Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS FRENTE A LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA: TRATAMIENTO DIETÉTICO

Autor: Yvonne Garbrah Sencherey

Tutor: Elvira López-Oliva Muñoz

Convocatoria: Junio

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

1. RESUMEN

El HGNA es una patología multifactorial, pues el SM causado por RI, obesidad, DM2 e hiperlipemia, favorece la progresión a EHNA, fibrosis y HCC. La incidencia creciente de la enfermedad se debe a los malos hábitos de vida que se han adquirido en las últimas décadas. Por tanto, el tratamiento no farmacológico se centrará en un aumento de la actividad física junto con la ingesta de una dieta saludable que favorezca la pérdida de peso. Se optará por dietas bajas en carbohidratos, en lípidos y con una notable presencia de proteínas y fibra. Consiguiendo reducir así la RI, la lipogénesis de novo, la inflamación hepática y se mejora el perfil y metabolismo lipídico al incidir sobre la PPARα, SREBP-1, ChREBP y LRX. La deficiencia de micronutrientes como el zinc, ácido fólico, y vitamina D pueden favorecer el HGNA; por lo que será importante la ingesta de una dieta saludable y completa. La dieta mediterránea será ideal por sus buenos resultados frente al desarrollo de esta y otras patologías. En esta se pueden incluir algunos alimentos como el café, los frutos secos, el aguacate y el aceite de oliva, cuyos efectos antioxidantes, antifibróticos y antiinflamatorios, les confiere de propiedades hepatoprotectoras. Se precisan de más estudios que confirmen de su acción en el HGNA para indicarlos como tratamiento principal.

ABSTRACT

NAFLD is a multifactorial pathology; since the metabolic syndrome (MS), caused by insulin resistance (IR), obesity, Diabetes Mellitus 2 (DM2) and hyperlipidemia, favours its progression to NASH, fibrosis and HCC. The increasing prevalence of this disease is due to unhealthy lifestyles acquired over the last decades. The non pharmacological treatment will therefore focus on increasing physical activity together with a healthy diet that will lead to weight loss. Low carbohydrate and lipid diets with high proteins and fiber content will be chosen. Thereby lowering IR, de novo lipogenesis, hepatic inflammation as well as improving the lipid profile and metabolism as a result of its influence over PPARα, SREBP-1, ChREBP and LRX. Micronutrient deficiency of zinc, folic acid and vitamin D could favour NAFLD; hence the importance of the ingestion of a complete and healthy diet. The Mediterranean Diet is ideal as it provides good results against NAFLD and other pathologies. Foods such as coffee, nuts, avocado and olive oil can be included, seeing that their antioxidant, anti-fibrotic and anti-inflammatory effects provide them with protective hepatic properties. More studies are needed to prove their beneficial effects on NALFD so they can be used as the main treatment.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El hígado graso no alcohólico (HGNA), es una enfermedad metabólica adquirida[1] y comprende diferentes grados de afectación hepática dentro de un espectro. Su forma más benigna se caracteriza por la acumulación de TG en los hepatocitos, una esteatosis simple, que puede evolucionar a una forma más severa. El conjunto de esteatosis, daño hepatocelular e inflamación del tejido hepático se conoce con el nombre de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).[1,2,3,4] La esteatosis macrovesicular tiene una clínica favorable, pero su derivación a una EHNA puede ocasionar daños irreversibles. Estos producirán diferentes grados de fibrosis, siendo la cirrosis el más alto (grado 4).[2] Padecer la enfermedad aumenta el riesgo de sufrir una cirrosis, diabetes tipo 2 y complicaciones cardiovasculares.[1] Diversas publicaciones indican que aproximadamente un tercio de los individuos que sufren HGNA, ha desarrollado EHNA. De estos, un 30% desarrollarán una cirrosis avanzada, que deriva en hepatocarcinoma y este puede acabar en mortalidad.[5]

El HNGA está estrechamente relacionado con el síndrome metabólico (SM), ya que la Diabetes Mellitus 2 (DM2), la dislipemia, la hipertensión y la obesidad son característicos de esta, y actuarán como factores de riesgo.[1,4,5.] Una hiperglucemia y un alto valor de IMC serán de los primeros indicadores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.[5] Como consecuencia, se producirá la inflamación crónica y la resistencia a la insulina (RI) típicas del síndrome metabólico.[5] La patología en su primera fase se caracteriza por el acúmulo de TG en una proporción mayor del 5-10% del peso del hígado, es decir, cuando el 5-10% de los hepatocitos tiene una esteatosis macroscópica en ausencia de un abundante consumo crónico de alcohol.[2,5.] Habrá que revisar la historia médica y familiar junto con los resultados del laboratorio para asegurar que la esteatosis no está relacionada con ningún proceso vírico-autoinmune o con una sobrecarga de metales.[2]

