



Universidad  
Europea  
del Atlántico

**TFG**

**SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE  
A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL  
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**

**Realizado por:**

Andrea Celis Eguren

**Director del TFG:**

Iñaki Elío Pascual

**JUNIO 2022**

**Autorización del/los directores para la presentación y defensa del TFG**

20\_\_\_\_\_/20\_\_\_\_\_

- Grado en Nutrición Humana y Dietética.**
- Grado en Ciencia y Tecnología de los Alimentos.**
- Grado en Gastronomía.**

**Título del trabajo fin de grado**

---

---

---

D/D<sup>a</sup>.\_\_\_\_\_, profesor/a  
de la **Facultad de Ciencias de la Salud** de la **Universidad Europea del Atlántico**.

AUTORIZA a D/D<sup>a</sup>.\_\_\_\_\_,  
a presentar la propuesta de TRABAJO DE FIN DE GRADO, que será defendida en  
\_\_\_\_\_(Español o Inglés).

En Santander a,\_\_\_\_de\_\_\_\_de 2\_\_\_\_\_.

**Fdo.:**

**Director/Directora del TFG**

## Agradecimientos

---

*A mi familia, a mis amigos y a mi pareja,  
por ayudarme en los momentos más complicados y por darme la  
oportunidad de estudiar esta carrera.*

*Gracias de corazón.*

---

## Resumen

---

### **SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.**

**Introducción:** La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) cada vez es más prevalente y es la principal enfermedad hepática a nivel mundial. Se quiere comparar nuevas estrategias dietético-nutricionales, como la dieta mediterránea y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, para determinar cuál es más efectiva como tratamiento para esta enfermedad.

**Objetivos:** Evaluar que manejo nutricional es más efectivo como tratamiento del hígado graso no alcohólico, si la suplementación con omega 3 o una dieta mediterránea.

**Material y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica, para la cual se consultaron varios artículos científicos de diversas bases de datos, documentos y el servicio de información en línea provisto por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (MedlinePlus). Un total de 17 estudios pertenecientes a la base de datos Pubmed fueron analizados en profundidad.

**Discusión y conclusiones:** Tanto la dieta mediterránea como la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 promueven beneficios sobre las características clínicas de los pacientes con hígado graso. La realización de una dieta mediterránea parece tener mayores beneficios en el tratamiento de la EHGNA al mejorar las características clínicas de la enfermedad como la esteatosis hepática, la inflamación, la fibrosis y la esteatohepatitis no alcohólica, además, del síndrome metabólico.

**Palabras clave:** *omega 3, EHGNA, dieta mediterránea, síndrome metabólico, EHNA.*

## Abstract

---

### **SUPPLEMENTATION WITH OMEGA 3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AGAINST A MEDITERRANEAN DIET AS TREATMENT FOR NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.**

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming more prevalent and it is the leading worldwide liver disease. The main aim of this essay is to compare new dietary-nutritional strategies, such as the Mediterranean diet and omega-3 polyunsaturated fatty acids, to determine which is more effective as a treatment for this disease.

**Objective:** To evaluate which nutritional management is more effective as a treatment for non-alcoholic fatty liver, whether supplementation with omega 3 or a Mediterranean diet.

**Material and methods:** A bibliographic review was carried out, for which several scientific articles were consulted from various databases, documents and the online information service provided by the National Library of Medicine of the United States (MedlinePlus). A total of 17 studies belonging to the Pubmed database were analyzed in depth.

**Discussion and conclusions:** Both the Mediterranean diet and supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids promote benefits on the clinical characteristics of patients with fatty liver. Following a Mediterranean diet seems to have greatest benefits in the treatment of NAFLD by improving the clinical characteristics of the disease such as hepatic steatosis, inflammation, fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis, in addition to metabolic syndrome.

**Key words:** *omega 3, NAFLD, mediterranean diet, metabolic syndrome, NASH.*

## Índice general

---

<b>CAPÍTULO 1. ESTADO DE LA CUESTIÓN.....</b>	<b>10</b>
1.1. Introducción.....	10
1.1.1. <i>Objetivos</i> .....	11
1.2. Hígado graso.....	11
1.3. Hígado graso no alcohólico.....	12
1.3.1. <i>Factores de riesgo</i> .....	13
1.3.2. <i>Síntomas</i> .....	14
1.3.3. <i>Epidemiología</i> .....	14
1.3.4. <i>Método de detección</i> .....	15
1.3.5. <i>Microbiota intestinal y la enfermedad del hígado graso no alcohólico</i> 16	
1.3.6. <i>Mecanismo de desarrollo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico</i> .....	17
1.3.7. <i>Prevención</i> .....	20
1.3.8. <i>Tratamiento actual</i> .....	20
1.3.8.1. <i>Dieta adecuada</i> .....	20
1.3.8.2. <i>Pérdida de peso</i> .....	21
1.3.8.3. <i>Actividad física</i> .....	21
1.4. Dieta mediterránea.....	22
1.4.1. <i>Efectos secundarios</i> .....	22
1.4.2. <i>Efectos beneficiosos de la dieta mediterránea en la enfermedad del hígado graso no alcohólico</i> .....	22
1.5. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3.....	25
1.5.1. <i>Tipos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3</i> .....	26

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A  
UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL  
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

1.5.2. Regulación metabólica.....	26
1.5.3. Efectos secundarios.....	27
1.5.4. Efectos beneficiosos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en la enfermedad del hígado graso no alcohólico.....	27
<b>CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA.....</b>	<b>28</b>
<b>CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES.....</b>	<b>39</b>
<b>CAPÍTULO 5. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>40</b>
<b>CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>41</b>

## Índice figuras

---

<b>Figura 1.1.</b> Estadios de la enfermedad del hígado graso no alcohólico .....	12
<b>Figura 1.2.</b> El papel de la MI en el desarrollo del hígado graso. La disbiosis intestinal puede ser un factor determinante para el desarrollo y progresión de HGNA/EHNA . .....	17
<b>Figura 1.3.</b> Factores de riesgo y fisiopatología de EHGNA. Las personas expuestas a factores de riesgo ambientales, genéticos, metabólicos o de la MI son propensas a desarrollar EHGNA al producir cambios en el funcionamiento del hígado .....	19
<b>Figura 1.4.</b> Características de la DietMed y sus beneficios a nivel cardiometabólico y de eventos clínicos. La mejora de los factores de riesgo cardiometabólico asociados al consumo de la DietMed puede conducir a la prevención de eventos clínicos. El grosor de las flechas no es proporcional a los beneficios observados (cardiometabólico o clínico), pero puede indicar una diferente jerarquía de efectos .....	25
<b>Figura 3.1.</b> Resultados de la búsqueda realizada para los apartados "estado de la cuestión" y "discusión" .....	29
<b>Figura 4.1.</b> Comparación de los resultados de los diversos estudios sobre la eficacia de la DietMed en la EHGNA. Dentro de los estudios analizados se encuentran 1 meta-análisis, 1 estudio retrospectivo de casos y controles, 3 estudios transversales, 2 estudios de cohortes y 1 estudio observacional .....	39
<b>Figura 4.2.</b> Comparación de los resultados de los diversos estudios sobre la eficacia de la suplementación con AGPI $\omega$ -3 en la EHGNA. Dentro de los estudios analizados se encuentran: 1 meta-análisis, 1 estudio prospectivo, 2 estudios pilotos para futuros ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y 5 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego .....	39

## Índice tablas

---

<b>Tabla 1.1.</b> Definiciones de los diferentes grados de EHGNA.....	12
<b>Tabla 1.2.</b> Fármacos que pueden conducir a una EHGNA .....	14
<b>Tabla 3.1.</b> Resumen de las características y resultados de los estudios incluidos en la discusión que abordan la relación entre la DietMed por si sola o junto a la realización de actividad física y la EHGNA. ....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
<b>Tabla 3.1.</b> Resumen de las características y resultados de los estudios incluidos en la discusión que abordan la relación entre la DietMed por si sola o junto a la realización de actividad física y la EHGNA.....	30
<b>Tabla 3.2.</b> Limitaciones de los estudios incluidos en la discusión que abordan la relación entre la DietMed por si sola o junto a la realización de actividad física y la EHGNA.....	32
<b>Tabla 3.3.</b> Resumen de las características y resultados de los estudios incluidos en la discusión que abordan la relación entre los AGPI $\omega$ -3 y la EHGNA .....	34
<b>Tabla 3.4.</b> Limitaciones de los estudios incluidos en la discusión que abordan la relación entre los AGPI $\omega$ -3 y la EHGNA .....	36

## CAPÍTULO 1. ESTADO DE LA CUESTIÓN

### 1.1. Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) cada vez es más prevalente y es la principal enfermedad hepática a nivel mundial. Esta patología puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cursando con inflamación y daño en las células hepáticas. Además, puede desarrollar diferentes estadios de fibrosis, lo que puede progresar y convertirse en una cirrosis hepática. Por ello, es necesario descubrir más acerca del tratamiento adecuado para ella (1–5).

Se da sobre todo en los países occidentales. Aparece en ambos sexos, tanto en adultos como en niños, su prevalencia está en torno a un 20-30% de la población a nivel mundial, siendo 2 veces mayor en hombres que en mujeres. De los pacientes con EHGNA aproximadamente un 20-25% padecen EHNA (4–7).

Esta patología está asociada al síndrome metabólico (SM) que abarca la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipemia, hipertensión arterial (HTA) y la obesidad. A menudo los pacientes no cursan con sintomatología, en caso de hacerlo pueden cursar entre otras, con ascitis y retención de líquido en las extremidades inferiores (1,5,8).

Diversos estudios (1,4,7) afirman que el seguimiento de una dieta equilibrada junto con la realización de ejercicio físico y la pérdida de peso, son clave para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad, así como en el control de sus factores de riesgo.

En estos años han surgido nuevas líneas de investigación acerca de tratamientos nutricionales para esta enfermedad. Se investiga, por un lado, la dieta mediterránea (DietMed) generalmente unida a la realización de actividad física y por otro lado, la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI  $\omega$ -3) (8–11).

Ambos tratamientos nutricionales son actualmente estudiados y considerados una vía adecuada de actuación debido a sus numerosos efectos beneficiosos como tratamiento para esta enfermedad. Este trabajo de fin de grado se enfocará en la comparación de ambos tratamientos para determinar que opción es más efectiva

# SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

como tratamiento de la EHGNA.

Considero que esta investigación puede dar un nuevo punto de vista, además de aportar evidencia científica sobre que opción es mejor alternativa para aquellas personas que padezcan tanto la EHGNA como EHNA y que hayan fracasado con la pérdida de peso y el tratamiento dietético-nutricional actual.

## 1.1.1. Objetivos

### **Objetivo general:**

- Evaluar que manejo nutricional es más efectivo como tratamiento del hígado graso no alcohólico, si la suplementación con omega 3 o una dieta mediterránea.

