

[r e v i s i ó n]

Nutrición en el hígado graso no alcohólico

Rocio Aller de La Fuente^{1,2}, Natalia Fernández Angulo², Daniel de Luis Roman^{2,3}

¹Servicio Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ²Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ³Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

Palabras clave

Tratamiento nutricional, enfermedad metabólica hepática grasa, dieta mediterránea

>>RESUMEN

Existe un incremento en la prevalencia de la enfermedad metabólica hepática grasa (EMHG) situándose ésta en Europa entre el 20 y el 30%. Sin duda la incorrecta alimentación es uno de los factores más importantes del desarrollo y progresión del hígado graso no alcohólico. En general, la dieta occidental que seguimos en la actualidad, con una alta densidad energética, rica en productos procesados que aportan grasas *-trans*, grasas saturadas y colesterol, así como la presencia de bebidas azucaradas, incrementa la adiposidad visceral y estimula la acumulación hepática

de grasas y la consiguiente progresión de la esteatohepatitis no alcohólica. En general, el aporte de energía de la dieta es el factor más importante que influye en la cantidad de grasa en el hígado, independientemente de si esta energía proviene de una elevada ingesta de grasas o de hidratos de carbono. Teniendo en cuenta que los pacientes con EMHG son en su mayoría obesos, es obligada una restricción calórica de al menos 500 kcal día, para alcanzar una pérdida de peso de al menos un 5% del peso inicial. Esta restricción podemos realizarla, a través de una disminución del aporte de hidratos de carbono o de grasas, no obstante, es necesario individualizar la dieta en función del paciente y del área geográfica. Teniendo en cuenta nuestra situación, una dieta con patrón mediterráneo sería de elección en estos pacientes, primando el aporte de aceite de oliva virgen extra, restringiendo el de hidratos de carbono con alto índice glucémico, en especial el de fructosa a través de bebidas azucaradas y estimulando el consumo de dos o tres raciones a la semana de pescado azul, nueces (30-40 gramos, 3 o cuatro veces a la semana), café (2 o 3 tazas al día, en concreto café filtrado sin azúcar y salvo en pacientes con alguna contraindicación para la cafeína), con la presencia de lácteos fermentados en nuestra dieta, así como fruta fresca, rica en antioxidantes naturales.

Nutr Clin Med 2019; XIII (2): 89-98
DOI: 10.7400/NCM.2019.13.2.5075

Key words

Nutritional treatment, fat metabolic liver disease, mediterranean diet

>>ABSTRACT

There is an increase in the prevalence of fat metabolic liver Disease (FMLD) with the prevalence in Europe between 20 and 30%. Without a doubt, incorrect nutrition is one of the most important factors in the development and progression of FMLD. In general, the western diet that we follow, with a high energy density, rich in processed products that provide trans fat, saturated fat and cholesterol, as well as the

presence of sugar drinks that increase visceral adiposity and stimulate the fat's liver accumulation and the subsequent progression of non-alcoholic steatohepatitis. In general, the energy contribution of the diet is the most important factor that influences the amount of fat in the liver, regardless of whether this energy comes

Correspondencia

Rocío Aller de la Fuente
Email: roaller@yahoo.es

from a high intake of fats or carbohydrates. Taking into account that patients with FMLD are mostly obese, a caloric restriction of at least 500 kcal/day is required, in order to achieve a weight loss of at least 5% of the initial weight. We can do this restriction, through a decrease in the intake of carbohydrates or fats however, it is necessary to individualize the diet according to the patient and the geographical area. Taking into account our situation, a diet with Mediterranean pattern would be of choice in these patients, giving priority to the supply of extra virgin olive oil, restricting the intake of carbohydrates with a high glycemic index, especially restricting the supply of fructose through sugary drinks. Also, stimulating the consumption of two or three servings a week of fat-fish, nuts (30-40 grams, three or four times a week), coffee (2 or 3 cups a day), with the presence of fermented milk in our diet, as well as fresh fruit, rich in natural antioxidants.

Nutr Clin Med 2019; XIII (2): 89-98
DOI: 10.7400/NCM.2019.13.2.5075

INTRODUCCIÓN

De manera secundaria al incremento de la incidencia de la obesidad a nivel mundial, consecuencia a su vez de la falta de actividad física y una dieta rica en calorías y grasas saturadas, existe un incremento en la prevalencia de la enfermedad metabólica hepática grasa (EMHG) situándose la prevalencia en Europa entre el 20 y el 30%¹. La EMHG es una patología emergente que puede presentar diversas formas clínicas, desde situaciones iniciales de la enfermedad como la esteatosis simple, a una inflamación del tejido hepático como es la esteatohepatitis no alcohólica. Esta última forma conlleva un aumento del riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma.