Mecanismos de la enfermedad

La patogenia del HGNA es multifactorial, siendo su mecanismo desconocido en su totalidad. Aun así, a continuación se explican algunos de los mecanismos establecidos; cuyas conclusiones parten de modelos de animales. Los modelos genéticos y los que inducen la EHNA mediante la dieta, son los más utilizados.[3]

Lipogénesis de novo

Tras una ingesta excesiva de carbohidratos, su conversión en AG se conoce como lipogénesis de novo. Los AG pueden esterificarse formando TG en el hígado. El aumento de la glucemia e hiperinsulinemia favorecen este proceso elevando la expresión de enzimas glucolíticas y lipogénicas,

mediante la expresión de los factores de transcripción (FT), SREBP-1C, ChREBP y LXR. El receptor nuclear LXR, en respuesta a los oxiesteroles y otros ligandos, regula los genes responsables de la expresión citoplasmática de SREBP-1 y ChREBP. A su vez, el SREBP es inducido por altos niveles insulina, mientras que el ChREBP se activa por los metabolitos de la glucosa que penetran en el hepatocito. Activados los tres, aumentan la expresión de genes codificantes para enzimas propias de la glicólisis (GK, L-PK), en la síntesis de los AG (ACL, ACC, FAS, ELOVL6, SCD1) y de los TG (GPAT. Lipina 1), elevando el depósito de grasa que junto a los AGL circulantes captados por el hígado, conducen a la esteatosis.[3]

Aporte de AGL al hígado

La RI periférica aumenta la cantidad de AGL liberados al hígado. La capacidad de transporte del hepatocito en la membrana y la concentración de AGL, determinan la tasa de captación de los AGL. La expresión de proteínas de transporte de AG, la traslocasa de AG y las proteínas ligadoras favorecen la lipotoxicidad y la EH; mientras que la supresión del gen *FATP5*, disminuye la obesidad, la esteatosis y la RI.[3]

Oxidación de los AG

En las mitocondrias y los peroxisomas se produce la β-oxidación de los AG, vía de metabolización dominante. En el HGNA puede saturase esta capacidad oxidativa, acumulando los lípidos en los hepatocitos. La menor expresión oxidativa en los peroxisomas también es responsable de una esteatosis macrovesicular severa. El receptor nuclear PPARα es el regulador principal de la oxidación de los AG, su activación induce la expresión de genes involucrados en la β y la ω oxidación. Por esto, su inactivación puede originar HGNA.[3]

Secreción de VLDL

Los TG se secretan del hígado en forma de partículas VLDL a altas concentraciones, disminuyendo las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y transportándose hacia otros tejidos y mediante la enzima lipoproteínlipasa, se convierten en lipoproteínas de baja (LDL – muy aterogénicas) e intermedia (IDL) densidad.[2,3] Hay una sobreproducción de VLDL en HGNA y EHNA por las diferentes modificaciones en el ensamblaje y secreción de TG. La incapacidad de la insulina para reducir la producción de VLDL se suma al aumento de lípidos disponibles. El ascenso de TG evita la degradación de la apolipoproteína-B100 y eleva la expresión de la proteína de transferencia microsómica (MTP). La trigliceridemia también se favorece por el FT FoxO. La exposición crónica a la insulina induce más VLDL, que al no compensarse mantiene la esteatosis.[3]

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Factores de riesgo

Obesidad

Se incrementa el tamaño de los adipocitos cuya hipertrofia promueve su ruptura. Habrá una repuesta inflamatoria basada en el reclutamiento y activación de las células inmunológicas y en la producción de moléculas proinflamatorias por el tejido adiposo. Liberadas al torrente circulatorio llegan al hígado. La patogenia del HGNA, mediada por los macrófagos que producen inflamación, tiene lugar en el tejido adiposo y por otro lado en el hígado. La respuesta inflamatoria produce RI. Los macrófagos se dividen en dos subtipos dependiendo de las condiciones de su formación: [4]

a) *Macrófagos M1*, se inducen por el INF-γ, TNF-α y LPS (sobre el receptor TLR4). Producen citoquinas proinflamatorias como la IL-1β, IL-6, IL-8. IL-12 y TNF-α; responsables del gran daño tisular.
b) *Macrófagos M2*, se inducen como respuesta a la IL-3, IL4, IL10, involucradas en la reparación del tejido dañado y en la eficiente fagocitación de restos celulares. Secretarán citoquinas que favorecen la acción de las células T helper tipo 2. No obstante, si la lesión persiste en el tiempo, secretarán una gran cantidad de factores profibróticos (TGF-β, la galectina-3) cuya consecuencia será la fibrosis.[4]