### **Objetivos específicos:**

- Explicar el manejo nutricional actual disponible como tratamiento para el hígado graso no alcohólico.
- Definir el papel de la dieta mediterránea sobre la patología estudiada y su relación con la EHGNA.
- Definir el papel de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 sobre la patología estudiada y su regulación metabólica.

## 1.2. Hígado graso

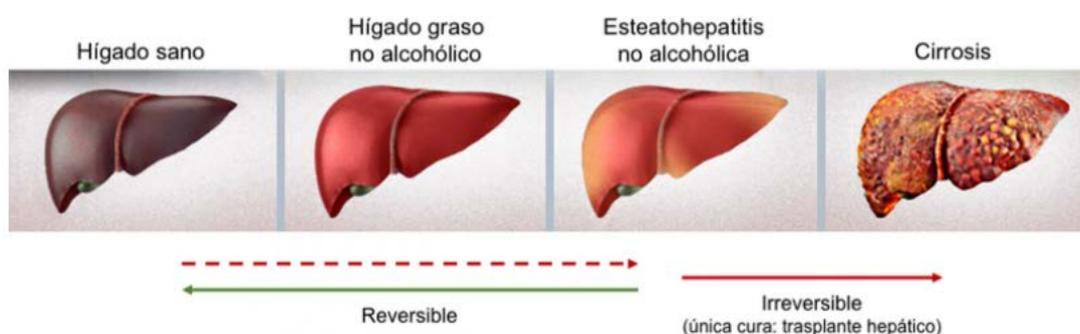
Este es debido tanto a factores genéticos como a factores ambientales, y se da por el acúmulo de los ácidos grasos liberados tras el proceso catabólico de la lipólisis del tejido adiposo. La cantidad elevada de ácidos grasos en el hígado provoca una resistencia a la insulina (RI) mayor e inflamación. Además, se incrementa la señal de la leptina, hormona que inhibe el apetito y que, en este caso, es la encargada de regular los depósitos de grasa en el hígado. Existen 2 tipos: la enfermedad del hígado

# SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

graso por alcohol y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (1).

## 1.3. Hígado graso no alcohólico

La biblioteca Nacional de medicina (1) define la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) como “la acumulación de grasa en el hígado que NO es causada por consumir demasiado alcohol”. Se caracteriza por una acumulación excesiva de triglicéridos (TG) y colesterol en forma de gotas de lípidos en los hepatocitos (12). La EHGNA tiene diferentes estadios (*Figura 1.1*) (*tabla 1.1*), pudiéndose dividir en hígado graso no alcohólico simple (HGNA) o esteatosis hepática simple (EH), la cual puede ser reversible a través de un tratamiento nutricional junto a ejercicio físico para la pérdida de peso, o si progresa en esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La EHNA con fibrosis puede acabar desarrollando una cirrosis o un cáncer de hígado. Tanto la EHNA como la cirrosis son irreversibles y el único tratamiento existente para ellas es el trasplante hepático (1–5,13,14).



**Figura 1.1.** Estadios de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (15).

**Tabla 1.1.** Definiciones de los diferentes grados de EHGNA (1–5).

<b>Hígado graso no alcohólico simple (HGNA) o esteatosis hepática simple (EH)</b>	Existe una acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática), poca o ninguna inflamación, poco o ningún daño en las células
---	---

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A  
UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL  
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

<b>Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)</b>	Existe una acumulación de grasa en el hígado, inflamación y daño en las células hepáticas.  Puede cursar o no con fibrosis
<b>Cirrosis</b>	En presencia de fibrosis, las células del hígado se encuentran dañadas y se reemplazan por tejido cicatrizado.
<b>Cáncer de hígado</b>	Existe una insuficiencia hepática

### 1.3.1. Factores de riesgo

En la aparición y progresión de la EHGNA están implicados ciertos factores de riesgo, polimorfismos genéticos, una dieta inadecuada o la composición de la microbiota intestinal (MI) (16,17).

Las alteraciones en los genes del dominio 3 de la fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3), encargado de regular la lipólisis de los lípidos en los hepatocitos, y el miembro 2 de la superfamilia transmembrana 6 (TM6SF2), encargado de la secreción de TG y de los lípidos en los hepatocitos, aumentan las posibilidades de padecer esta enfermedad (17–19).

Un alto consumo de energía por una dieta inadecuada, excesiva en calorías, rica en fructosa y en grasa, aumenta los depósitos de lípidos en el hígado (20). Este tipo de dieta puede provocar cambios en la MI, aumentando la permeabilidad intestinal que conlleva una translocación bacteriana y una mayor exposición del hígado a metabolitos bacterianos, lo que favorece el desarrollo de la EHGNA (5,12,16,20,21).

Además, existen múltiples factores de riesgo de carácter metabólico o lo que es lo mismo, pertenecientes al SM asociados al hígado graso no alcohólico. Por lo tanto, esta patología se encuentra relacionada con una inflamación crónica y RI debido a la HTA, dislipemia, obesidad, prediabetes y DM2, característicos de este síndrome

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A  
UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL  
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

(1,5,8,22).

Al margen del SM, existen otros factores de riesgo para esta enfermedad, como son: una pérdida de peso rápida asociada a una dieta inadecuada, una cirugía gástrica, una enfermedad intestinal o el tratamiento con ciertos medicamentos para otras patologías (*Tabla 1.2*). Cabe destacar que también es posible la aparición del EHGNA en personas que no estén expuestas a factores de riesgo (1,5).

**Tabla 1.2.** Fármacos que pueden conducir a una EHGNA (5)

<b>Fármacos que producen esteatosis y acumulación de fosfolípidos en el citoplasma (fosfolípidosis) de forma directa</b>	Amiodarona, tamoxifeno, maleato de perhexilina y dietilaminoetoxihexestrol
<b>Fármacos que inducen cambios metabólicos y la enfermedad de grasa hepática</b>	Tamoxifeno, raloxifeno, corticoides, ácido valproico, carbamazepina, metotrexato, irinotecán, oxaliplatino, TARGA
<b>Fármacos que en ocasiones pueden producir esteatosis hepática</b>	Carbamazepina

### 1.3.2. Síntomas

Habitualmente las personas que padecen esta enfermedad no presentan ningún síntoma, en caso de hacerlo, pueden presentar cansancio o dolor en el abdomen. Si se padece en su forma más grave, EHNA, hay otros múltiples síntomas de daño hepático, como son: las náuseas, la ascitis, la retención de líquidos en las extremidades inferiores, el sangrado gastrointestinal o la confusión mental, entre otros (1,4).

### 1.3.3. Epidemiología

El hígado graso no alcohólico es la enfermedad hepática crónica más prevalente en

## SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

el mundo, en especial en los países occidentales, afectando tanto a niños como a personas adultas. Su prevalencia aumenta de la mano de la de la obesidad, aproximadamente un 20-30 % de la población general lo padece, siendo 2 veces mayor en hombres que en mujeres. Su aumento ha ido asociado al SM, en especial a la DM2 y a la obesidad. De los pacientes con EHGNA aproximadamente un 20-25% padecen EHNA, dentro de este porcentaje, el 20% progresará y desarrollará cirrosis hepática (4–7,14,20).

Dentro de los pacientes con EHGNA, los que padecen HGNA tienen una esperanza de vida similar a la de la población general, mientras que los pacientes con su forma más grave, EHNA, tienen una supervivencia más baja, debido a problemas cardiovasculares y la progresión del daño hepático (4–6,20).

### *1.3.4. Método de detección*

Su diagnóstico puede resultar complejo, para ello, se debe realizar un examen físico donde se puedan detectar algunos de los síntomas, revisar la historia clínica y hacer análisis de sangre para ver el daño hepático. Para ver cómo funciona el hígado se pueden revisar la albúmina, las transaminasas, los triglicéridos y la glucosa en ayunas. Dentro de las transaminasas se suele evaluar como marcador de daño hepático la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato transaminasa sérica (AST) y la  $\gamma$ -glutamil transpeptidasa (GGT) (23). También es importante realizar pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico, la más idónea es la ecografía del hígado, aunque se puede realizar la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética, todas ellas sirven para detectar la cantidad de grasa existente en el hígado. La última prueba necesaria para confirmar la presencia de EHGNA es la realización de una biopsia del tejido hepático, en ella se puede observar el grado de fibrosis del hígado (1,2,4,19,24).

Se diagnostica esta patología cuando las diferentes pruebas revelan infiltración en el hígado, inflamación y diferentes grados de fibrosis. Si en los estudios solo se observa el acúmulo de grasa, el diagnóstico que se establece es de hígado graso simple (4).

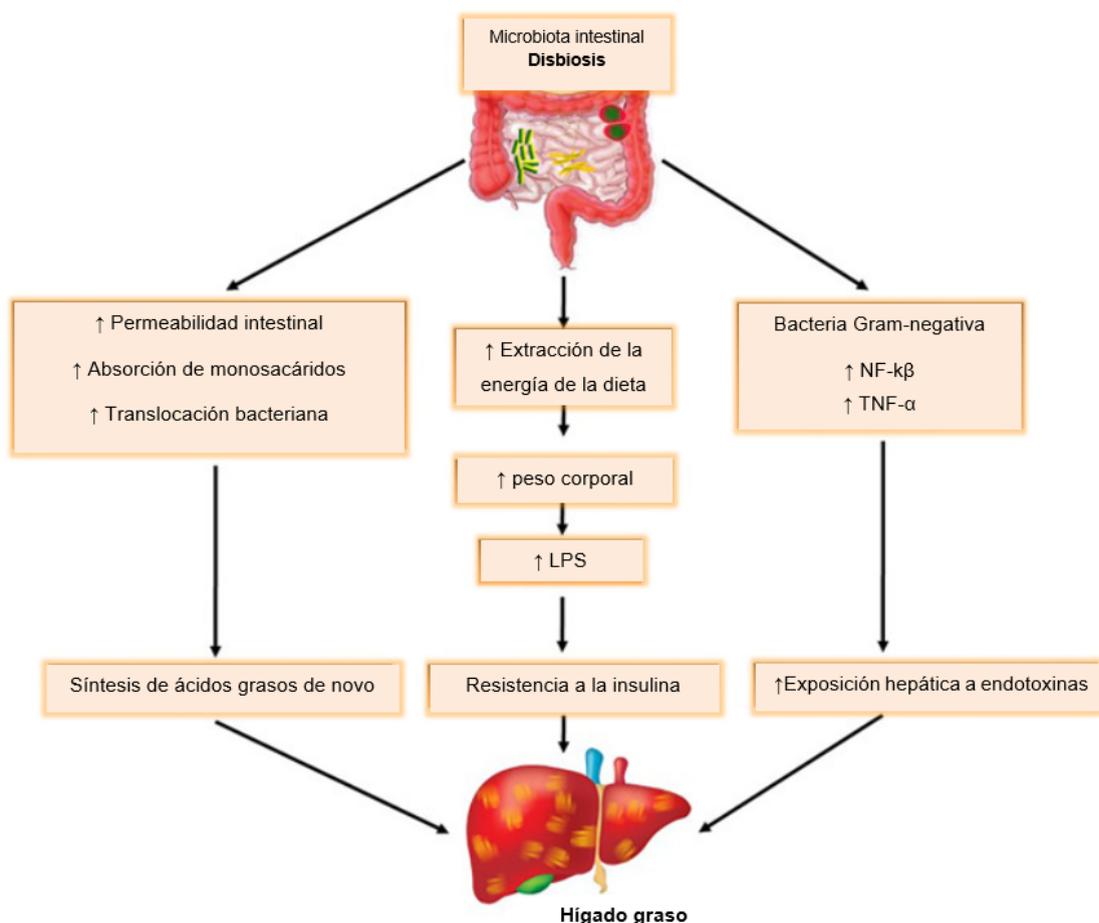
### 1.3.5. *Microbiota intestinal y la enfermedad del hígado graso no alcohólico*

La MI tiene funciones principalmente metabólicas, como la fermentación de componentes no digeribles de la dieta, e inmunológicas gracias a las células epiteliales del intestino que actúan de barrera frente a patógenos. La MI está compuesta principalmente por Firmicutes y Bacteroidetes, y en menor proporción por Proteobacteria y Actinobacteria (16,21,25).

