgado y grueso y el omento o epiplón mayor.

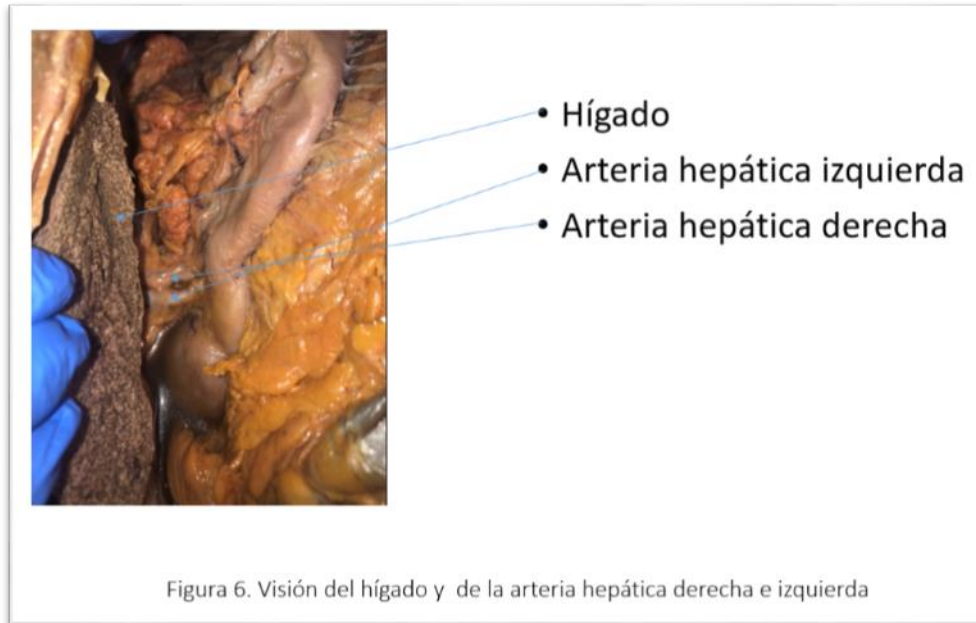
Una vez identificamos la localización del hígado, se procede a despejar y poder visualizar las estructuras que nos interesan. Para ello, realizo de una disección estilo roma en el hígado utilizando las tijeras y las pinzas para separar estructuras y observar mejor.



Fotografía: Elaboración propia

El omento o epiplón menor está constituido por dos hojas de peritoneo desde la curvatura menor del estómago al hígado. Podemos subdividir en ligamento hepogástrico que se extiende desde el estómago al hígado y, el ligamento hepatoduodenal se extiende desde el hígado al duodeno, es el que más nos interesa.

Con la utilización de las dos tijeras y pinzas, procedió a una apertura meticulosamente del ligamento hepatoduodenal para exponer el conducto hepático común, la arteria hepática propia y la vena porta (12).



Fotografía: Elaboración propia

La arteria principal que irriga tanto a las vísceras como a la mayor parte del abdomen es la porción de la aorta abdominal. Esta se divide en ramas, entre ellas se encuentra el tronco celiaco, este irriga al intestino proximal el cual está conformando por el esófago abdominal, el estómago, el duodeno proximal, el hígado, el páncreas, la vesícula biliar y el bazo (13).

Este tronco celiaco consta de tres arterias, la arteria gástrica izquierda, la arteria hepática común y la arteria esplénica. En nuestro caso la arteria hepática común es la que cobra más importancia con respecto a las otras dos anteriores debido a que se divide en dos ramas, por un lado, la arteria hepática propia que irriga al hígado y la vesícula biliar y luego la arteria gastroduodenal, que irriga al estómago, la cabeza del páncreas y el duodeno posterior (13).

Por otro lado, encontramos la vena porta que es la vena principal la cual drena la sangre a las vísceras abdominales. Consta de un sistema que conduce la sangre rica en principios inmediatos procedentes principalmente de la absorción intestinal al hígado. En el interior del hígado la vena porta se ramifica abundantemente hasta originar capilares venosos, los cuales se anastomosan con otra red de capilares hasta formar las venas hepáticas. Estas venas hepáticas drenaran a la vena cava inferior, la cual retornara al corazón (13).