Resistencia a la insulina (RI)

Factor primordial en el desarrollo del HGNA, pues la reducción del efecto supresor de insulina en la lipólisis hepática, es el primer paso para aumentar el flujo de AGL al hígado. La resistencia del órgano a la hormona eleva la glucogenolísis y la gluconeogénesis; mientras que también aumenta la transcripción de genes lipogénicos por la hiperinsulinemia. [3]

Una respuesta inflamatoria dañina podría ser una de las causas de la resistencia, pues la inflamación provoca que la insulina no inhiba la liberación de los AGL que se acumularán en hígado.[4] Sin embargo, no se ha determinado si la RI es la causa o la consecuencia de la esteatosis.

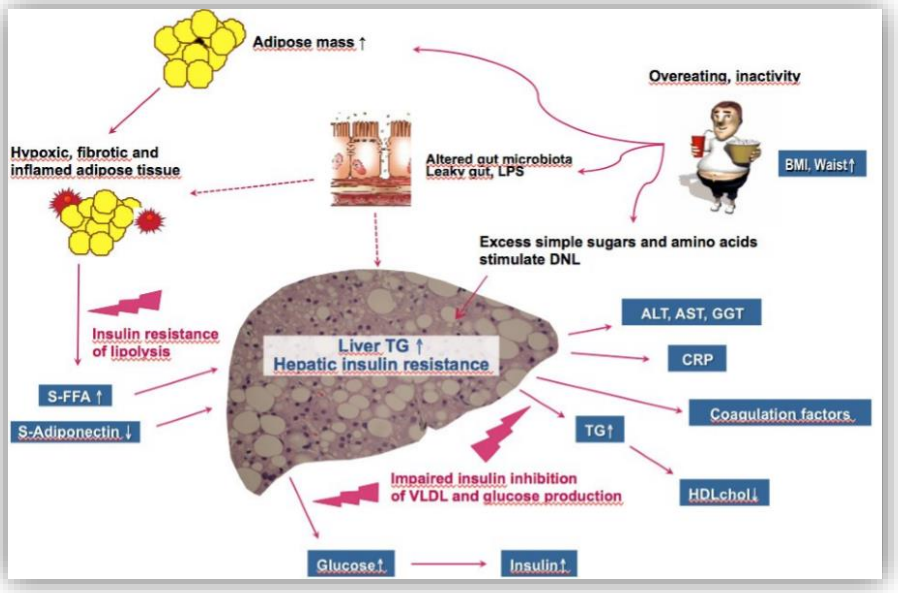

Figura 1: Fisiopatología metabólica de HNGA.[2]

Estudios relacionan el decrecimiento de los TG hepáticos con una mejora de la sensibilidad a la insulina. Los DAG, interfieren con la señalización de la insulina produciendo RI.[3]

Situación mundial (epidemiología)

Supone un importante problema de salud, pues el HGNA/EHNA es una de las principales causas de transplante hepático en EEUU, pues es la principal causa de patología hepática en el mundo.[1.] Investigaciones epidemiológicas sugieren que los varones son los más susceptibles de desarrollarla. En 2015, la incidencia global de la patología fue de aproximadamente un 25%, más de mil millones de individuos.[5] En el mundo occidental, la prevalencia de HGNA es del 20-40%. Europa, oscila entre el 20-30%, y se incrementa hasta un 58% en obesos.[6] En las últimas décadas, el "boom" de la información y la mejora de la economía global, conduce a la modernización, en la que producción de comida hipercalórica occidental se ha extendido por todo el mundo, siendo el principal motivo de la creciente incidencia del HGNA en países en vías de desarrollo, cuya prevalencia ronda los 15-30%.[5] Sin embargo, estudios demuestran que regiones de la India rural y del África subsahariana que mantienen las dietas y estilos de vida tradicionales, tienen una incidencia mucho menor. Demostrando que el excesivo aporte de calorías y la vida sedentaria contribuyen de una manera importante al desarrollo del hígado graso.[5]