Es importante destacar que la MI es distinta en pacientes que padecen esta enfermedad, ya que cursan con un desequilibrio de la flora intestinal también llamada disbiosis, en la que presentan un mayor número de Firmicutes y un menor número de Bacteroidetes en relación con las personas sin ninguna patología. Estas personas, tienen una mayor permeabilidad del intestino delgado lo que les lleva a un sobre crecimiento bacteriano (SIBO), una mayor absorción de ácidos grasos libres y la activación/liberación de citoquinas proinflamatorias (5,16,21).

La disbiosis intestinal de los pacientes con EHGNA aumenta la permeabilidad intestinal, lo que estimula la absorción de los monosacáridos y provoca una translocación bacteriana, todo ello va a provocar una síntesis de ácidos grasos de novo. Además, la energía procedente de la dieta aumenta el peso corporal, lo que provoca el incremento de los lipopolisacáridos (LPS), dando lugar a una RI. Por otro lado, las bacterias gram-negativas activan la producción de NF- $\kappa$ B (factor nuclear-kappa beta) y TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), lo que provoca una exposición del hígado a endotoxinas. Todos estos factores dejan el hígado expuesto al progreso de la EHGNA (*Figura 1.2*) (16).

## SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO



**Figura 1.2.** El papel de la MI en el desarrollo del hígado graso. La disbiosis intestinal puede ser un factor determinante para el desarrollo y progresión de HGNA/EHNA (16).

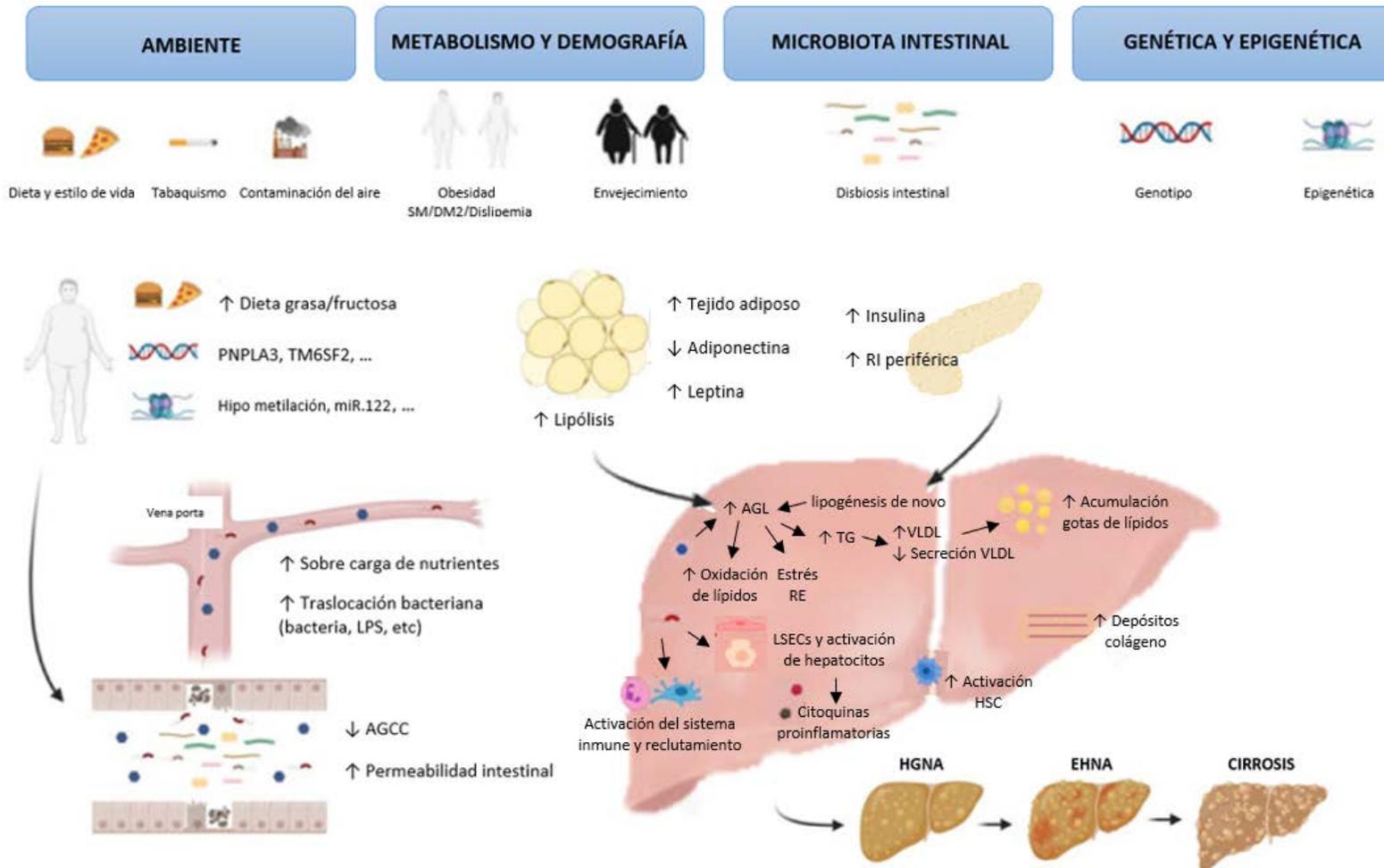
### 1.3.6. Mecanismo de desarrollo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico

Para comprender el desarrollo de la EHGNA y sus diferentes etapas es muy importante comprender su mecanismo de acción. Esta patología se desarrolla por un conjunto de factores de riesgo ambientales, metabólicos, genéticos y de la MI (Figura 1.3). La EHGNA se entiende por la acumulación excesiva de grasa en el hígado como resultado de un desbalance del equilibrio de entrada/salida de ácidos grasos debido a cambios en el estilo de vida asociados con un alto consumo de energía por una dieta excesiva en calorías rica en fructosa y en grasa, una forma de vida sedentaria y la presencia del SM, lo que provoca un incremento de la grasa corporal y RI en los tejidos periféricos. La acumulación de ácidos grasos libres (AGL) en el hígado está

## SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

relacionada con una dieta hipercalórica, con la lipólisis del tejido adiposo y la lipogénesis hepática de *novo*, mientras que los mecanismos de producción relacionados con la oxidación de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son insuficientes para compensar la acumulación de TG. La lipotoxicidad en el hígado provoca la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) debido al aumento de la oxidación de lípidos y al estrés del retículo endotelial (RE; ER, del inglés Endothelial reticulum). Unido a esto se encuentra la disbiosis de la MI que provoca permeabilidad intestinal y una translocación bacteriana, que da lugar a inflamación del hígado. La translocación bacteriana da como resultado la activación de células inmunitarias, hepatocitos y células endoteliales sinusoidales del hígado (LSECs), y la liberación de citoquinas proinflamatorias. Como respuesta a estos factores se producen ROS y citoquinas proinflamatorias que impulsan la activación de las células estrelladas hepáticas (HSC) y la liberación de colágeno, favoreciendo la fibrosis y la progresión de la enfermedad desde esteatosis simple a esteatohepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (20,26).

# SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO



**Figura 1.3.** Factores de riesgo y fisiopatología de EHGNA. Las personas expuestas a factores de riesgo ambientales, genéticos, metabólicos o de la MI son propensas a desarrollar EHGNA al producir cambios en el funcionamiento del hígado (20).

### *1.3.7. Prevención*

Para evitar la aparición de la EHGNA se debe mantener un peso adecuado con un IMC en rango de normopeso o lo que es lo mismo, en valores entre 18,5 y 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Para ello, es necesario llevar un estilo de vida saludable junto con un tratamiento nutricional adecuado y la realización de ejercicio físico con regularidad. También es importante limitar el consumo de alcohol a menos de 2 vasos al día en hombres y menos de 1 vaso al día en mujeres (1,5,7,27).

### *1.3.8. Tratamiento actual*

El tratamiento consiste en el control y reducción de los factores de riesgo, en especial de las comorbilidades metabólicas asociadas. Para ello, es necesario hacer un cambio en el estilo de vida. Es importante una pérdida de peso en el caso de padecer sobrepeso u obesidad, junto con la realización de ejercicio físico y una dieta adecuada para la patología. Además, para reducir la grasa del hígado es necesario disminuir los niveles de colesterol y de TG. Se debe suministrar al paciente con EHGNA las vacunas contra la hepatitis A y la hepatitis B (1,4,7,28,29).

En cuanto al tratamiento farmacológico, no está muy claro su utilización y sería necesario realizar más estudios. En caso de utilizarse, estos varían en función del estadio de la enfermedad, de las comorbilidades, del grado y fenotipo. Normalmente se utilizan para personas con peor pronóstico como es el caso de pacientes con EHNA y fibrosis (4,7).

Como muestran los artículos (13,30) y la Asociación Americana para el Estudio del Hígado graso (AASLD) (7), el tratamiento farmacológico adecuado para pacientes que cursan con esteatohepatitis no alcohólica sin diabetes, es la pioglitazona y la vitamina E. En el caso de la pioglitazona, se ha visto que también puede revertir la fibrosis y la EHNA en pacientes diabéticos.

#### *1.3.8.1. Dieta adecuada*

La dieta empleada para el tratamiento de la EHGNA debe estar compuesta por

## SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

alimentos de origen vegetal como frutas, verduras y granos integrales que son ricos en alimentos antiinflamatorios y antioxidantes. Debe ser rica en AGPI  $\omega$ -3 y ácidos grasos monoinsaturados, con el consumo de pescado, legumbres, frutos secos y aceite de oliva virgen extra, ya que están inversamente relacionados con la enfermedad. Además, debe limitar el consumo de alimentos procesados ricos en fructosa y aumentar el consumo de alimentos ricos en fibra. Es muy importante controlar la ingesta de alcohol (1,13,31).

Es de vital importancia un buen patrón dietético, ya que mejorar la calidad de la dieta puede reducir la incidencia y la progresión de la EHGNA y los factores de riesgo asociados (1,13,31).