Fotografía: Elaboración propia

Se realizó tomó una muestra del lóbulo derecho del hígado y se observó al microscopio para examinar la histología de esta porción. Dicha imagen está realizada con un aumento de 10x. Realizando un corte a través de un triángulo de Glisson (campo periportal) se observa la triada portal: la gran luz superior es una sección transversal de una vena interlobulillar (rama de la vena porta). Por debajo, en el tejido conjuntivo, encontramos dos secciones de la arteria interlobulillar (rama de la arteria hepática propia) y, entre ellas, un conducto interlobular con un epitelio isoprismático.



Fotografía: Elaboración propia

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados y la discusión de los mismos se han abordado con la siguiente estructura:

- Macronutrientes en NAFLD
- Micronutrientes en NAFLD
- Prebióticos y probióticos
- Algunos alimentos utilizados en NAFLD
- Pérdida de peso en NAFLD

Macronutrientes en NAFLD

Hidratos de carbono

Se diferencia entre el azúcar natural proveniente de frutas, verduras, leche y derivados, y el azúcar añadido o refinados como son la sacarosa, fructosa y otros azúcares añadidos a refrescos, bebidas y algunos alimentos. Dietas altas con estos azúcares refinados favorecen el desarrollo del hígado graso (16), debido a que los hidratos de carbono, principalmente azúcares, favorecen al aumento de triglicéridos circulantes, favoreciendo la lipogénesis de novo hepática debido al potencial lipogénico de la fructosa durante el metabolismo hepático (17).

La fructosa produce una alteración en el glucólisis llevado a cabo por la fosfofructokinasa hepática, proporcionando mayor cantidad de sustrato para la lipogénesis de novo, un mayor incremento de los triglicéridos hepáticos y de las VLDL (18). Ocasionando una correlación entre el consumo excesivo de fructosa con el desarrollo de NAFLD, obesidad y diabetes, son factores importantes para la aparición y/o progresión del esteatosis hepática (19).

Dietas ricas en fibra presentes en verduras, como en el caso de la DMe, demuestran un efecto protector frente al NAFLD, por la disminución de: los niveles de LDL en sangre, de la acumulación de grasa en el organismo y de la resistencia a la insulina (15). Los requerimientos nutricionales de fibra para la población adulta se sitúan entre 20-40g/d (20)

Una de las bases de la DMe es eludir los alimentos procesados y con alto contenido de azúcares añadidos, los cuales son ricos en fructosa y pueden llevar a una ingesta reducida de productos finales de glicación avanzada (AGE). Se trata de una clase irregular de productos no enzimáticos derivados de la glicación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos que se produce en el organismo, pero también pueden ser aportados por la dieta. (14)

Los AGE provocan un aumento de la resistencia a la insulina y aumento de la inflamación (16). Las bebidas azucaradas aumentan los niveles séricos de ácido úrico a dosis-dependiente, asociados con cirrosis/fibrosis y altos niveles de enzimas hepáticas. Esta subida aumenta el riesgo de padecer NAFLD, al causar estrés oxidativo, resistencia a la insulina y síndrome metabólico. (16)

Grasas

La ingesta de grasa saturada (AGS) agrava la situación del síndrome metabólico aumentando el riesgo de NAFLD. No obstante, una ingesta de los AGS < 6% afectaría a los niveles plasmáticos pudiendo tener efectos perjudiciales (17). Este tipo de grasa las encontramos en alimentos de origen animal (carne roja, manteca), origen vegetal (aceite de coco/ palma) y comidas procesadas

Las grasas trans se encuentran en aceites vegetales parcialmente hidrogenados, postres y grasas sólidas. Su ingesta excesiva se asocia a hiperinsulinemia, acúmulo de grasa (21) y necroinflamación hepática (22)

Se observado que la dieta en personas con NASH es más abundante en AGS y colesterol y más pobres en grasas poliinsaturados Omega-3(PUFA) y monoinsaturadas (14).

Debido a sus componentes fenólicos las grasas monoinsaturadas asocian a una disminución del riesgo de síndrome metabólico (23), reducen la grasa hepática (24) y mejoran el control glucémico en diabetes tipo 2 (25).