Los intentos de curar el HGNA se han centrado en los mecanismos moleculares y patológicos, para obtener una diana terapéutica eficaz. Sin embargo, no sólo se relaciona con la RI o la obesidad, también involucra la inflamación, daño renal crónico e incluso enfermedades cardiovasculares (ECV).[5] Por lo que no hay un consenso claro respecto a un tratamiento farmacológico y por tanto la intervención nutricional y la actividad física serán vitales en la prevención y el tratamiento, al incidir directamente sobre algunos factores de riesgo reduciendo el progreso de la enfermedad.[5]

3. OBJETIVOS

Se revisan diferentes artículos y trabajos científicos en los que se estudia la influencia de la dieta en el desarrollo del HGNA y los posibles tratamientos dietéticos que podrían establecerse como medida complementaria al tratamiento farmacológico.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda documental informatizada para la identificación y manejo de fuentes bibliográficas y recursos de información utilizando las bases de datos:

MEDLINE (https://medlineplus.gov/spanish/)

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

PUBMED (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Las referencias bibliográficas fueron ordenadas y clasificadas por orden de aparición en Microsoft Office™ Word 2013.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Influencia del estilo de vida en el desarrollo de HGNA

El estilo de vida del individuo, tiene un importante impacto en el desarrollo de la patología. La alta ingesta de comida, con un elevado contenido en hidratos de carbono complejos y ácidos grasos saturados (típica de la comida occidental) junto con un estilo de vida sedentario, aumentan la prevalencia del SM y la obesidad, favoreciendo el HGNA.[7] Una de las principales medidas en el tratamiento del HGNA es la pérdida de peso, previniendo su aumento mediante la ingesta de una dieta saludable y el abandono de la vida sedentaria.[8] Es necesaria la pérdida de al menos un 7% del peso para un cambio histológico considerable,[7] la cual mejora notablemente la esteatosis, la inflamación lobular, la inflamación de los hepatocitos y la EHNA.[8] Aun así, la rápida pérdida de peso puede agravar la enfermedad, por tanto hay que controlar que no pase.[7]

Diferentes estudios demuestran que la actividad física (AF), independientemente de si hay pérdida de peso, es beneficiosa como complemento de la terapia en el HGNA. Ibanez *et al*, demuestra que el ejercicio físico que englobe entrenamientos de resistencia, sin llevar a cabo una dieta para perder peso, mejora la sensibilidad a la insulina junto con la glucemia en ayunas, además de reducir la grasa abdominal. Sin embargo, todavía se desconoce la capacidad que tiene la AF para mejorar las características histológicas del hígado en la patología.[8] Aun así, la AF es más eficaz cuando se combina con una modificación dietética, ya que ambas inciden en la pérdida de peso.[1]

Recomendaciones dietéticas en hígado graso: intervención nutricional

Una dieta saludable y ordenada puede revertir la enfermedad;[9] una dieta baja en carbohidratos es más efectiva reduciendo los TG del hígado a corto plazo. [8] Sin embargo a largo plazo, tanto dietas bajas en carbohidratos como dietas bajas en grasa presentan los mismos efectos beneficiosos reduciendo el contenido de lípidos intrahepáticos y las transaminasas. Normalmente los pacientes con un peso normal, tienen problemas con los componentes de su dieta, siendo muy ricas en grasas saturadas y colesterol y bajas en grasas polisaturadas.[8] Es importante establecer un horario ordenado con intervalos de 4 horas entre comidas. La pauta de alimentación se establece según las características del individuo. En general, la dieta debe ser hipocalórica (si hay sobrepeso u obesidad), baja en grasas saturadas (<10% calorías totales) y baja en azúcares simples (mejor tomar azúcares complejos con

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

bajo índice glucémico que evitan una subida brusca de la insulina).[10] Por tanto se recomienda: respetar el desayuno y hacer mínimo 3 comidas diarias, consumir lácteos y derivados descremados, incorporar cereales integrales y legumbres, consumir carnes magras y pescado (al menos 2 veces por semana), tomar mínimo 6 porciones de verdura y fruta al día, disminuir el consumo diario de dulces y grasas, evitar métodos de cocción como la fritura con grasas, tomar 6-8 vasos de agua al día y por último, evitar el consumo de alcohol. [9,10]