### 1.3.8.2. *Pérdida de peso*

Como se muestra en los artículos (7,31–33), la modificación del estilo de vida puede suponer una pérdida de peso entre el 7 y el 10% en pacientes con EHNA, lo que puede conllevar una mejora en el órgano afectado, el hígado, y en el avance de la enfermedad. Además, esta reducción de peso afectaría de manera positiva sobre los factores de riesgo cardiovascular al reducirlos.

Una pérdida de peso corporal de un 5% se asocia a una disminución de grasa en el hígado (esteatosis hepática) y un descenso igual o superior al 7% consigue mejorar la inflamación, la fibrosis y la EHNA (13,32–34). Por lo tanto, la reducción del peso de al menos un 7% ha sido considerado uno de los principales pasos para la mejora de la histopatología de esta enfermedad, siendo el primer paso para el tratamiento (7,32). Aunque en la mayoría de los casos es complicado conseguir lograr el grado de pérdida de peso necesario o su mantenimiento a lo largo del tiempo (7,10,35).

### 1.3.8.3. *Actividad física*

Realizar actividad física es primordial para conseguir una bajada de peso y mejorar los factores de riesgo asociados a EHGNA. Con ella, se logra disminuir los TG en el

## SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

hígado, mejorar la acumulación de grasa hepática, incrementar la oxidación de los lípidos, mejorar la inflamación, mejorar los parámetros inmunitarios y la RI. También es de vital importancia el papel que tiene en la mejora de la MI al propiciar cambios tanto en las reservas de ácidos biliares como en la diversidad de la microbiota (3,9,36).

Los marcadores de gravedad de EHNA pueden verse mejorados después de realizar 200 minutos de actividad física de intensidad moderada a la semana durante 11 meses junto con la realización de una dieta equilibrada (3,27).

### **1.4. Dieta mediterránea**

La DietMed es un tipo de alimentación característica de la región mediterránea que está compuesta principalmente por ácidos grasos monoinsaturados del aceite de oliva; alimentos de origen vegetal como las frutas, verduras, granos, frutos secos, legumbres; y en menor cantidad por carnes y productos lácteos. A esta dieta se le ha atribuido numerosos beneficios para la salud: disminuye el SM y el riesgo cardiovascular al reducir el colesterol y los TG. La DietMed va asociada a la realización de un estilo de vida saludable con la práctica de ejercicio físico (9,22,37,38).

#### *1.4.1. Efectos secundarios*

Hay que tener cuidado al realizar una DietMed ya que, al estar compuesta principalmente por grasas, cabe el riesgo de aumentar de peso. También pueden aparecer niveles de hierro, de vitamina C y de calcio bajos por consumir menos alimentos que los contengan (38).

#### *1.4.2. Efectos beneficiosos de la dieta mediterránea en la enfermedad del hígado graso no alcohólico*

Este tipo de dieta está caracterizado por su contenido reducido en azúcares refinados y fructosa. El jarabe de maíz es un azúcar refinado con altas cantidades de fructosa, se ha visto que su consumo ha incrementado el riesgo de padecer

## SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

EHGNA, ya que un consumo elevado de fructosa produce una acumulación de lípidos en el hígado. También se caracteriza por la ausencia de alimentos procesados, como es el caso de los refrescos, ya que son ricos en fructosa y azúcares añadidos. Este tipo de alimentos promueven la acumulación de grasa en el hígado a través de la lipogénesis de *novo* de la fructosa en el hígado (39,40). En los pacientes con EHGNA este mecanismo se encuentra alterado. Por lo tanto, la ausencia de alimentos procesados, ricos en fructosa y azúcares refinados en la dieta, previene la acumulación de grasa en el hígado y el desarrollo de la enfermedad (3,13,31,39).

A diferencia de otro tipo de dietas, la DietMed es rica en hidratos de carbono complejos, en especial en cereales integrales, y en fibras. Este tipo de alimentos tiene menor densidad energética que los hidratos de carbono refinados y son muy saciantes, lo que favorece a una menor acumulación de grasa en el hígado por ingerir excesiva energía. Además, modulan la MI gracias a su efecto probiótico, ya que el consumo elevado de fibra puede favorecer el enriquecimiento de ciertas bacterias en el intestino, como las Firmicutes. Con su aumento, también se incrementan los AGCC como el butirato, este es el encargado de eliminar la inflamación del hígado. Cabe destacar que los cereales integrales mejoran el control glucémico postprandial, con lo que se produce un efecto protector frente a problemas asociados como el SM (obesidad y DM2) y el riesgo cardiovascular (9,39,41–43).

La disminución del consumo de carne es beneficiosa, en especial la carne roja, ya que la carne contiene colesterol y ácidos grasos saturados que se depositan en el hígado en forma de grasa incrementando el riesgo de padecer SM y problemas cardiovasculares. Por tanto, la realización de la DietMed tiene una asociación inversa con esta patología (22,39,41).

La DietMed no habla de un consumo específico de café, por lo tanto, en base a la evidencia científica actual, se puede consumir unas 2-3 tazas al día. El café tiene efectos cardioprotectores, al reducir la aparición de SM debido a su contenido en

## SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

cafeína y polifenoles. También tiene efecto hepatoprotector al reducir la fibrosis del hígado (31,39,44).

Esta dieta se caracteriza por el consumo de grandes cantidades de alimentos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorios como frutas, verduras, frutos secos, cereales integrales, aceite de oliva y pescados ricos en omega 3. Estos alimentos gracias a sus características previenen el daño celular, el estrés oxidativo y retrasan el desarrollo de la esteatosis hepática, además de mejorar las enfermedades metabólicas (9,22,41). Además, un consumo elevado de frutos secos está asociado con beneficios para la salud como: la reducción de riesgo cardiovascular, DM2, SM y resistencia a la insulina, todos ellos característicos de la EHGNA (45).

Por lo tanto, este patrón dietético basado en grasas, frutas, verduras, hortalizas, legumbres, hidratos de carbono complejos, fibra y en menor cantidad en hidratos de carbono simples, azúcares refinados y carnes, especialmente las carnes procesadas y rojas; es un tipo de alimentación que consigue reducir los factores de riesgo cardiometabólico, como el colesterol y los TG, y eventos clínicos (*Figura 1.4*), lo que resulta muy importante para la pérdida de grasa en el hígado y por tanto, para el tratamiento de la EHGNA (9,38,39,41,46,47). La combinación de la DietMed con el ejercicio físico consigue mejorar la acumulación de grasa hepática, aumenta la oxidación de lípidos y la sensibilidad a la insulina. Además, si se combina con probióticos (*Lactobacillus*) proporciona una mejor salud del hígado, ya que permite controlar la disbiosis y restaurar la MI alterada (9,27,31,36,46,48).

# SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO



**Figura 1.4.** Características de la DietMed y sus beneficios a nivel cardiometabólico y de eventos clínicos. La mejora de los factores de riesgo cardiometabólico asociados al consumo de la DietMed puede conducir a la prevención de eventos clínicos. El grosor de las flechas no es proporcional a los beneficios observados (cardiometabólico o clínico), pero puede indicar una diferente jerarquía de efectos (48).

## 1.5. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Los AGPI  $\omega$ -3, son un tipo de grasa poliinsaturada imprescindible para diferentes procesos de nuestro organismo, como mantener estables los niveles de colesterol. Estos son de tipo esencial, es decir, el organismo no puede sintetizarlos, por lo que tienen que ser obtenidos a través de la dieta. Estos AGPI  $\omega$ -3 se encuentran en pocos alimentos, por ello, la ingesta habitual suele ser deficitaria, lo que se asocia con un aumento de la grasa hepática (EH) (49). Está demostrado que los omega-3 son beneficiosos para prevenir problemas cardiovasculares por su efecto antiinflamatorio, por mejorar la sensibilidad a la insulina y por disminuir el estrés oxidativo (10,28,39,50,51).

### *1.5.1. Tipos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3*

Dentro de AGPI  $\omega$ -3, existen distintos tipos de ácidos grasos de cadena larga: el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA), el ácido estearidónico (SDA), el ácido docosapentaenoico (DPA), el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentanoico (EPA). En el caso del tratamiento del EHGNA solo nos interesan los dos últimos, DHA y EPA, moduladores de la expresión de los genes hepáticos. Ambos reducen los niveles de TG y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), convirtiéndolas en lipoproteínas de baja densidad (LDL) y en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) (10,28,52).

### *1.5.2. Regulación metabólica*

Dentro de los AGPI  $\omega$ -3 para la EHGNA interesan el EPA y el DHA, ambos modulan la expresión de los genes hepáticos al promover los genes implicados en la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos hepáticos y su exportación desde el hígado. Además, estos ácidos grasos inhiben los genes implicados en la síntesis y almacenamiento de ácidos grasos hepáticos (10,52).

Los AGPI  $\omega$ -3 actúan eliminando la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1 (SREBP-1), regulando tanto la tasa de síntesis de TG como su almacenamiento en el hígado. La insulina estimula esta proteína, por ello, que los AGPI  $\omega$ -3 sean capaces de inhibir la SREBP-1, es un factor clave para la enfermedad, ya que normalmente cursa con valores anómalos de insulina en el cuerpo y con su resistencia (10,52).

Según la revisión sistemática y meta-análisis de estudios de intervención controlados sobre la eficacia de los AGPI  $\omega$ -3 en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (10):

“Los AGPI  $\omega$ -3 actúan además para estimular tanto el receptor  $\alpha$  activado por el proliferador de peroxisomas hepáticos (PPAR- $\alpha$ ), aumentando así la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, como el receptor  $\gamma$  activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ), que aumenta la sensibilidad a la insulina. En conjunto, los efectos de los AGPI  $\omega$ -3 en SREBP-1, PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$  dan como resultado una reducción neta en la

## SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

acumulación de grasa hepática y un aumento neto en la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos hepáticos. Por lo tanto, mecánicamente, niveles hepáticos insuficientes de EPA y DHA podrían inclinar la balanza hacia la lipogénesis de ácidos grasos hepáticos, en lugar de hacia la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos hepáticos”.

### 1.5.3. Efectos secundarios

La suplementación con AGPI  $\omega$ -3 puede producir problemas gastrointestinales como: acidez, dolor de estómago, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea o eructos. También puede producir cambios en el sentido del gusto (50).

### 1.5.4. Efectos beneficiosos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en la enfermedad del hígado graso no alcohólico

Se ha visto que los pacientes que padecen esta enfermedad realizan una baja ingesta en AGPI  $\omega$ -3 y un consumo elevado en AGPI omega 6, lo que puede favorecer la producción de lípidos y la RI. Por lo tanto, la suplementación con AGPI  $\omega$ -3 ayudaría a compensar este desbalance y a disminuir sus efectos negativos (11,52–54). Estos ácidos grasos se utilizan para diferentes procesos de nuestro organismo, como mantener estables los niveles de colesterol, además, disminuyen la cantidad e TG en el hígado, lo que justificaría su utilización en la EHGNA para la pérdida de grasa en el hígado (50,55).