Ejemplos importantes de ácidos grasos poliinsaturados son: los Omega-3, su consumo produce una mejoría en las transaminasas (26) y TG (27) y Omega-6 cuyo exceso se asocia a riesgo de enfermedades cardiovasculares y enfermedades

inmunomediadas (28). En pacientes con NAFLD se ha encontrado una mayor ratio de Omega 6 frente a Omega 3(14).

La DMe viene definida por un alto consumo de aceite de oliva, rico en grasas monoinsaturadas [MUFA], frutos secos, frutas y legumbres, verduras y pescados tanto blancos como azules, ricos en PUFAS, y un bajo consumo de carnes rojas, embutidos y dulces. En la DMe, al contrario de las dietas bajas en grasa, sus calorías proceden de un 30-35% de sus grasas, siendo fundamentalmente aceite de oliva virgen extra denominados MUFA y omega-3 denominados PUFA (14)

Proteínas

El consumo excesivo de proteínas animal como carnes rojas y procesadas, se relaciona a la NAFLD por su alto contenido en sodio, conservantes, aditivos y grasas saturadas y trans (29). El consumo de proteínas vegetales como los que incluye DMe es de elección en el tratamiento de pacientes con NAFLD (15). La proteína de la soja y sus componentes, reducen el estrés oxidativo y modulan las citoquinas proinflamatorias, pudiendo aumentar la sensibilidad a la insulina (30).

Micronutrientes en NAFLD

Vitamina D

Consta de varios efectos metabólicos como agente antiinflamatorio y antifibrótico (31). Nuevos estudios sugieren que la falta de vitamina D puede ejercer como de agente que favorece la infección ocasionando NAFLD, además, los pacientes con NAFLD tiene mayor posibilidad de tener déficit de vitamina D (32). Niveles bajos de calcitriol, (que es la forma activa de la vitamina), en sangre producen un mayor grado de necroinflamación hepática y un estado de fibrosis más avanzado (33).

Vitamina E

La vitamina E, tiene una gran capacidad para inhibir la oxidación lípidos plasmáticos y LDL, a su vez actúa como antioxidante fagocitando radicales (33)

El ensayo clínico aleatorizado PIVEN (prueba la hipótesis de que el tratamiento con vitamina E, un antioxidante disponible naturalmente, conducirá a una mejora en la histología hepática en adultos no diabéticos con NAFLD confirmada por biopsia.) (34), en el que se administró por vía oral una dosis de 800 UI/día durante 96 semanas, comprobaron que la vitamina E tiene efectos positivos en la NAFLD por la mejora de índices bioquímicos séricos y cambios favorables en la biopsia hepática.

Prebióticos y probióticos en NAFLD

En pacientes con NAFLD se ha comprobado que tienen una microbiota disfuncional (35), pudiendo fomentar el avance del daño hepático por la rotura de la barrera de la mucosa del intestino delgado, ocasionando una translocación bacteriana que produce: una inflamación progresiva, aumento citoquinas y resistencia a la insulina (36). Nuevas investigaciones insinúan que los probióticos pueden mejorar los niveles de transaminasas (15).

Actualmente, no existe suficiente evidencia para la utilización de probióticos como tratamiento en pacientes con NAFLD, pero si la recomendación de lácteos fermentados por sus efectos beneficiosos para el hígado (15).

Algunos Alimentos utilizados en NAFLD

Café

Se ha comprobado que los elementos del café actúan sobre las vías de señalización que conducen a un descenso de la actividad del factor de crecimiento del tejido conectivo estimado como un estimulador de la fibrosis hepática. Tiene un efecto directo en hígado y un efecto metabólico sistémico beneficioso contra el NAFLD (37).

El ácido clorogénico y el cafestol son sus componentes más importantes, porque tienen propiedades antioxidantes y antifibróticas (15). El ácido clorogénico, mejora el metabolismo de la glucosa al reducir su absorción intestinal y la gluconeogénesis

teniendo un efecto protector para el desarrollo de DM2, reducirá la incidencia de NAFLD (38)

Aceite de oliva virgen extra

El aceite de oliva virgen extra está compuesto por el ácido oleico ácidos y grasos monoinsaturados (MUFA), provoca una mejoría en el perfil lipídico, una disminución de las transaminasas y del depósito de grasa hepática. Fuente de vitamina E y de compuestos fenólicos con propiedades antiinflamatorias, hipolipemiantes y antioxidantes (15).