Sin duda la incorrecta alimentación es uno de los factores más importantes del desarrollo y progresión del hígado graso no alcohólico. En general, la dieta occidental que seguimos en la actualidad, con una alta densidad energética, rica en productos procesados que aportan grasas *-trans*, grasas saturadas y colesterol, así como la presencia de bebidas azucaradas incrementa la adiposidad visceral y estimula la acumulación hepática de grasas y la consiguiente progresión de la esteatohepatitis no alcohólica.

A continuación, vamos a revisar los diferentes componentes de la dieta que pueden incidir sobre la presencia y tratamiento de la EMHG, así como los nutrientes que pueden tener un papel preventivo.

COMPOSICIÓN DE LA DIETA, RESTRICCIÓN CALÓRICA

En los pacientes con EMHG que habitualmente son obesos, se recomienda una dieta baja en calorías. En general, el aporte de energía de la dieta es el factor más importante que influye en la

cantidad de grasa en el hígado, independientemente de si esta energía proviene de una elevada ingesta de grasas o de hidratos de carbono². Con respecto a la distribución de macronutrientes de la dieta, las proporciones recomendadas son 50-60% de hidratos de carbono y 20-25% de lípidos, con un 15% de proteínas. Sin duda el patrón de Dieta Mediterránea presenta estas proporciones y puede ser la dieta recomendada para el control de la EMHG. En general, el aporte de energía es el factor más relevante a la hora de disminuir la acumulación de grasa en el hígado, por lo que se debe recomendar reducir la ingesta calórica a todos los pacientes con EMHG con sobrepeso u obesidad³, siendo suficiente restricciones calóricas entorno a las 500 kcal al día, acompañadas de pérdidas de peso superiores al 5% para disminuir la esteatosis y al 7-10% para disminuir la inflamación.

Nuestro grupo ha demostrado la eficacia de la reducción calórica moderada en dos estudios^{4,5}, en los que observamos que el efecto de dos dietas hipocalóricas (restricciones en torno a 500 calorías al día sobre la ingesta basal), consiguen disminuir los niveles de transaminasas y la resistencia a la insulina en pacientes obesos con EMHG, independientemente de la composición de la dieta (baja en hidratos de carbono, baja en grasas o equilibrada). No obstante, además de la restricción calórica a expensas de una disminución de los hidratos de carbono o de las grasas, es necesario tener en cuenta determinados componentes cualitativos de la dieta que también pueden influir sobre el depósito de grasas en el hígado. Por ejemplo, tienen un efecto deletéreo la fructosa y las grasas *-trans* (bebidas refrescantes y comidas rápidas) y un efecto positivo los ácidos grasos omega-6, omega 9 y omega-3 (pescado azul, aceite de oliva y aceites de semillas vegetales)¹. La importancia de los componentes de la dieta sobre el hígado graso, se pone de manifiesto en los estudios que se han realizado utilizando el patrón de dieta mediterránea,

como hemos apuntado previamente. En un trabajo de intervención dietética⁶, este patrón dietético, sin una disminución de peso, disminuye la resistencia a la insulina y consigue una reducción significativa superior de la esteatosis comparada con una dieta baja en grasas y alta en hidratos de carbono (39% vs 7%). En otro trabajo, con un diseño de ensayo clínico aleatorizado se observó que la Dieta Mediterránea produce un beneficio mantenido en la esteatosis hepática durante un periodo de hasta 12 meses⁷. En ambos trabajos, los autores postulan que el componente con mayor influencia beneficiosa sobre el depósito hepático de grasa es el aceite de oliva virgen extra, independiente del contenido calórico de la dieta. El aceite de oliva virgen extra puede ser recomendado para los pacientes con hígado graso no alcohólico cuando se utiliza como parte de una dieta baja en grasa y con un patrón de alimentación mediterráneo. El papel de los suplementos de aceite de oliva en la dieta, además de su uso con otros alimentos que caracterizan el patrón de dieta mediterránea, necesita más investigación, en particular para aclarar la dosis y formulación que puede ser más eficaz en el tratamiento y prevención del hígado graso. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado en un diseño transversal⁸, como la adherencia a la Dieta Mediterránea (valorada mediante el cuestionario original utilizado en PREDIMED de 14 "items") se asocia a grados más bajos de esteatosis y de EHNA en pacientes con EMHG diagnosticados mediante biopsia hepática.

En conclusión, la Dieta Mediterránea es considerada en la actualidad como un patrón de alimentación saludable para muchas enfermedades incluyendo el síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neoplásicas y en especial en los pacientes con EMHG.