La utilización de suplementos con AGPI  $\omega$ -3 produjo mejoras en los factores de riesgo del SM, a nivel hepático en su contenido en grasa, en los niveles de las enzimas pancreáticas, en los niveles de lípidos en sangre y en el grado de esteatosis. El DHA tiene mayor eficacia para mejorar tanto la esteatosis como la fibrosis hepática (56). Pero en el caso de la EHNA, la suplementación con AGPI  $\omega$ -3 no supuso ninguna mejora (10,11).

## CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA

Este Trabajo Fin de Grado, consiste en una revisión bibliográfica de artículos científicos para determinar que opción es mejor como tratamiento para la EHGNA, si la DietMed o los AGPI  $\omega$ -3.

Para ello, se procedió a la búsqueda bibliográfica de estudios científicos relacionados con este tema, dando prioridad a estudios y ensayos clínicos en seres humanos, revisiones sistemáticas y meta-análisis relevantes de actualidad, en un rango de 5 años, en las bases de datos de: pubmed, scielo y science direct. A su vez, para el desarrollo del marco teórico en diferentes apartados del estado de la cuestión se consultó el servicio de información en línea provisto por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (MedlinePlus). La búsqueda bibliográfica comenzó en enero de 2022 y finalizó en abril de 2022.

**Criterios de inclusión:** Se incluyeron los artículos publicados en los últimos 5 años, a excepción de artículos relevantes de años anteriores, que traten acerca del tema de interés y que tengan una muestra significativa. También se incluirán revistas indexadas y con un factor de impacto mayor de 1,5.

**Criterios de exclusión:** Se excluyeron aquellos estudios con una antigüedad superior a 5 años, que no se adecuen al tema de interés y aquellos cuya muestra no sea significativa. Además, se excluirán aquellas revistas que no estén indexadas y que su factor de impacto sea inferior a 1,5.

Las palabras claves utilizadas para los diferentes apartados fueron:

**Hígado graso:** *“Hígado graso”*.

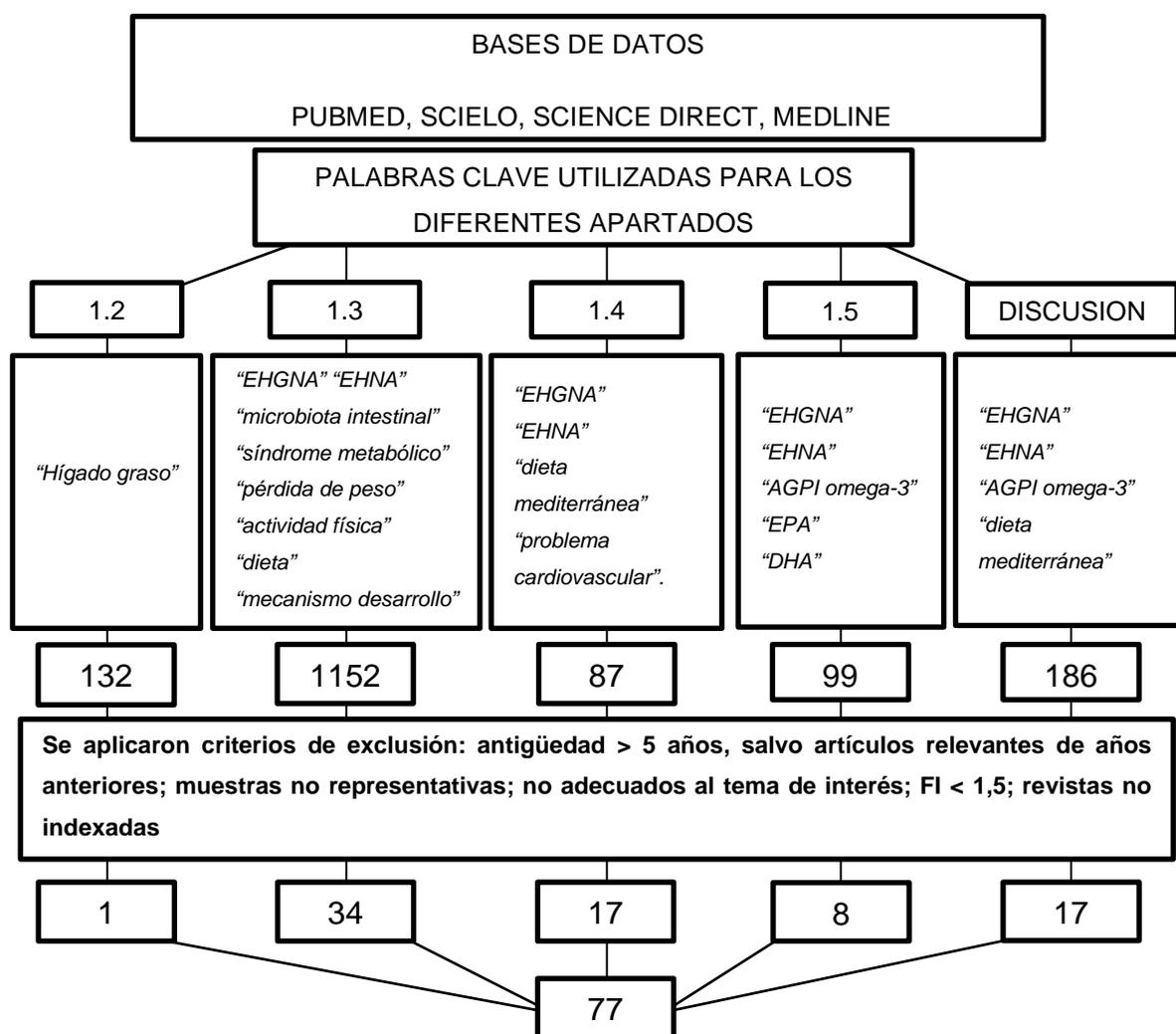
**Hígado graso no alcohólico:** *“EHGNA”, “microbiota intestinal”, “síndrome metabólico”, “EHNA”, “pérdida de peso”, “actividad física”, “dieta”, “mecanismo de desarrollo”*

**Dieta mediterránea:** *“EHGNA”, “EHNA”, “dieta mediterránea”, “problema cardiovascular”*.

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

**Ácido grasos poliinsaturados omega 3:** “EHGNA”, “EHNA”, “AGPI omega-3”, “EPA”, “DHA”.

**Internet:** Se consultó el servicio de información en línea provisto por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (MedlinePlus) para conocer aspectos relacionados con tipos de hígado graso, definición de la EHGNA, síntomas, diagnóstico, factores de riesgo y tratamiento. También se buscó información relacionada con la DietMed como alimentos incluidos/ excluidos y preocupaciones de salud, además, se realizó una búsqueda de información sobre los AGPI  $\omega$ -3 en relación a su utilización y efectos secundarios. Como palabras clave se utilizaron “hígado graso y EHGNA”, “dieta mediterránea”, “ácidos grasos omega 3”.



**Figura 3.1.** Resultados de la búsqueda realizada para los apartados "estado de la cuestión" y "discusión"

### CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En cuestión a la DietMed, 3 estudios abarcan la relación entre DietMed y EHGNA. En función del modelo experimental se dividieron en: 1 estudio retrospectivo de casos y controles en una muestra de adultos chinos Han y 2 estudios transversales en humanos. Otros 3 estudios abarcan la relación entre DietMed, actividad física y EHGNA. En función del modelo experimental se dividieron en: 1 estudio de cohortes en humanos, 1 estudio transversal en humanos y 1 estudio observacional en humanos. En la *tabla 3.1* se desarrollan más en detalle las características y los resultados encontrados en cada estudio en base a criterios clínicos de la enfermedad. En estos estudios se muestra que la realización de una DietMed, tanto por si sola como junto al hábito de actividad física mejora los parámetros de la enfermedad, en especial los relacionados con el SM. Es necesario hacer hincapié en las limitaciones de los distintos estudios, estas se muestran en la *tabla 3.2* (8,14,33,43,45,47).

**Tabla 3.1.** Resumen de las características y resultados de los estudios incluidos en la discusión que abordan la relación entre la DietMed por si sola o junto a la realización de actividad física y la EHGNA (8,14,33,43,45,47).

Autor, año (Ref.), tipo de estudio, tamaño de la muestra y características	Resultados
<b>DietMed y EHGNA</b>	
Chen et al., 2019 (45) Estudio retrospectivo de casos y controles  n = 1068 (534 con EHGNA y 534 sin) (31,8% mujeres)  Edad 18–70	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin asociación entre el consumo de nueces y el riesgo de EHGNA en la muestra general</li> <li>- Asociación inversa significativa entre ↑ consumo de nueces y EHGNA en el cuartil más alto de la muestra de hombres</li> </ul>
Georgoulis et al., 2015 (43) Estudio transversal retrospectivo  n = 73 con EHGNA (31,5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 46,5% muestra con SM, ↑ perímetro de cintura y ↓ HDL</li> <li>- Asociación positiva entre SM y consumo de carnes rojas y cereales refinados</li> <li>- Asociación negativa entre SM y puntuación de la DietMed</li> </ul>

**SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**

mujeres)  Edad 34–56	(MedDietScore) y consumo de cereales integrales
<p>Aller et al., 2018 (14)</p> <p>Estudio transversal de adherencia a la DietMed</p> <p>n = 203 con EHGNA comprobada por biopsia (43,3% mujeres)</p> <p>Edad 44-49</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ Niveles séricos de adiponectina y ↓ concentración de resistina y leptina en participantes con sobrepeso frente a participantes obesos</li> <li>- ↑ Frecuencia de EHNA en participantes obesos</li> <li>- Adherencia a la dieta mediterránea como factor protector independiente para fibrosis hepática y EHNA en participantes con sobrepeso</li> </ul>
<b>DietMed, actividad física y EHGNA</b>	
<p>Konerman et al., 2018 (33)</p> <p>Estudio de cohortes</p> <p>n = 403 que completaron el programa MetFit en la Universidad de Michigan entre 2008 y 2016 (37,5 % mujeres)</p> <p>Edad 45–63 años</p> <p>Duración = 12 y 24 semanas</p>	<p>El grupo principal fueron hombres con obesidad severa y EHGNA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 % ↓ peso ≥ 5 %</li> <li>- 62 % resolución de hipertrigliceridemia</li> <li>- 33 % resolución de HDL bajo</li> <li>- 27 % resolución de alteración de la glucosa en ayunas</li> <li>- 43 % normalización de ALT</li> </ul>
<p>Bullón-Vela et al., 2019 (47)</p> <p>Estudio transversal</p> <p>n = 328 con SM que participan en el estudio PREDIMED-Plus (45,1% mujeres)</p> <p>Edad 55-75 (hombres) y 60-75 (mujeres) años</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ valores del índice de esteatosis hepática no invasivo con ↑ terciles de actividad física</li> <li>- Adherencia a la dieta mediterránea inversamente asociada con los valores del índice de esteatosis hepática no invasivo</li> <li>- ↑ terciles de consumo de legumbres inversamente asociado con el tercil más alto del índice de esteatosis hepática no invasivo</li> </ul>
<p>Gelli et al., 2017 (8)</p> <p>Estudio observacional</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ 93 % a 48 % del porcentaje de participantes con esteatosis grado ≥ 2</li> <li>- Regresión de la esteatosis en 9 participantes</li> </ul>

**SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**

<p>n = 46 con EHGNA (37% mujeres)</p> <p>Edad 26–71 años</p> <p>Duración = 6 meses</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 de 46 participantes lograron una reducción del 7 % de su peso o mantuvieron un peso normal</li> <li>- ↓ Enzimas hepáticas (especialmente ALT)</li> <li>- Mejora de la circunferencia de la cintura, IMC, relación cintura-cadera, LDL/HDL, colesterol total/HDL, triglicéridos/HDL, glucosa sérica, HDL, índice de hígado graso, índice de resistencia a la insulina HOMA-IR, índice de Kotronen, puntuación de grasa hepática EHGNA, visceral índice adiposo y producto de acumulación de lípidos</li> </ul>
--	---

**Tabla 3.2.** Limitaciones de los estudios incluidos en la discusión que abordan la relación entre la DietMed por si sola o junto a la realización de actividad física y la EHGNA (8,14,33,43,45,47).