Su consumo regular reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares, disminuye el colesterol plasmático y la LDL. No solo produce una mejoría en la resistencia a la insulina, sino que disminuye los genes asociados con la lipogénesis hepática y la disminución de la liberación de citoquinas proinflamatorias, reduciendo el estrés oxidativo en el hígado que es fundamental para esta patología (15).

Frutos secos

Contienen un alto en grasas monosaturadas (AGM) en almendras, anacardos, avellanas y pistachos, con un alto contenido en grasas poliinsaturadas (AGP) en nueces y piñones. Son ricos en vitamina E, alta cantidad de fibra, fitoesteroles y polifenoles, producen el descenso de LDL y radicales libres (37)

Principalmente el consumo de nueces muestra un gran efecto sobre el perfil lipídico, la resistencia a la insulina, marcadores inflamatorios (39)



Pérdida de peso en NAFLD

Se considera alrededor del 20-30% de las personas adultas en los países desarrollados poseen una acumulación excesiva de grasa en el hígado, de las cuales el 80% son personas obesas y el 50% personas con diabetes (40).

Las informaciones comprendidas entre 1988 y 2008 en las Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos, revelan una incidencia dos veces superior de NAFLD en el transcurso de dicho periodo, a la vez con una ascendente incidencia de alteraciones metabólicas como la obesidad y la resistencia a la insulina (40).

La ganancia de peso es un determinante importante en la prevalencia de NAFLD, una pérdida de peso sencillo de 3 a 5kg es una predicción independiente para el progreso y la disminución de NAFLD, independientemente del índice de masa corporal inicial (IMC) (40).

La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) sobre NAFLD/NASH, en base a la literatura, aconsejan una pérdida de peso al rededor del 7%, no obstante, en base a la práctica, la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) establecen que una pérdida de peso alrededor del 3 a 5% mejora la esteatosis, aunque para una mejora de la necroinflamación sería necesaria una pérdida de peso de hasta un 10%(40).



	TIPO	FUENTES	RESULTADOS	EVIDENCIA	REFERENCIAS DEL ESTUDIO
HC	HC SIMPLES	Fructosa, sacarosa (refrescos, bebidas azucaradas, alimentos procesados)	Incremento TG hepáticos, VLDL y lipogenesis de novo Factor importante para la aparición y/o progresión esteatosis hepática Causante de estrés oxidativo, resistencia a la insulina y síndrome metabólico	FUERTE	Jian-Gao Fan et al (17) Yki-Järvinen H (18) Hossain N et al. (19)
	FIBRA	Verduras, frutas, cereales	Factor protector por la disminución de los niveles de LDL en sangre, la acumulación de grasa en el organismo y sobre la resistencia a la insulina	FUERTE	Rocio Aller de La Fuente et al (15) Guanliang Chen et al (20)
GRASAS	SATURADAS	Animal→carne roja, manteca Vegetal→aceite de coco/palma Comidas procesadas	Agrava la situación del síndrome metabólico y aumenta el riesgo de eventos coronarios	FUERTE	Jian-Gao Fan <i>et al</i> (17).
	TRANS	Aceites hidrogenados, Postres, Grasas solidas	Su ingesta excesiva se asocia a hiperinsulinemia, acúmulo de grasa y necroinflamación hepática	FUERTE	Alferink LJ et al(21) Neuschwander-Tetri BA et al (22)



	MONOSATURADAS	Aceite de oliva virgen extra Aguacate	Disminución del riesgo de síndrome metabólico, reducen la grasa hepática y mejoran el control glucémico en diabetes tipo 2	FUERTE	López-Miranda J et al (23) Bozzeto L et al (24) Schwingshackl L et al (25)
	OMEGA 3	Pescados azules Mariscos Menos medida huevos y carne	Mejoría en las transaminasas y triglicéridos	FUERTE	Parker HM <i>et al</i> (26) Nogueira MA <i>et al</i> (27)
	OMEGA 6	Aceites vegetales →canola, algodón Cereales→trigo, maíz, arroz	El exceso se asocia a riesgo de enfermedades cardiovasculares y enfermedades inmunomediadas	FUERTE	Simopoulos AP <i>et al</i> (28)
PROTEINAS	ANIMAL	Carne roja y procesado	Alto contenido en sodio, conservantes, aditivos y grasas saturadas y trans perjudicial para personas con NAFLD.	FUERTE	Shira Zelber Sagi et al (29)
	VEGETAL	Legumbres, soja, granos integrales, cereales	La soja y sus componentes, reducen el estrés oxidativo y modulan las citoquinas proinflamatorias, pudiendo aumentar la sensibilidad a la insulina	FUERTE	Oliveira LPM et al (30)