EFEECTO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO Y LAS GRASAS DE LA DIETA

Como hemos comentado previamente, la restricción calórica de 500 calorías al día podemos realizarla a través de una disminución de los hidratos de carbono o de las grasas, pero es necesario indicar que también es importante la procedencia y calidad de estos hidratos de carbono y grasas. De este modo el efecto de los alimentos ricos en hidratos de carbono con alto índice glucémico, sobre la resistencia a la insulina puede influir sobre el depósito de grasa en el hígado.

Se ha demostrado una asociación significativa entre un índice glucémico de la dieta ≥ 58 y el desarrollo de esteatosis hepática⁹.

Dentro de los hidratos de carbono merecen especial atención el monosacárido fructosa. Los estudios existentes demuestran que el consumo de fructosa produce un aumento del tejido adiposo visceral, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina. Existen evidencias del efecto deletéreo de este azúcar sobre el hígado, no obstante son estudios no aleatorizados, de cohortes o transversales. En un estudio reciente con personas sanas, los autores demostraron un aumento de las enzimas hepáticas de los sujetos que consumen un 25% del total de calorías diarias en forma de sacarosa (glucosa más fructosa)¹⁰.

En otro estudio se observó que los pacientes con hígado graso consumían el doble de jarabe de fructosa comparado con los que no tenían EMHG (365 kcal vs 170 kcal)¹¹. En un estudio aleatorizado controlado, de intervención, doble ciego, de 4 semanas¹² se demostró que la reducción de la fructosa de la dieta en adolescentes hispano-americanos con hígado graso no alcohólico producía una mejoría en varios factores importantes relacionados con factores cardiovasculares, así como la sensibilidad a la insulina, proteína C reactiva y la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.

Una revisión sistemática y meta-análisis de Chung y cols.¹³ pone de manifiesto que no hay suficiente evidencia para obtener conclusiones con respecto a los efectos de la fructosa en comparación con el consumo de sacarosa sobre el hígado graso no alcohólico. Sin embargo, aunque no se ha demostrado un papel directo de la fructosa en los estudios de cuantificación de grasa en el hígado, sí que se ha observado que el seguimiento de dietas isocalóricas ricas en fructosa (25% de la ingesta calórica total diaria durante 10 semanas) en comparación con dietas ricas en glucosa, sí que altera la resistencia a la insulina y de manera secundaria el depósito de grasa hepática¹⁴.

Con respecto a las grasas, es bien conocido¹⁵, que los ácidos grasos mono-insaturados (MUFA) mejoran la sensibilidad a la insulina a diferencia de los ácidos grasos saturados (AGS). Cada vez existe más evidencia en este punto, los MUFA no afectaron la sensibilidad a la insulina en el estudio "KANWU"¹⁶ o en el más reciente estudio de 24 semanas de duración (estudio "RISCK")¹⁷, en el cual los sujetos fueron asignados al azar a con-

sumir en un brazo dieta con un alto contenido en AGS y en otro una dieta rica en MUFAS. Es decir como mencionábamos en el apartado anterior la presencia en la dieta de aceite de oliva virgen extra con su aporte de ácido oleico (MUFA) mejora el tejido hepático, independientemente de la restricción calórica y/o pérdida de peso⁶⁻⁷.

En el siguiente apartado revisaremos algunos alimentos que han demostrado un efecto beneficioso en los pacientes con EMHG.

Café

Los componentes del café se ha demostrado que actúan sobre las vías de señalización que conducen a la disminución de la actividad del factor de crecimiento del tejido conectivo, considerado como un estimulador importante de la fibrosis hepática. Estos potenciales efectos beneficiosos citoprotectores del café se cree que son independientes de la cafeína que aporta, y están más relacionados con otros componentes como el cafestol y el ácido clorogénico. En un reciente meta-análisis se demostró que, aunque el consumo de cafeína total no está asociado con la prevalencia de EMHG, el consumo habitual de café puede reducir de forma significativa la fibrosis hepática en pacientes con EMHG¹⁸. Teniendo en cuenta los potenciales beneficios del consumo de café podemos recomendar su consumo regular en pacientes con EMHG, puntualizando que se recomienda el consumo de café, pero no cafeína aislada, ni procedente de otras fuentes, sin existir una dosis definida de café al día.

Frutos secos

Los frutos secos, en especial las nueces, muestran un gran potencial terapéutico en el tratamiento de pacientes con EMHG a través de sus efectos sobre perfil lipídico, la resistencia a la insulina, marcadores inflamatorios, y por ello de manera secundaria en la esteatosis hepática¹⁹. Este efecto positivo solo ha sido demostrado en estudios de cohortes, sin una intervención dietética programada ni la realización de biopsia hepática, siendo por tanto una línea de investigación interesante.