<b>Autor, año (Ref.)</b>	<b>Limitaciones</b>
<b>DietMed y EHGNA</b>	
Chen et al., 2019 (45)	Este estudio fue un diseño de casos y controles, por lo que no se pudo identificar con precisión la asociación causal entre el consumo de frutos secos y la EHGNA, debido al sesgo de recuerdo.
Georgoulis et al., 2015 (43)	No se encuentran limitaciones, aunque sería aconsejable realizar futuros estudios con mayor número de muestra para confirmar los resultados obtenidos.
Aller et al., 2018 (14)	Dentro de este estudio la limitación principal es la ausencia de un grupo control que no realice la DietMed, ya que el hecho de no haberlo incluido puede constituir un sesgo.
<b>DietMed, actividad física y EHGNA</b>	
Konerman et al., 2018 (33)	La población de pacientes del estudio es homogéneo y, por lo tanto, los resultados de este estudio no pueden generalizarse a la población más grande de pacientes con EHGNA. Además, el diseño del estudio no incluye un seguimiento estructurado y prospectivo posterior a la finalización del programa, por lo que no se pueden sacar conclusiones de la durabilidad de los beneficios

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A  
UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL  
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

	logrados a través de este programa.
Bullón-Vela et al., 2019 (47)	En este estudio existen varias limitaciones. En primer lugar, el estudio es transversal y no es de carácter prospectivo. En segundo lugar, el contenido de grasa en el hígado no se midió directamente y en tercer lugar, En tercer lugar, la muestra del estudio consta de ancianos caucásicos diagnosticados con SM, lo que limita la extrapolación de los resultados a la población general.
Gelli et al., 2017 (8)	La limitación en este estudio es que no se distingue entre HGNA y EHNA.

En el trabajo de Gelli et al (8), los autores demuestran que la DietMed y un estilo de vida más activo pueden considerarse un enfoque terapéutico seguro para reducir el riesgo y la gravedad de EHGNA y las enfermedades relacionadas.

En el estudio prospectivo de cohortes (42) en el que se compara la DietMed con una dieta saludable, se ha visto que con la DietMed se produce una mayor pérdida de grasa hepática, de peso y de probabilidad de desarrollar EHGNA que con el consumo de una dieta saludable. Esta dieta es rica en frutas y verduras que contienen altas cantidades de agua y fibra, contribuyendo a la saciedad y a la mejora del control de peso al realizar una menor ingesta de energía. Además, gracias a la fibra también se reduce la inflamación del hígado. Cabe destacar que la evidencia preliminar sugiere que el consumo de nueces puede promover la oxidación de grasas y reducir la masa de grasa ectópica en las vísceras, los estudios que lo respaldan son limitados, por tanto.

En el meta-análisis realizado por Akhlaghi et al. (41) sobre la DietMed para pacientes con la EHGNA encontramos 7 estudios observacionales y 6 ensayos clínicos. En los estudios observacionales hubo una asociación inversa entre DietMed y EHGNA. Sin embargo, solo en 4 de los ensayos clínicos se probó el efecto positivo de la DietMed sobre la EH, mostrando una bajada significativa en el IMC, el peso, los TG y el colesterol total, pero no se encontró ningún efecto sobre el colesterol LDL y el HDL, la presión arterial, la glucemia en ayunas y la insulina. En general, los datos disponibles de estos estudios indican una asociación inversa entre DietMed y EH con

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A  
UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL  
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

una bajada del IMC, y los TG plasmáticos, pero no se observó ninguna mejora significativa en la circunferencia de la cintura, el colesterol, la glucosa o la resistencia a la insulina. Aunque los resultados son prometedores, se necesitan más estudios tanto de observación como de intervención para llegar a conclusiones más firmes.

En relación a la suplementación con AGPI  $\omega$ -3, 4 estudios abarcan la relación entre la suplementación con AGPI  $\omega$ -3 y EHGNA. En función del modelo experimental se dividieron en: 2 estudios pilotos en adultos para realizar futuros ensayos controlados aleatorizados doble ciego y 2 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego en adultos con placebo. Otro estudio abarca la relación entre la suplementación con DHA y EHGNA, siendo un ensayo controlado aleatorizado doble ciego con placebo en menores de edad. En la *tabla 3.3* se desarrollan más en detalle las características y los resultados encontrados en cada estudio en base a criterios clínicos de la enfermedad. En 3 de estos estudios se muestra que la suplementación con AGPI  $\omega$ -3 mejora los parámetros de la enfermedad, en especial el contenido de grasa hepática, a excepción del ensayo de Sangouni et al., 2021 (51), en el que no se han visto efectos significativo en ningún parámetro. Es necesario hacer hincapié en las limitaciones de los distintos estudios, estas se muestran en la *tabla 3.4* (23,51,54,55,57).

**Tabla 3.3.** Resumen de las características y resultados de los estudios incluidos en la discusión que abordan la relación entre los AGPI  $\omega$ -3 y la EHGNA (23,51,54,55,57).

Autor, año (Ref.), tipo de estudio, tamaño de la muestra y características	Resultados
Scorletti et al., 2014 (57) Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo WELCOME  n = 103 adultos con EHGNA confirmada histológicamente o con pruebas de imagen de características clínicas	El tratamiento con DHA+EPA: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enriquecimiento de DHA en eritrocitos</li> <li>- ↓ del % medio de grasa hepática en pacientes con EHGNA.</li> </ul>

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A  
UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL  
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

<p>Edad &gt;18 años</p> <p>Duración= 15-18 meses</p>	
<p>Hodson et al., 2017 (55)</p> <p>Estudio piloto, subestudio pre especificado del ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo</p> <p style="text-align: center;">WELCOME</p> <p>n = 24 adultos con EHGNA (del estudio WELCOME)</p> <p style="text-align: center;">Edad &gt;18 años</p> <p style="text-align: center;">Duración = 15-18 meses</p>	<p>Las personas que lograron un cambio en el enriquecimiento de DHA de los eritrocitos de <math>\geq 2\%</math>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambios favorables en el metabolismo de los ácidos grasos hepáticos y la sensibilidad a la insulina</li> <li>- ↓ el contenido de grasa hepática.</li> </ul>
<p>Capanni et al., 2006 (23)</p> <p>Estudio piloto con AGPI <math>\omega</math>-3 y placebo, para un futuro ensayo controlado aleatorizado doble ciego</p> <p>n = 56 adultos con EHGNA</p> <p style="text-align: center;">Edad 32–77 años</p> <p style="text-align: center;">Duración = 12 semanas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Nivel sérico de TG y ALT</li> <li>- Mejora características ultrasonográficas (↑ índice de perfusión Doppler (DPI), relación entre el flujo sanguíneo de la arteria hepática y el flujo sanguíneo total del hígado)</li> <li>- Mejora del flujo sanguíneo hepático al ↓ la acumulación de grasa intrahepática</li> </ul>
<p>Sangouni et al., 2021 (51)</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado doble ciego con placebo</p> <p>n = 60 pacientes diabéticos con EHGNA</p> <p style="text-align: center;">Edad 18–65 años</p> <p style="text-align: center;">Duración = 12 semanas</p>	<p>La suplementación con omega-3 (2000 mg/d) en comparación con el placebo no tuvo un efecto significativo sobre el riesgo cardiometabólico: el índice aterogénico del plasma (AIP), el índice de riesgo de Castelli I, el índice de riesgo de Castelli II y el coeficiente aterogénico (AC).</p>
<p>Pacifico et al.,2015</p>	

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

<p>(54)</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado doble ciego con placebo</p> <p>n = 58 niños con EHGNA</p> <p>Edad &lt;18 años</p> <p>Duración = 6 meses</p>	<p>La suplementación con DHA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambio en la fracción de grasa hepática estimada por resonancia magnética y visceral.</li> <li>- Cambios en el tejido adiposo visceral, el tejido adiposo epicárdico, ALT, TG y la sensibilidad a la insulina.</li> <li>- Mejora las anomalías metabólicas en niños con EHGNA</li> </ul>
---	---

**Tabla 3.4.** Limitaciones de los estudios incluidos en la discusión que abordan la relación entre los AGPI  $\omega$ -3 y la EHGNA (23,51,54,55,57).

Autor, año (Ref.)	Limitaciones
Scorletti et al., 2014 (57)	Las limitaciones de estos estudios fueron la falta de cegamiento de los participantes y los investigadores, la falta de un placebo para el grupo de control, las medidas semicuantitativas para evaluar los cambios en el porcentaje de grasa hepática y los períodos cortos de intervención.
Hodson et al., 2017 (55)	Las limitaciones encontradas son: el tamaño de muestra pequeño, la dosis en el grupo placebo de suplementación con ácido oleico (2,4 g/día) es muy pequeña para tener efectos, la lipogénesis hepática de <i>novo</i> fue medida solo en ayunas y sería de interés medirla también en estado postprandial.
Capanni et al., 2006 (23)	La dosis de AGPI $\omega$ -3 es muy baja (1g/día), sería interesante utilizar dosis mayores para ver si mejorarían los resultados.
Sangouni et al., 2021 (51)	Una limitación es que no se utilizó el punto de corte para los niveles de ALT en los criterios de inclusión y otra es la dosis baja de AGPI $\omega$ -3.
Pacífico et al.,2015 (54)	Las limitaciones son varias. Primero, el pequeño tamaño de la muestra puede limitar la interpretación de los resultados. Segundo, los suplementos de DHA se administraron durante solo seis meses. Tercero, un posible factor de confusión fue el uso como

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

	placebo de aceite de germen, rico en ácidos grasos omega 6.
--	---

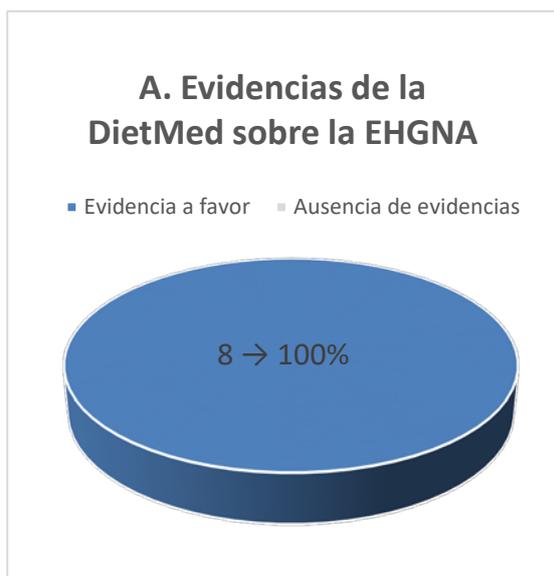
El ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (56) muestra evidencia de que la suplementación con AGPI  $\omega$ -3, concretamente el DHA, fue efectiva para reducir la esteatosis y la fibrosis hepática, por lo que la dosis y la duración de la suplementación utilizada fueron capaces de mejorar el daño hepático que se produce en los pacientes con EHGNA.