VITAMINAS	VIT D	Pescados azules y blancos	Su déficit puede ejercer como de agente infeccioso ocasionando NAFLD, pacientes con NAFLD tiene mayor posibilidad de tener déficit de vitamina D, antiinflamatorio y antifibrótico Niveles bajos de calcitriol en sangre, mayor grado de necroinflamación hepática y estado de fibrosis	MODERADA	Kitson MT et al (31) Eliades M. et al (32) Li J et al (33)
	VIT E	Aceites Frutos secos Verduras	Inhibe la oxidación lípidos plasmáticos y LDL, a su vez, como antioxidante fagocitando radicales Mejora de índices bioquímicos séricos y cambios favorables en la biopsia hepática.	FUERTE	Li J et al (33) Chalasanani NP et al (34)
PRO/PREBIÓ TICOS		Lácteos fermentados	Posible mejora en los niveles de transaminasas.	DEBIL	Schnabl B et al, (35)
CAFÉ			Mejora el metabolismo de la glucosa al reducir su absorción intestinal y la gluconeogénesis Propiedades antioxidantes y antifibróticas	MODERADA	Rocio Aller de La Fuente et al (15) Kennedy O.J s et al (38)
ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA			Mejora en el perfil lipídico, disminución de las transaminasas y del depósito de grasa hepática. Fuente de vitamina E y con propiedades antiinflamatorias, hipolipemiantes y	FUERTE	Rocio Aller de La Fuente et al (15)

			antioxidantes, disminuye la liberación de citoquinas proinflamatorias, reduciendo el estrés oxidativo en el hígado		
FRUTOS SECOS			Ricos en vitamina E, alta cantidad de fibra, fitoesteroles y polifenoles, producen el descenso de LDL y radicales libres Las nueces muestran un gran efecto sobre el perfil lipídico, la resistencia a la insulina, marcadores inflamatorios	MODERADA	Gupta V et al (37) Barrera F (39)

Tabla 1. Resumen de los resultados. Elaboración propia

	RESULTADOS OBTENIDOS	RECOMENDACIONES	EVIDENCIA	REFERENCIA DEL ESTUDIO
Obesidad	Alrededor del 20-30% de las personas adultas en los países desarrollados poseen una acumulación excesiva de grasa en el hígado, de las cuales el 80% son personas obesas	Cambios en el estilo de vida, incluida la reducción de peso y la prevención del aumento de peso, comer una dieta saludable	FUERTE	Zelber-Sagi S et al (40)
Perdida de peso	Una pérdida de peso de 3 a 5kg es beneficioso para la disminución de NAFLD, independientemente del índice de masa corporal inicial (IMC)	Una pérdida de peso alrededor del 3 a 5% mejora la esteatosis, aunque para una mejora de la necroinflamación sería necesaria una pérdida de peso de hasta un 10%	FUERTE	Zelber-Sagi S et al (40)

Tabla 2. Resumen de los resultados. Elaboración propia



6. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS

Después de lo revisado y analizado anteriormente parece recomendable que la dieta tipo para los pacientes adultos con NAFLD, con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 27,5 \text{ kg/m}^2$ a $< 40 \text{ kg/m}^2$) sea una dieta mediterránea hipocalórica entre 1400-1800 kcal o una disminución de 500-700 kcal de sus requerimientos energéticos anteriores con el objetivo de alcanzar al menos una pérdida entre 3-5% del peso corporal inicial.