Té

La presencia de multitud de antioxidantes en el té, lo convierten en una bebida con potenciales efectos beneficiosos para los pacientes con EMHG. A pesar de este interés en las propiedades antioxidantes de las catequinas, no se ha determinado su

beneficio en pacientes con enfermedad hepática crónica en humanos²⁰, y sí que se han documentado casos de hepatotoxicidad en las personas que consumían té verde a altas dosis²¹. En estos momentos las pruebas del efecto beneficioso las tenemos en modelos animales, pero falta en este momento de ensayos clínicos en humanos, hace que en este momento no puede recomendarse el consumo de té de manera regular para pacientes con hígado graso no alcohólico.

Aceite de oliva

Ya hemos comentado en el apartado anterior, que en comparación con las dietas similares con una restricción de calorías y bajo contenido de grasa, la adhesión a la dieta mediterránea (rica en grasas monoinsaturadas provenientes del aceite de oliva virgen extra) produce una mejoría en el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina, la reducción de las transaminasas y del depósito de grasa hepática determinada por ecografía²². Los beneficios del aceite de oliva virgen extra a nivel hepático no solo se producen por un efecto sobre la resistencia a la insulina, se ha demostrado que este aceite produce una regulación a la baja de los genes asociados con la lipogénesis hepática y disminución de la expresión de citocinas proinflamatorias, proporcionando información sobre el mecanismo por el cual el aceite de oliva reduce el estrés oxidativo en el hígado²³

Por tanto con los estudios que tenemos en la actualidad, el aceite de oliva virgen extra puede ser recomendado para los pacientes con hígado graso no alcohólico cuando se utiliza como parte de una dieta baja en grasa en un patrón de alimentación mediterráneo.

Omega 3

En un reciente meta análisis, a pesar de la heterogeneidad de los estudios, los omega-3 han demostrado²⁴ que reducen la grasa a nivel hepático, determinada mediante ultrasonidos, resonancia magnética y biopsia, además de producir una mejoría de las enzimas hepáticas. Los mecanismos por los cuales los omega-3 son beneficiosos en la EMHG pueden explicarse por su participación en la regulación al alza de la expresión génica de sensibilizadores a la insulina²⁵, y en la reducción de vías inflamatorias, en especial las relacionadas con el factor nuclear kappa B (NF-kappa B)²⁶⁻²⁷. El ácido omega-3 más beneficioso es el DHA (Docosahexaenoico), y en segundo lugar el EPA (eicopen-

taenoico). En estos momentos son necesarios más estudios para clarificar el papel de los omega-3 en la EMHG así como su dosis diaria, aunque si podemos recomendar el consumo de pescado azul (dos o tres raciones por semanas), en el contexto de una dieta con patrón mediterráneo.

Prebióticos y probióticos

En los últimos años estamos observando un interés creciente sobre los beneficios de los prebióticos y probióticos en diferentes patologías, como el síndrome de intestino irritable, eccema, hipertensión arterial y también recientemente en la EMHG. Se ha demostrado que los pacientes con EMHG tienen una microbiota disfuncional²⁸ y esto puede promover la progresión del daño hepático mediante la rotura de la barrera mucosa del intestino delgado y la translocación bacteriana a la circulación sistémica lo que conduce a una inflamación sistémica, incremento de citoquinas y resistencia a la insulina²⁹. Un reciente meta-análisis³⁰ sugiere que los probióticos mejoran los niveles de transaminasas, perfil lipídico y la resistencia a la insulina. Nuestro grupo en un diseño de ensayo clínico de tres meses de duración³¹ ha demostrado el efecto beneficioso sobre los niveles de transaminasas de un suplemento específico con dos cepas de probióticos y prebiótico. No obstante, no existe en el momento actual suficiente evidencia para recomendar el empleo de probióticos de manera sistemática en la EMHG (desconocemos la dosis diaria y las cepas específicas), pero sí que podemos recomendar el consumo de lácteos fermentados por los múltiples efectos beneficiosos que tiene sobre la salud y sus potenciales efectos a nivel hepático.

A modo de resumen mostramos en la Tabla 1 las recomendaciones de macronutrientes en los pacientes con EMHG.