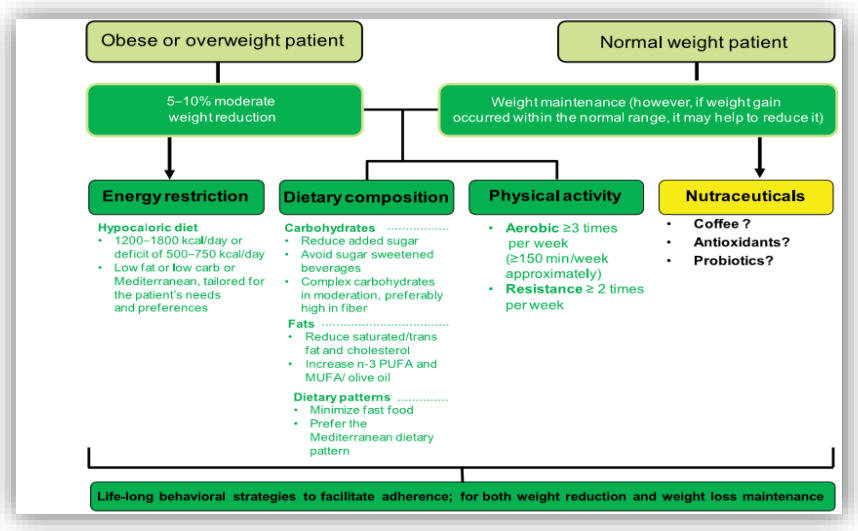

Figura 2: Algoritmo de cambios en estilo de vida en HGNA.[8]

Macronutrientes en HGNA/EHNA

Carbohidratos

Se diferencia entre el *azúcar natural*, constituyente de frutas, verduras, leche y derivados; y el *azúcar añadido*, referido a la sacarosa y otros azúcares refinados añadidos a refrescos, bebidas y algunos alimentos. Dietas altas en fructosa o sacarosa favorecen el desarrollo del hígado graso,[8] ya que los carbohidratos, especialmente los azúcares, contribuyen al aumento de la insulina circulante junto con los TG, pudiendo favorecer la lipogénesis de novo hepática y reducir la sensibilidad a insulina, gracias al potencial lipogénico de la fructosa durante el metabolismo hepático. [1]

La fructosa evita un paso limitante de la glucólisis llevado a cabo por la fosfofructokinasa hepática, proporcionando una mayor cantidad de sustratos para la lipogénesis de novo y un mayor incremento de los TG hepáticos y de las VLDL que la glucosa.[2] Además, se sugieren una asociación entre el consumo excesivo de fructosa con el desarrollo de obesidad, diabetes e HGNA, [1] factores importantes para la ocurrencia y/o progresión de EH.[7] Modelos animales demuestran que dietas muy ricas en fructosa producen cambios equivalentes a los de dietas muy ricas en grasa o de consumo crónico de alcohol. Conducen a un aumento de la permeabilidad intestinal por alteración de la

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

microflora, de la endotoxemia, al aumento de la producción hepática del TNF-α y de la EH.[8] Sin embargo, el consumo de oligofructosa, componente de la inulina que no se absorbe en el intestino delgado, potencia la pérdida de peso y reduce la inflamación de los hepatocitos.[7] Estudios demuestran que dietas ricas en fibra, presente en verduras, tienen un efecto protector frente al HGNA, al reducir los niveles de LDL en sangre, la acumulación de grasa en el organismo y la RI.[11] Los requerimientos nutricionales de fibra para la población rondan los 38g/d para hombres y 25g/d en mujeres entre 19-50 años.[6]

Los refrescos principal fuente de azúcar a nivel mundial contienen en muchos casos el "colorante color caramelo" cuyos productos muy glicosilados en sus terminaciones (AGEs) aumentan la RI y la inflamación.[8] Las bebidas azucaradas aumentan los niveles séricos de ácido úrico a dosis-dependiente, asociados con cirrosis/fibrosis y altos niveles de enzimas hepáticas. Esta subida aumenta el riesgo de padecer HGNA, al causar estrés oxidativo, RI y SM.[8] Por tanto, dietas bajas en carbohidratos se emplean en el tratamiento de obesidad e HGNA; al promover la pérdida de peso, la reducción de TG intrahepático y mejora los parámetros metabólicos.[1]

Grasa

La ingesta de AGS empeora la situación del SM incrementando el riesgo de HGNA. Aun así, una reducción extrema de la ingesta de los AGS (< 6%) afectará a los niveles plasmáticos pudiendo tener efectos perjudiciales. [1] Yki *et al*, confrontó una dieta alta en AGS y baja en AGPS frente a una dieta baja en AGS y alta en AGPS en la que la grasa hepática descendió con la ingesta baja de AGS y alta de AGPS; no obstante se incrementó la insulina en ayunas con la dieta alta en AGS y baja en AGPS.[2]