Según el patrón dietético mediterráneo la distribución de macronutrientes será:

- 50% al 60% del valor calórico total de carbohidratos complejos (índice glucémico bajo)
- 15-20% de proteínas (principalmente de origen vegetal) se deberá garantizarse que, al menos, un 50% de las proteínas sean de alto valor biológico (AVB)
- 30%-35% de lípidos (aceite de oliva virgen extra y Omega-3) ácidos grasos en detrimento de las grasas saturadas y trans.

Las recomendaciones dietéticas son:

- Restringir el aporte de fructosa a través de bebidas azucaradas y comidas rápidas
- Mayor consumo de proteínas vegetales y en detrimento de carnes rojas y procesado.
- Aumentar el consumo de pescados azules de dos a tres raciones semanales
- Estimular el consumo de café y frutos secos por sus efectos protectores
- Estimular el consumo diario de lácteos fermentados por su acción en la microbiota
- En cada ingesta principal (comida y cena) se debería acompañar de una ración de verduras por su contenido en fibra y vitaminas.
- Personas con sobrepeso u obesidad, se recomienda la pérdida de peso
- No tomar alcohol

Alimentos Permitidos	Alimentos desaconsejados
Aceite de oliva, nueces	Carnes rojas
Pescados, mariscos, huevos, carnes blancas	Comidas procesadas y embutidos
Cereales, legumbres, soja	Mantecas, postres procesados
Verduras y hortalizas	Aceite de coco/palma
Frutas	Bebidas azucaradas, azúcar, miel, jarabe de maíz
Lácteos y derivados	Alcohol

Tabla 3. Alimentos permitidos y desaconsejados. Elaboración propia

Energía total: 1700kcal

Macronutrientes:

Proteínas: 15-20% VCT

Lípidos: 30-35% VCT

- AGS :<7-8% VCT
- AGP: 4-5% VCT
- AGM: 15-20% VCT
- AG TRANS <1% VCT
- COLESTEROL <200mg/día

HCO: 50-55% VCT

- Azucares simples <10% VCT
- Fibra 20-40gr/día

Dieta tipo 1 día	
Desayuno	Vaso de café con leche (15ml+200ml), una rebanada de pan blanco (40g) con aceite de oliva virgen extra (5g) y una naranja (130g)
Media mañana	Rebanada de pan blanco(40g) con queso fresco tipo burgos(60g) y 2 kiwis(120g)
Comida	Primer plato: Escalibada de verduras (300g berenjena, calabacín, pimiento rojo) Segundo plato: Arroz(80g) con conejo al ajillo(60g) Pan blanco(40g) y aceite de oliva virgen extra(10g) distribuidos para los 2 platos
Merienda	Yogur desnatado natural(125g) con almendras (5g) y una manzana (150g)
Cena	Primer plato: puré de calabaza (calabaza 200g, patata 60g, puerro 50g) Segundo plato: Salmon a la plancha(70g) con brócoli hervido (60g) Pan blanco(40g) y Aceite de oliva virgen extra (10g) distribuidos para los 2 platos

Tabla 4. Dieta tipo de un día. Elaboración propia

Calibración de la dieta a partir de EasyDiet

Perfil calórico de la dieta

	Perfil calórico dieta	Final
Energía de las proteínas (%)	18.5%	15-20%
Energía de las grasas (%)	27.8%	30-35%
Energía de HCO (%)	53.3%	50-55%
Energía de azúcares simples (%)	5%	<6%
Energía de alcohol (%)	0%	0%
Alcohol (g)	0 g	0 g

Tabla 5. Perfil calórico de la dieta. Elaboración propia

Perfil lipídico de la dieta

	Perfil lipídico dieta	Final
AGS (%)	7,5%	7-8%
AGM (%)	13,2%	15-20%
AGP (%)	3,9%	4-5%
Colesterol (mg)	97.5 mg	<200 mg/día

Tabla 6. Perfil lipídico de la dieta. Elaboración propia

Índices de calidad de la dieta:

CALIDAD DE LA DIETA		Aporte de la dieta	Final
Calidad de la grasa	(AGP+AGM) / AGS	2.28	>o igual a 2
	Vit. E (mg) / AGP (g)	9.6 mg/g	>0.4 mg/g
Fibra dietética (g)		30,6 g	20-40 g/día
DN fibra (g/1000kcal)		12.66 g/1000 kcal	>14 g/1000 kcal