PAPEL DE LOS MICRONUTRIENTES

A pesar de la evidencia que apoya la asociación del estrés oxidativo con la EHNA y la utilidad de los antioxidantes en modelos animales, la eficacia de la terapia antioxidante en humanos no ha sido demostrada ni probada adecuadamente,³² con la excepción de la vitamina E en forma de suplemento en dosis altas³³. Un estudio en 3,471 sujetos probó la asociación transversal entre el ultrasonido diagnosticado con EMHG y la ingesta de **vitamina C** en la dieta. Encontró

TABLA 1. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE MACRONUTRIENTES EN LA ENFERMEDAD METABÓLICA HEPÁTICA GRASA

Recomendado	Evitar
Prebióticos y probióticos	Azúcar simple (fructosa)
Cereales	Grasas saturadas y <i>-trans</i>
Proteínas vegetales	Proteínas animales
MUFAs	Carnes procesadas
Omega-3 MUFAs	
Café	
Taurina	
Resveratrol	
Colina	

una asociación inversa significativa, ajustada en energía entre los hombres y los subgrupos de peso normal³⁴. En un gran estudio transversal basado en la población en Hong-Kong que utilizó el EMHG diagnosticado con MRS, se observó una asociación inversa entre la ingesta de vitamina C, las verduras, las legumbres y las frutas y la prevalencia de EMHG. En este contexto, el alto Índice de Calidad Dietética, creado a partir del consumo conjunto de estos alimentos, indicaba una menor probabilidad de EMHG, independientemente del IMC y otros factores de riesgo³⁵. La **colina** es un componente esencial de las membranas celulares y es necesaria para la síntesis de fosfolípidos. En un análisis transversal, las mujeres postmenopáusicas con una ingesta deficiente de colina tenían más fibrosis³⁶. La colina es particularmente abundante en las yemas de huevo y en las fuentes animales de proteína.

Vitamina D

Tiene varios efectos metabólicos favorables y, según datos experimentales, actúa como un agente antiinflamatorio y antifibrótico³⁷. Las nuevas pruebas sugieren que la deficiencia de vitamina D puede desempeñar un papel en la patogenidad de la EMHG. En este sentido, un meta-análisis de estudios observacionales demostró que, en comparación con los controles, los pacientes de EMHG tenían más probabilidades de tener deficiencia de vitamina D³⁸.

Vitamina E

Esta vitamina actúa sobre el estrés oxidativo y elimina radicales libres. La vitamina E actúa sobre el factor de crecimiento tisular TGFβ1, los receptores activados de la proliferación de peroxisomas (PPAR), y la apoptosis, así como en la regulación

de los genes implicados. En el ensayo clínico aleatorizado PIVEN³⁹, que es el mayor ensayo clínico documentado, se administró vitamina E por vía oral a una dosis de 800 UI/día durante 96 semanas, y se confirmó que la vitamina E tiene efectos beneficiosos en la EMHG mediante la mejora de los índices bioquímicos séricos y cambios favorables en la biopsia hepática. Lavine y cols.⁴⁰ en un ensayo clínico en pacientes pediátricos más extenso, no encontraron diferencias significativas entre los grupos placebo y con aporte de vitamina E en la mejora de los niveles de alanina aminotransferasa. No obstante, se observó más resolución en el grupo de la vitamina E, de balonización de los hepatocitos, pero sin diferencias en la esteatosis o inflamación lobulillar entre los dos grupos.

Existen muchas dudas sobre la utilización de la vitamina E, duración de tratamiento, dosis, etc. Así como el efecto a largo plazo sobre la prevención de la cirrosis y la supervivencia a largo plazo. Además debemos tener en cuenta que algunos meta-análisis han informado de un aumento de la mortalidad con altas dosis de vitamina E⁴¹, por lo que se debe prestar atención a la administración de dosis elevadas y a largo plazo de vitamina E.

Minerales

Este grupo de nutrientes, es uno de los menos estudiados en los pacientes con EMHG⁴². A continuación, revisaremos de manera somera alguno de ellos.

Selenio

Se ha demostrado en modelos experimentales que los suplementos con selenio producen una disminución de la expresión del colágeno inducido por el TGFβ1 y de la producción de IL-8 así como una sobreexpresión de enzimas antioxidantes⁴³. Esta reducción del estrés oxidativo podría tener potenciales implicaciones clínicas en sujetos con enfermedad hepática.

Hierro

En contraposición la elevación del hierro circulante se asocia generalmente con EMHG y lesión hepática, mientras que su depleción, lograda por la flebotomía, en pacientes con sobrecarga de hierro leve, podría sumar efectos beneficiosos a las modificaciones del estilo de vida por sí solas en la normalización de las enzimas hepáticas y de resistencia a la insulina⁴⁴.

Por otra parte, la depleción de hierro sobre-regula la captación de glucosa e incrementa la expresión del receptor de insulina y su señalización en los hepatocitos en estudios *in vitro* y *in vivo*⁴⁵ mientras que los suplementos de hierro en la dieta inducen dislipemia y resistencia a la insulina. No obstante, con la evidencia existente, necesitamos estudios adicionales para evaluar el potencial de la terapia de depleción de hierro en pacientes con EMHG.