Musa-Veloso et al (10) demostraron según el meta-análisis realizado de varios estudios que la suplementación con AGPI  $\omega$ -3 dio como resultado mejoras estadísticamente significativas en 6 de 13 factores de riesgo metabólicos, en los niveles de 2 de 3 enzimas hepáticas, en el contenido de grasa hepática y en la puntuación de esteatosis. Aunque las medidas histológicas de la enfermedad (puntuación de fibrosis, puntuación de balonización hepatocelular, puntuación de esteatosis, puntuación de inflamación lobulillar y puntuación de actividad NAFLD) evaluadas en pacientes con EHNA no mostraron ninguna mejora por la suplementación con AGPI  $\omega$ -3, esto podría ser debido a una baja muestra de pacientes en el estudio y a una dosis muy baja (0,345 g/d) del suplemento suministrado.

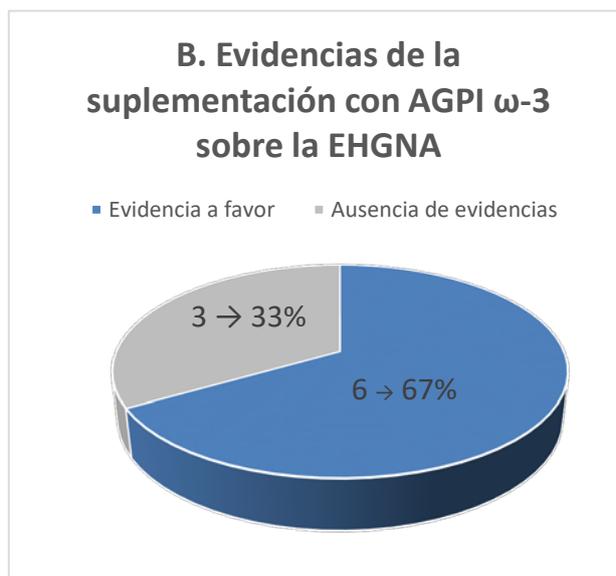
Sin embargo, en el ensayo controlado aleatorizado (53), se observó una reducción significativa en el contenido de grasa en el hígado entre el grupo placebo y el grupo de intervención, lo que ocultó cualquier efecto producido por el suplemento de AGPI  $\omega$ -3. En la misma línea Parker et al. (49) encontraron que, utilizando técnicas no invasivas para la evaluación de la concentración y composición de lípidos intrahepáticos, y una dosis de AGPI  $\omega$ -3 que había demostrado previamente reducciones en la grasa hepática, no se pudo observar un beneficio hepático ni una disminución de la grasa hepática. Tampoco se encontró ningún efecto de la suplementación con AGPI  $\omega$ -3 en los niveles de ALT, en el volumen de los compartimentos de tejido adiposo subcutáneo o visceral abdominal después de la suplementación. Se necesitan más estudios en los que el nivel de EH sea mayor en los participantes, para poder observar efectos más significativos en los resultados relacionados con el hígado.

## SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

En base a la evidencia actual, al comparar la realización de una DietMed con la suplementación de AGPI  $\omega$ -3 para la enfermedad estudiada, se puede ver que, en el caso de la DietMed existen mayor número de estudios, ensayos y revisiones de actualidad a favor de su utilización que evidencian las mejoras en las características clínicas de la EHGNA (*Ver figura 4.1*). Se puede ver una asociación inversa entre la DietMed y el SM; una reducción del peso, los TG, el colesterol, la grasa hepática, la grasa visceral, la inflamación del hígado, la relación cintura-cadera, el IMC y el índice de EH; la normalización de algunas enzimas, entre ellas la ALT; la resolución de la alteración de la glucosa en ayunas. Además, se ha comprobado que la DietMed es un factor protector frente a la fibrosis hepática y la EHNA. Sin embargo, en el caso de los AGPI  $\omega$ -3 se puede ver un número menor de estudios, ensayos y revisiones de actualidad que evidencien su utilización en el tratamiento de esta patología, asimismo, las mejoras encontradas en los diferentes parámetros clínicos son menores (*Ver figura 4.2*). Estas son las siguientes: la reducción en el contenido de grasa hepática, grasa visceral y en los TG; la normalización de algunas enzimas, entre ellas la ALT; la mejora del flujo sanguíneo al reducir la grasa hepática, de la sensibilidad a la insulina, de la mejora de factores de riesgo metabólicos y de las anomalías metabólicas en niños. Por tanto, referente a los beneficios obtenidos de la realización de la DietMed frente a AGPI  $\omega$ -3 se puede determinar que, en el caso de la DietMed se han demostrado múltiples mejoras en la clínica de la enfermedad debido a sus distintos componentes, entre ellos el consumo elevado de alimentos ricos en AGPI  $\omega$ -3, lo que justificaría los mejores resultados de esta dieta, ya que es uno de los pilares de este estilo de alimentación. Los AGPI  $\omega$ -3, por si solos como suplementos tienen beneficios, aunque en algunos estudios no se pueden distinguir del placebo. A nivel general, se encuentran mayores beneficios en el tratamiento con DietMed que con la suplementación con AGPI  $\omega$ -3 (8,10,14,23,33,41–43,45,47,49,51,53–57).



**Figura 4.1.** Comparación de los resultados de los diversos estudios sobre la eficacia de la DietMed en la EHGNA. Dentro de los estudios analizados se encuentran 1 meta-análisis, 1 estudio retrospectivo de casos y controles, 3 estudios transversales, 2 estudios de cohortes y 1 estudio observacional (8,14,33,41–43,45,47). (A)



**Figura 4.2.** Comparación de los resultados de los diversos estudios sobre la eficacia de la suplementación con AGPI  $\omega$ -3 en la EHGNA. Dentro de los estudios analizados se encuentran: 1 meta-análisis, 1 estudio prospectivo, 2 estudios pilotos para futuros ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y 5 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego (10,23,49,51,53–57). (B)

## CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES

El manejo de la EHGNA es un abordaje multifactorial tal y como se ha explicado a lo largo de este TFG, ya que incluye una pérdida de peso, la realización de actividad física y una dieta adecuada. En base a la literatura actual, podemos concluir que en lo referente al abordaje nutricional la mejor opción como tratamiento para esta enfermedad es la adopción de una DietMed. Esta dieta suele ir asociada a un estilo de vida mediterráneo, el cual incluye la realización de actividad física. Con ello, además de obtener múltiples beneficios sobre las características clínicas de la EHGNA, en especial a nivel del SM, se logra una pérdida de peso, la cual es importante en el tratamiento de esta patología al conseguir una mejora en el hígado, disminuyendo la EH y frenando el avance de la enfermedad al reducir la inflamación,

la fibrosis y la EHNA. Dentro de esta dieta, cabe destacar que uno de sus pilares fundamentales es el consumo de alimentos ricos en AGPI  $\omega$ -3, lo que proporciona mejores resultados sobre la clínica de la enfermedad que con solo la suplementación de estos ácidos grasos, esto es debido a la suma de los beneficios de los distintos componentes de la dieta. Por lo tanto, sería interesante realizar estudios en los que se evalué la realización de una dieta mediterránea junto a la suplementación con AGPI omega-3 para ver si la suplementación con estos ácidos grasos podría potenciar los efectos positivos de estos en sinergia a los ya demostrados de la dieta mediterránea.

## **CAPÍTULO 5. RECOMENDACIONES**

De cara a la realización de futuros estudios se proponen las siguientes recomendaciones:

- Mejorar el diseño de futuros estudios con la suplementación de AGPI  $\omega$ -3, ampliando el tiempo de estudio a un plazo mínimo de 3 meses y estableciendo una dosis mayor.
- Realizar futuras investigaciones acerca de los beneficios del consumo de nueces en la acumulación de grasa hepática.
- Investigar en mayor profundidad los resultados de estas intervenciones en poblaciones con EHNA.
- Elaboración de futuros estudios sobre el tratamiento para la EHGNA con una DietMed junto a la suplementación con AGPI  $\omega$ -3.

## CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Hígado graso [Internet]. National Library of Medicine; [citado 19 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/fattyLiverdisease.html>
2. Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 21 de mayo de 2018;24(19):2083-94.
3. Jegatheesan P, De Bandt JP. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. *Nutrients*. marzo de 2017;9(3):230.
4. ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO [Internet]. American College of Gastroenterology. [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://gi.org/patients/recursos-en-espanol/enfermedad-por-higado-graso/>
5. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de mayo de 2018;41(5):328-49.
6. Augustin S, Graupera I, Caballeria J. Hígado graso no alcohólico: una pandemia poco conocida. *Med Clínica*. 20 de diciembre de 2017;149(12):542-8.
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
8. Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, Di Renzo L, Galli A, De Lorenzo A. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 7 de mayo de 2017;23(17):3150-62.
9. Trovato FM, Castrogiovanni P, Malatino L, Musumeci G. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevention: role of Mediterranean diet and physical activity. *Hepatobiliary Surg Nutr*. abril de 2019;8(2):167-9.
10. Musa-Veloso K, Venditti C, Lee HY, Darch M, Floyd S, West S, et al. Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev*. 1 de agosto de 2018;76(8):581-602.
11. Lu W, Li S, Li J, Wang J, Zhang R, Zhou Y, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acid in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1459790.
12. Schwabe RF, Greten TF. Gut microbiome in HCC – Mechanisms, diagnosis and therapy. *J Hepatol*. 1 de febrero de 2020;72(2):230-8.