Tabla 7. Índices de calidad de la dieta. Elaboración propia



7. CONCLUSIONES

1. La obesidad aumenta la prevalencia y progresión NAFLD
2. Habito alimentario basado en un consumo excesivo de grasas saturadas, hidratos de carbono alto índice glucémico(fructosa) aumenta el riesgo de desarrollo y progresión de NAFLD
3. Una pérdida de peso entre el 3 y el 5% mejora la esteatosis, siendo necesaria una pérdida del 10% para que mejoren los parámetros anatomopatológicos.
4. El consumo de aceite de oliva y Omega3 como fuente principal de grasas en enfermos de NAFLD produce una mejora del perfil lipídico dando lugar a una disminución de las transaminasas y del depósito de grasa hepática.
5. El ácido clorogénico presente en el café, mejora el metabolismo de la glucosa al reducir su absorción intestinal y favorecer la gluconeogénesis lo que le otorga un efecto protector contra el desarrollo de NAFLD.
6. Los datos actuales dicen que la dieta mediterránea presenta efectos beneficiosos en el tratamiento de NAFLD en obesos por lo que queda confirmada la hipótesis del trabajo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Saadati, S., Sadeghi, A., Mansour, A. *et al.* La curcumina y la inflamación en la enfermedad del hígado graso no alcohólico: un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo. *BMC Gastroenterol* **19**, 133 (2019). DOI:10.1186/S.12876-019-1055-4
2. Cariou, B., Byrne, CD, Loomba, R. y Sanyal, AJ (2021). La enfermedad del hígado graso no alcohólico como una enfermedad metabólica en humanos: una revisión de la literatura. *Diabetes, obesidad y metabolismo*, 23 (5), 1069–1083. DOI:10.1111/DOM.14322
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud. España. 2020. Available from: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020_21/INFORME_ANUAL_2020_21.pdf
4. Mohammed, MS, Sendra, S., Lloret, J., & Bosch, I. (2018). Sistemas y WBANs para el Control de la Obesidad. *Revista de ingeniería sanitaria*, 2018, 1564748. DOI:10.1155/2018/1564748
5. Mayoral, LP, Andrade, GM, Mayoral, EP, Huerta, TH, Canseco, SP, Rodal Canales, FJ, Cabrera-Fuentes, HA, Cruz, MM, Pérez Santiago, AD, Alpuche, JJ, Zenteno, E., Ruíz , HM, Cruz, RM, Jerónimo, JH, & Pérez-Campos, E. (2020). Subtipos de obesidad, biomarcadores relacionados y heterogeneidad. *La revista india de investigación médica*, 151 (1), 11–21. DOI:10.4103/ijmr.IJMR_1768_17
6. T. Durá Travé y A. Castroviejo Gandarias. Adherencia a la dieta mediterránea en la población universitaria DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4891
7. Márquez-Sandoval, F., Bulló, M., Vizmanos, B., Casas-Agustench, P., Salas-Salvadó, J., 2008, Un patrón de alimentación saludable: la dieta mediterránea tradicional, *Antropo*, 16, 11-22.
8. Abenavoli, L., Boccuto, L., Federico, A., Dallio, M., Loguercio, C., Di Renzo, L., & De Lorenzo, A. (2019). Dieta y enfermedad del hígado graso no