Por último, es necesario tener en cuenta la influencia de la genética en el papel de la dieta en los pacientes con EMHG. De este modo el polimorfismo del PNPLA3 (rs738409 (G)), con una prevalencia del 30% -50% a nivel mundial aumenta el riesgo de esteatosis y el riesgo de inflamación hepática y fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular⁴⁶, por otra parte los sujetos con hígado graso asociado al polimorfismo del PNPLA3 no presentan característicamente resistencia a la insulina⁴⁷.

Otro polimorfismo bastante común, como es la variante en E167K en el TM6SF2 (prevalencia del 15%) también confiere susceptibilidad a la EMHG⁴⁸. Los portadores de este polimorfismo TM6SF2 tiene mayor riesgo de EMHG, pero sus concentraciones circulantes de triglicéridos son normales o bajas y no desarrollan resistencia a la insulina. En un trabajo de nuestro grupo⁴⁹ se analizó la influencia del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en la pérdida de peso, tras dos tipos de dietas hipocalóricas; una de ellas rica en ácidos grasos mono-insaturados (MUFAS) comparado con otra dieta rica en ácidos grasos poli-insaturados (PUFAS), observándose una asociación entre la variante rs9939609 del FTO y la pérdida de peso tras una dieta hipocalórica rica en grasa poliinsaturada. Además, se observaron cambios metabólicos secundarios a la pérdida de peso, así como en la resistencia a la insulina. Este hallazgo pone en evidencia el papel de la genética en la respuesta a la dieta, y por tanto la heterogeneidad en los resultados encontrados en algunos estudios de cohortes o de intervención con dietas en pacientes con EMHG pueden ser debidos a estos polimorfismos genéticos y en un futuro puede que tengan que ser determinados previamente a las intervenciones para realizar una medicina más personalizada.

CONCLUSIONES

La EMHG es una enfermedad causada por una alimentación poco saludable que se ha convertido en la causa principal de las enfermedades hepáticas

en países occidentales. En estos momentos en los que no existe ningún fármaco aprobado con la indicación específica de hígado graso, el tratamiento dietético es la principal herramienta terapéutica.

Teniendo en cuenta que los pacientes con EMHG son en su mayoría obesos, es obligado una restricción calórica de al menos 500 kcal día, para alcanzar una pérdida de peso de al menos un 5% del peso inicial. Esta restricción podemos realizarla, a través de una disminución del aporte de hidratos de carbono o de grasas, no obstante, es necesario individualizar la dieta en función del paciente y

del área geográfica. Teniendo en cuenta nuestra situación, una dieta con patrón mediterráneo sería de elección en estos pacientes, primando el aporte de aceite de oliva virgen extra, restringiendo el aporte de hidratos de carbono con alto índice glucémico, en especial restringiendo el aporte de fructosa a través de bebidas azucaradas. Y estimulando el consumo de dos o tres raciones a la semana de pescado azul, nueves (30-40 gramos, 3 o cuatro veces a la semana), café (2 o 3 tazas al día), con la presencia de lácteos fermentados en nuestra dieta, así como fruta fresca, rica en antioxidantes naturales (Tabla 2)

TABLA 2. RESUMEN DE RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN LA EMHG