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

13. George ES, Forsyth A, Itsiopoulos C, Nicoll AJ, Ryan M, Sood S, et al. Practical Dietary Recommendations for the Prevention and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Adv Nutr.* enero de 2018;9(1):30-40.
14. Aller R, Burgueño Gomez B, Sigüenza R, Fernández-Rodríguez C, Fernández N, Antolín B, et al. Comparative study of overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig.* abril de 2019;111(4):256-63.
15. Análisis metabolómico sérico para la detección del daño hepático preneoplásico en personas con fragilidad aumentada por la edad [Internet]. CENIE. 2019 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://cenie.eu/es/blogs/old-hepamarker/analisis-metabolomico-serico-para-la-deteccion-del-dano-hepatico-preneoplasico>
16. Duarte SMB, Stefano JT, Oliveira CP. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). *Ann Hepatol.* 1 de mayo de 2019;18(3):416-21.
17. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):921-37.
18. Sliz E, Sebert S, Würtz P, Kangas AJ, Soininen P, Lehtimäki T, et al. NAFLD risk alleles in PNPLA3, TM6SF2, GCKR and LYPLAL1 show divergent metabolic effects. *Hum Mol Genet.* 15 de junio de 2018;27(12):2214-23.
19. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) - Pathogenesis, Classification, and Effect on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *Drug Metab Rev.* mayo de 2017;49(2):197-211.
20. Juanola O, Martínez-López S, Francés R, Gómez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 14 de mayo de 2021;18(10):5227.
21. Hu H, Lin A, Kong M, Yao X, Yin M, Xia H, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives. *J Gastroenterol.* 2020;55(2):142-58.
22. Mascaró CM, Bouzas C, Tur JA. Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Mediterranean Lifestyle: A Systematic Review. *Nutrients.* 23 de diciembre de 2021;14(1):49.
23. Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G, et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(8):1143-51.
24. Ochoa C. E, Calambás F. Hígado graso no alcohólico en consulta de gastroenterología. *Repert Med Cir.* 1 de octubre de 2017;26(4):225-30.

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

25. Fernandez-Cantos MV, Garcia-Morena D, Iannone V, El-Nezami H, Kolehmainen M, Kuipers OP. Role of microbiota and related metabolites in gastrointestinal tract barrier function in NAFLD. *Tissue Barriers*. julio de 2021;9(3):1879719.
26. Hernandez-Rodas MC, Morales P J, Valenzuela B R, Morales I G, Valenzuela B A. Beneficios de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 en la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Chil Nutr*. junio de 2016;43(2):196-205.
27. Abenavoli L, Boccuto L, Federico A, Dallio M, Loguercio C, Di Renzo L, et al. Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Mediterranean Way. *Int J Environ Res Public Health*. septiembre de 2019;16(17):3011.
28. Lee CH, Fu Y, Yang SJ, Chi CC. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 11 de septiembre de 2020;12(9):E2769.
29. Saeed N, Nadeau B, Shannon C, Tincopa M. Evaluation of Dietary Approaches for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 16 de diciembre de 2019;11(12):3064.
30. de Castro GS, Calder PC. Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin Nutr Edinb Scotl*. febrero de 2018;37(1):37-55.
31. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of Nafld with Diet, Physical Activity and Exercise. *J Hepatol*. octubre de 2017;67(4):829-46.
32. 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*. 2010;51(1):121-9.
33. Konerman MA, Walden P, Joseph M, Jackson EA, Lok AS, Rubenfire M. Impact of a structured lifestyle programme on patients with metabolic syndrome complicated by non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. febrero de 2019;49(3):296-307.
34. Fassio E, Dirchwolf M, Barreyro FJ, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Argentine Association for the Study of Liver Diseases, year 2019]. *Medicina (Mex)*. 2020;80(4):371-87.
35. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatol Baltim Md*. junio de 2016;63(6):2032-43.
36. Plaza-Díaz J, Solís-Urra P, Rodríguez-Rodríguez F, Olivares-Arancibia J, Navarro-Oliveros M, Abadía-Molina F, et al. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage. *Int J Mol Sci*. 7 de noviembre de 2020;21(21):8351.

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

37. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res.* marzo de 2019;124(5):779-98.
38. Dieta mediterránea: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 19 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000110.htm>
39. Plaz Torres MC, Aghemo A, Lleo A, Bodini G, Furnari M, Marabotto E, et al. Mediterranean Diet and NAFLD: What We Know and Questions That Still Need to Be Answered. *Nutrients.* 5 de diciembre de 2019;11(12):2971.
40. Zhao S, Jang C, Liu J, Uehara K, Gilbert M, Izzo L, et al. Dietary fructose feeds hepatic lipogenesis via microbiota-derived acetate. *Nature.* marzo de 2020;579(7800):586-91.
41. Akhlaghi M, Ghasemi-Nasab M, Riasatian M. Mediterranean diet for patients with non-alcoholic fatty liver disease, a systematic review and meta-analysis of observational and clinical investigations. *J Diabetes Metab Disord.* 17 de febrero de 2020;19(1):575-84.
42. Ma J, Hennein R, Liu C, Long MT, Hoffmann U, Jacques PF, et al. Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat—Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* julio de 2018;155(1):107-17.
43. Georgoulis M, Kontogianni MD, Margariti A, Tiniakos D, Fragopoulou E, Zafiropoulou R, et al. Associations between dietary intake and the presence of the metabolic syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* agosto de 2015;28(4):409-15.
44. Sewter R, Heaney S, Patterson A. Coffee Consumption and the Progression of NAFLD: A Systematic Review. *Nutrients.* 12 de julio de 2021;13(7):2381.
45. Chen B, Han Y, Pan X, Yan J, Liu W, Li Y, et al. Association between nut intake and non-alcoholic fatty liver disease risk: a retrospective case-control study in a sample of Chinese Han adults. *BMJ Open.* 4 de septiembre de 2019;9(9):e028961.
46. Chen HT, Huang HL, Li YQ, Xu HM, Zhou YJ. Therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease: A microbiota-centered view. *World J Gastroenterol.* 28 de abril de 2020;26(16):1901-11.
47. Bullón-Vela V, Abete I, Tur JA, Pintó X, Corbella E, Martínez-González MA, et al. Influence of lifestyle factors and staple foods from the Mediterranean diet on non-alcoholic fatty liver disease among older individuals with metabolic syndrome features. *Nutrition.* 1 de marzo de 2020;71:110620.
48. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine.* 1 de abril de 2017;56(1):27-32.

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

49. Parker HM, Cohn JS, O'Connor HT, Garg ML, Caterson ID, George J, et al. Effect of Fish Oil Supplementation on Hepatic and Visceral Fat in Overweight Men: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 23 de febrero de 2019;11(2):475.
50. Ácidos grasos Omega 3: MedlinePlus medicinas [Internet]. [citado 19 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a607065-es.html>
51. Sangouni AA, Orang Z, Mozaffari-Khosravi H. Effect of omega-3 supplementation on cardiometabolic indices in diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *BMC Nutr*. 15 de diciembre de 2021;7(1):86.
52. Shi X yan, Fan S min, Shi G mei, Yao J, Gao Y, Xia Y guo, et al. Efficacy and safety of omega-3 fatty acids on liver-related outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 12 de junio de 2020;99(24):e20624.
53. Tobin D, Brevik-Andersen M, Qin Y, Innes JK, Calder PC. Evaluation of a High Concentrate Omega-3 for Correcting the Omega-3 Fatty Acid Nutritional Deficiency in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (CONDIN). *Nutrients*. 20 de agosto de 2018;10(8):1126.
54. Pacifico L, Bonci E, Martino MD, Versacci P, Andreoli G, Silvestri LM, et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1 de agosto de 2015;25(8):734-41.
55. Hodson L, Bhatia L, Scorletti E, Smith DE, Jackson NC, Shojaee-Moradie F, et al. Docosahexaenoic acid enrichment in NAFLD is associated with improvements in hepatic metabolism and hepatic insulin sensitivity: a pilot study. *Eur J Clin Nutr*. agosto de 2017;71(8):973-9.
56. Cansanção K, Citelli M, Carvalho Leite N, López de las Hazas MC, Dávalos A, Tavares do Carmo M das G, et al. Impact of Long-Term Supplementation with Fish Oil in Individuals with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Double Blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2 de noviembre de 2020;12(11):3372.
57. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: Results from the WELCOME\* study. *Hepatology*. 2014;60(4):1211-21.

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA  
DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO  
NO ALCOHÓLICO

# ANEXOS



## SUPPLEMENTATION WITH OMEGA 3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AGAINST A MEDITERRANEAN DIET AS TREATMENT FOR NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

### SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 FRENTE A UNA DIETA MEDITERRÁNEA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Andrea Celis Eguren

Universidad Europea del Atlántico

#### INTRODUCCIÓN

##### ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

20-30% -> población mundial  
2 veces > en hombres que en mujeres  
EHGNA -> 20-25% padecen EHNA

**Estrategia actual**  
Dieta equilibrada, pérdida de peso y ejercicio físico

**OBJETIVO**  
Evaluar que manejo nutricional es más efectivo como tratamiento del hígado graso no alcohólico, si la suplementación con omega 3 o una dieta mediterránea

**Posibles nuevas estrategias**  
Dieta mediterránea vs la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3

#### MÉTODO

##### REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

###### BASE DE DATOS

MEDLINE  
SCIENCE DIRECT  
SCIELO  
PUBMED

**PALABRAS CLAVE**

EHGNA  
EHNA  
Dieta mediterránea  
AGPI omega-3  
EPA  
DHA

###### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Antigüedad > 5 años, salvo artículos relevantes de años anteriores  
Muestras no representativas  
No adecuados al tema de interés  
FI < 1,5  
Revistas no indexadas

57

**SELECCIÓN**

#### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

¿Qué estrategia es más efectiva como tratamiento para el hígado graso no alcohólico, la realización de una dieta mediterránea o la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega 3?

Evidencias de la dieta mediterránea

**A FAVOR**  
**AUSENCIA**

Evidencias de la suplementación con AGPI omega-3



La mejor opción como tratamiento de la EHGNA es la **DIETA MEDITERRÁNEA**. Esta se encuentra asociada a un estilo de vida mediterráneo que incluye: dieta, pérdida de peso y ejercicio físico. Además, dentro de ella está incluido el consumo de AGPI ω-3.

Esta dieta mejora las características clínicas de la enfermedad, especialmente las relacionadas con el síndrome metabólico. También reduce la **grasa hepática y se frena la inflamación, fibrosis y esteatohepatitis no alcohólica**.

Sería interesante realizar estudios en los que se evalué la realización de una dieta mediterránea junto a la suplementación con AGPI omega-3 para ver si la suplementación con estos ácidos grasos podría potenciar los efectos positivos de estos en sinergia a los ya demostrados de la dieta mediterránea.

#### REFERENCIAS

1. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. Gastroenterol Hepatol. 1 de mayo de 2018;41(5):328-49. // 2. Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, Di Renzo L, Galli A, De Lorenzo A. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 7 de mayo de 2017;23(17):3150-62. // 3. Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, Di Renzo L, Galli A, De Lorenzo A. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 7 de mayo de 2017;23(17):3150-62. // 4. Parker HM, Cohn JS, O'Connor HT, Garg ML, Caterson ID, George J, et al. Effect of Fish Oil Supplementation on Hepatic and Visceral Fat in Overweight Men: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 23 de febrero de 2019;11(2):475.