- alcohólico: el estilo mediterráneo. *Revista internacional de investigación ambiental y salud pública*, 16 (17), 3011. DOI:10.3390/ijerph16173011
9. Quintanilla Suárez Juan, Iturrieta Zuazo Ignacio, Rodríguez Pérez Ana Isabel, García Esteo Francisco Javier. Anatomía Humana para estudiantes de ciencias de la salud.
 10. Krishna M. (2014). Anatomía microscópica del hígado. *Enfermedad hepática clínica*, 109–112. DOI:10.1002/cld.287
 11. Loukas M, Benninger B, Shane T. Gray, Guía fotográfica de disección del cuerpo humano. 1a ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
 12. Feneis H. Nomenclatura anatómica ilustrada. 5a ed. Barcelona: Manuales Salvat; 2014
 13. Drake RL, Wayne A, Mitchell AW. Gray, Anatomía Básica. 2a ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
 14. Manuel Romero Gómez, Shira Zelber Sagi, Michael Trenell, Tratamiento de NAFLD con dieta, actividad física y ejercicio DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
 15. Rocio Aller de La Fuente, Natalia Fernández Angulo, Daniel de Luis Roman Nutrición en el hígado graso no alcohólico *Nutr Clin Med* 2019; XIII (2): 89-98 DOI: 10.7400/NCM.2019.13.2.5075
 16. Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Ther Adv Gastroenterol* 2016, Vol. 9(3) 392–407.
 17. Jian-Gao Fan, Hai-Xia Cao. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013, 28 (Suppl. 4): 81–87.
 18. Yki-Järvinen H. Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2015, 7, 9127–9138.
 19. Hossain N, Kanwar P, Mohanty S.R. A Comprehensive Updated Review of Pharmaceutical and Nonpharmaceutical Treatment for NAFLD. Hindawi Publishing Corporation. 2016, Article ID 7109270, 1-17
 20. Guanliang Chen, Yinhua Ni, Naoto Nagata, Liang Xu and Tsuguhito Ota. Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2016, 17, 1379.

21. Alferink LJ, Kiefte-de Jong JC, Erler NS, Veldt BJ, Schoufour JD, de Knegt RJ, Ikram MA, Metselaar HJ, Janssen H, Franco OH, et al. Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an ageing population: The Rotterdam Study. *Gut*. 2018.
22. Neuschwander-Tetri BA, Ford DA, Acharya S, Gilkey G, Basaranoglu M, Tetri LH, Brunt EM. Dietary trans-Fatty Acid Induced NASH is Normalized Following Loss of trans-Fatty Acids from Hepatic Lipid Pools. *Lipids*. 2012;47,941-950.
23. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, De Caterina R, Badimón L, Covas MI, Escrich E, Ordovás JM, Soriguer F, Abiá R, et al. Olive oil and health: Summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20,284-94.
24. Bozzeto L, Prinster A, Costagliola L, Mangione A, Vitelli A. Liver Fat Is Reduced by an Isoenergetic MUFA Diet in a Controlled Randomized Study in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2012;35,1429-35.
25. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of Monounsaturated Fatty Acids on Glycaemic Control in Patients with Abnormal Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab*. 2011;58,290-6.
26. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;56,944-51.
27. Nogueira MA, Oliveira CP, Ferreira Alves VA, Stefano JT, Rodrigues LS, Torrinhas RS, Cogliati B, Barbeiro H, Carrilho FJ, Waitzberg DL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in treating non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2016;35,578-86.
28. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 2002;56,365-79.
29. Zelber-Sagi S, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss Isakov N, Webb M, Orenstein D, Shibolet O, Kariv R. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Hepatol*. 2018;68,1239-46.

30. Oliveira L.P.M, Jesús R.P, Freire T.O. Possible molecular mechanisms soy-mediated in preventing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp*. 2012; 27(4):991-998.
31. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2012;57:897-909.
32. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, et al. Metaanalysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:246-54.
33. Li J, Cordero P, Nguyen V, et al. The role of vitamins in the Pathogenesis of non-alcoholic Fatty Liver disease. *Integrative Medicine Insights* 2016;11 19–25.
34. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, Robuck PR, Hoofnagle J, Kleiner DE, Unalp A, Tonascia J. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials*. 2009;30:88-96.
35. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1513-24.
36. Hernandez-Rodas MC, Valenzuela R, Videla LA. Relevant Aspects of Nutritional and Dietary Interventions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2015, 16, 25168-25198.
37. Gupta V, Mah X, Garcia M.C, et al. Oily fish, coffee and walnuts: Dietary treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015 October 7; 21(37): 10621-10635.
38. Kennedy O.J, Roderick P, Poole R, et al. Coffee, caffeine and non-alcoholic fatty liver disease? *Ther Adv Gastroenterol* 2016, Vol. 9(3) 417 –418.
39. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with EMHG. *ClinLiver Dis*. 2014;18:91-112.
40. Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 May;9(3):392-407. doi: 10.1177/1756283X16638830. Epub 2016 Mar 17. PMID: 27134667; PMCID: PMC4830109.