Tipo	Fuente	Evidencia	Recomendación
GRASAS			
Grasa saturada	Animal (carne roja, manteca) Vegetal (aceite de coco/palma) Comidas procesadas	La sustitución de grasas saturadas por PUFAs el menos un año disminuimos el riesgo de eventos coronarios ⁵¹	Desaconsejado
Grasas monosaturadas	Aceite oliva, aguacate, nueces	Sus compuestos fenólicos se asocian a bajo riesgo de síndrome metabólico ⁵² . Reducen la grasa hepática ⁵³ y mejoran el control glucémico en diabetes tipo 2 ⁵⁴	Consumo moderado
Grasas poliinsaturadas omega 6	Aceites vegetales (canola, aceite de algodón) cereales (trigo, maíz, arroz) y nueces	El exceso de omega 6 se asocia a riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedades inmunomediadas ⁵⁵	Desaconsejado
Grasas poliinsaturadas omega 3	Pescados y mariscos, ciertos aceites vegetales (aceite de pulpa) y, en menor medida, huevos y carne	Mejoría en las transaminasas ⁵⁶ , triglicéridos ⁵⁷ . No evidencia suficiente sobre la disminución del contenido hepático de grasa ⁵⁸ ni de la sobre la fibrosis	Recomendado incrementar ingesta de omega para una ratio omega6/omega 3 de 1-2/1
Grasas trans	Aceites vegetales parcialmente hidrogenadas, postres, grasas sólidas o cremosas	Se asocia a hiperinsulinemia, acúmulo de grasa ⁵⁹ y necroinflamación hepática ⁶⁰	Desaconsejado
PROTEINAS			
Proteínas animales	Carne roja y procesadas (salsas)	Se asocia a la EMHG debido a su alto contenido en sodio, conservantes, aditivos y grasas saturadas y trans ⁶¹	Desaconsejado
Proteínas de origen vegetal	Granos integrales, cereales, semillas, nueces, legumbres, verduras, soja, guisantes	La dieta con patrón mediterráneo se considera de elección en el tratamiento nutricional de los pacientes con EMHG	Recomendado
CARBOHIDRATOS			
Hc simples	Fructosa (bebidas azucaradas y zumos) HC refinados (azúcar miel, jarabe de maíz)	Incrementa la grasa hepática, visceral y muscular ⁶² así como el estadio de fibrosis ¹³ , lipogénesis de novo y sobrecrecimiento bacteriano intestinal ⁶³	Desaconsejado
Fibra	HC no digeribles procedentes de Ajos, espárragos, puerros, cebollas y cereales.	Modulan la microbiota, reducen el peso y descienden las transaminasas así como mejoría en el control glicolipídico ⁶⁴	Recomendado

PUFAs: grasas poliinsaturadas. EMHG: enfermedad metabólica hepática grasa.

Sin duda a lo largo de estos años aparecerán fármacos con acción significativa sobre la esteatosis, inflamación e incluso primeros estadios de

fibrosis, sin embargo, el tratamiento dietético continuará siendo la herramienta de primera línea⁵⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, *et al.* World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48:467-73.
2. Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V, *et al.* Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53:1504-14.
3. Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance Hannele Yki-Järvinen; 2015. *Nutrients*. 7:9127-913.
4. Aller R, de Luis DA, Izaola O, de la Fuente B, Bachiller R. Effect of a high monounsaturated vs high polyunsaturated fat hypocaloric diets in nonalcoholic fatty liver disease. European review for medical and pharmacological sciences. 2014;18(7):1041-7.
5. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. *Nutricion hospitalaria*. 2010;25(5):730-5.
6. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, *et al.* The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2013;59(1):138-43.
7. Abenavoli L, Milic N, Peta V, Alfieri F, De Lorenzo A, Bellentani S. Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16831-16840.
8. Aller R, Izaola O, de la Fuente B, de Luis Roman DA. Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Nutricion hospitalaria*. 2015;32:2518-24.
9. Valtueña S, Pellegrini N, Ardigó D, del Rio D, Numeroso F, Scazzina F, *et al.* Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:136-42.
10. Porikos KP, Van Itallie TB. Diet-induced changes in serum transaminase and triglyceride levels in healthy adult men. Role of sucrose and excess calories. *Am J Med*. 1983;75:624-630.
11. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, Johnson RJ, Abdelmalek MF. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48:993-9.
12. Jin R, Welsh JA, Le NA, Holzberg J, Sharma P, Martin DR, Vos MB. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with EMHG. *Nutrients*. 2014;6:3187-3201.
13. Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:833-49.
14. Stanhope, KL, Schwarz, JM, Keim, NL, Griffen, SC, Bremer, AA, Graham, JL, Hatcher, B, Cox, CL, Dyachenko, A, Zhang, W, *et al.* Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Investig*. 2009;119:1322-1334.56.
15. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 200;23:447-56.
16. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Näslén C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, *et al.* Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*. 2001;44:312-9,
17. Jebb SA, Lovegrove JA, Griffin BA, Frost GS, Moore CS, Chatfield MD, Bluck LJ, Williams CM, Thomas AB Sanders on behalf of the RISCK Study Group. Effect of changing the amount and type of fat and carbohydrate on insulin sensitivity and cardiovascular risk: The RISCK (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, and Kings) trial. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:748-58.
18. Shen H, Rodriguez AC, Shiani A, Lipka S, Shahzad G, Kumar A, *et al.* Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2016;9(1):113-20.
19. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with EMHG. *Clin Liver Dis*. 2014;18:91-112.
20. Cooper R, Morrè DJ, Morrè DM. Medicinal benefits of green tea: Part I. Review of noncancer health benefits. *J Altern Complement Med*. 2005;11:521-8.

21. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, Mastrangelo S. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:331-41.
22. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, *et al.* Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2010;51(1):121-9.
23. Park S, Choi Y, Um SJ, Yoon SK, Park T. Oleuropein attenuates hepatic steatosis induced by high-fat diet in mice. *J Hepatol.* 2011;54:984-93.
24. 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.
25. Clark SJ, Shojaee-Moradie F, Croos P, Seed PT, Umpleby AM, Wendon JA, Miell J. Temporal changes in insulin sensitivity following the development of acute liver failure secondary to acetaminophen. *Hepatology.* 2001;34:109-115[PMID: 11431740].
26. Serrano-Martinez M, Palacios M, Martinez-Losa E, Lezaun R, Maravi C, Prado M, Martínez JA, Martínez-Gonzalez MA. A Mediterranean dietary style influences TNF-alpha and VCAM-1 coronary blood levels in unstable angina patients. *Eur J Nutr.* 2005;44:348-54.
27. Madigan C, Ryan M, Owens D, Collins P, Tomkin GH. Dietary unsaturated fatty acids in type 2 diabetes: higher levels of postprandial lipoprotein on a linoleic acid-rich sunflower oil diet compared with an oleic acid-rich olive oil diet. *Diabetes Care.* 2000;23:1472-7.
28. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1513-24.
29. Duseja A, Chawla YK. Obesity and EMHG: the role of bacteria and microbiota. *Clinics in liver disease.* 2014;18(1):59-71.
30. Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology.* 2013;19(40):6911-8.
31. Aller R, D.A. de Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, De La Fuente B, Gonzalez J Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Sep;15(9):1090-5.
32. Lirussi F, Azzalini L, Orando S, Orlando R, Angelico F. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD004996.
33. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, *et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675-1685.
34. Wei J, Lei GH, Fu L, Zeng C, Yang T, Peng SF. Association between dietary vitamin C intake and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study among middle-aged and older adults. *PLoS One.* 2016;11:e0147985.
35. Chan R, Wong VW, Chu WC, Wong GL, Li LS, Leung J, *et al.* Diet-quality scores and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *PLoS One.* 2015;10:e0139310
36. Guerrero AL, Colvin RM, Schwartz AK, Molleston JP, Murray KF, Diehl A, *et al.* Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:892-900.
37. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2012;57:897-909.
38. 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.
39. 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.
40. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Unalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(16):1659-68.
41. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2007;297:842-57.
42. Eslamparast T, Eghtesad S, Poustchi H, Hekmatdoost A. Recent advances in dietary supplementation, in treating non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of hepatology.* 2015;7(2):204-12.
43. Kaur HD, Bansal MP. Studies on HDL associated enzymes under experimental hypercholesterolemia: possible modulation on selenium supplementation. *Lipids Health Dis.* 2009;8:55.

44. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, *et al.* Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case control study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1251-8.
45. Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R, Recalcati S, Steffani L, Gatti S, *et al.* Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance. *Am J Pathol.* 2013;182:2254-63.
46. Zhang L, You W, Zhang H, Peng R, Zhu Q, Yao A, Li X, Zhou Y, Wang X, Pu L, Wu J. PNPLA3 polymorphisms (rs738409) and non-alcoholic fatty liver disease risk and related phenotypes: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:821-9.
47. Yki-Jarvinen, H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:901-910.
48. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, Vogt TF, Hobbs HH, Cohen JC. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.* 2014;46:352-6.
49. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Pacheco D. Role of rs9939609 FTO gene variant in weight loss, insulin resistance and metabolic parameters after a high monounsaturated vs a high polyunsaturated fat hypocaloric diets. *Nutr Hosp.* 2015;32:175-81.
50. Aller R, *et al.* Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EMHG). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(5):328-49.
51. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on Coronary Heart Disease of Increasing Polyunsaturated Fat in Place of Saturated Fat: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS Med.* 2010;7:e1000252.
52. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, De Caterina R, Badimón L, Covas MI, Escrich E, Ordovás JM, Sorriquer 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.
53. 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.
54. 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.
55. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002;56:365-79.
56. 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.
57. 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.
58. Parker, H.M.; Johnson, N.A.; Burdon, C.A.; Cohn, J.S.; O'Connor, H.T.; George, J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;56:944-951.
59. Alferink LJ, Kieft-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.
60. 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.
61. 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.
62. Maersk, M.; Belza, A.; Stødkilde-Jørgensen, H.; Ringgaard, S.; Chabanova, E.; Thomsen, H.; Pedersen, S.B.; Astrup, A.; Richelsen, B. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: A 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:283-9.
63. Abdelmalek MF Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, Diehl AM. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Increased Fructose Consumption Is Associated with Fibrosis Severity in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2010;51:1961-71.
64. Wit NJW, Afman LA, Mensink M, Müller M. Clinical Application of Basic Science Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2012;57:1370-3.