Estudios en modelos animales demuestran que los AGPS y sus derivados oxidados (isoflavonas y flavonoides) procedentes de la dieta activan PPARγ; provocando un descenso de leptina y del TNFα, un aumento de la adiponectina y de la lipogénesis, una reducción de los AG circulantes y un incremento de IRS2 (proteína asociada al receptor de la insulina), mejorando por tanto la RI y el SM. La genisteína es una isoflavona con efecto antiadipogénico al activar PPARγ mediante la regulación negativa de los genes SREBP-1 o HSL.**[12]** El ácido linoleico conjugado (CLA) es un tipo de omega 3, cuya acción regula el metabolismo energético. La FDA aprobó su uso como un suplemento dietario, permitiendo su comercializado como un suplemento para la reducción de peso. Es un candidato para el tratamiento de HGNA y RI**[12]** pues es de eficaz frente a la hipertrigliceridemia,[8] no obstante, sus efectos varían, dependiendo del isómero de CLA, la condición fisiológica del animal y el tipo de tejido analizado. Se precisan de más estudios para demostrar los mecanismos de activación del PPARγ.[12]

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Según Ryan *et* al y Bozzetto *et* al, dietas enriquecidas con AGMS elevan la grasa total, no obstante disminuyen el contenido de grasa hepática; aunque el descenso podría deberse al bajo contenido en carbohidratos.[2] Junto con la dieta mediterránea, los AGMS actúan sobre el perfil lipídico al disminuir los TG en plasma, las VLDL y aumentar moderadamente las HDL sin afectar a la LDL.[8] La excesiva toma de colesterol produce HGNA. Una dieta con un 1% de colesterol induce a una EHNA con mayor fuerza que una alta en grasas. Aunque los resultados son conflictivos, se establece una asociación entre el consumo dietético de colesterol y la aparición de cirrosis. La regulación de los niveles de colesterol es importante, el exceso intracelular de colesterol activa al receptor hepático X cuya función es regular la homeostasis del colesterol pero que también induce la EH, al activar al factor de transcripción SREBP-1C, regulador la síntesis de AG en el hígado.[8]

Proteínas

La alta ingesta de proteínas facilita la pérdida de peso y mejora la homeostasis de la glucosa en pacientes con RI, además mitigan los efectos de una dieta alta en grasa en los lípidos intrahepáticos.[1] Por lo que una deficiencia de ingesta proteica también puede causar HGNA.[1, 7] Aunque esto no es común en el mundo occidental; donde lo normal es que la ingesta sea alta. Los suplementos proteicos demostraron efectos beneficiosos sobre la EH y el perfil lipídico de mujeres obesas sedentarias. Estudios en animales mostraron que dietas altas en proteínas disminuían el contenido lipídico en un 40% siendo capaces de revertir la esteatosis inducida por una dieta pre-existente. También demostraron ser un 80% más efectivas que las dietas hipocalóricas.[13] Sin embargo, dietas con valores proteicos muy altos pueden dar a problemas renales en individuos. [1]

La proteína vegetal de soja (PS), es capaz de activar el PPARα, [13,14] mediante la regulación de los genes del PPARα transcriptoma incrementa la β-oxidación mitocondrial y peroxisomal hepática, disminuyendo la presencia de grasa en el tejido.[13,14] El estudio Xiao *et al*, detecta diferencias en ratas alimentadas con PS frente a las alimentadas con caseína. La expresión de siete proteínas involucradas en la β-oxidación de AG y la lipólisis se incrementó; mientras que la expresión de tres proteínas responsables de la lipogénesis menguó.[15] Inhibe la SREBP-1C disminuyendo la lipogénesis hepática [a,e] mediante transcripción genética. Además minimiza la síntesis de AG y de la enzima málica, reduciendo el contenido en tejido hepático de TG y colesterol. Por otro lado, estudios en ratas alimentadas con PS aumentaron la expresión del SREBP-2, responsable de reducir la síntesis del colesterol junto su absorción en el hígado.[14] Estudios *in vivo* demuestran que la PS atenúa la RI incluso con dietas altas en grasas. Además la soja disminuye la expresión de PPARγ en el páncreas, **[14,15]** causando una menor síntesis de GLUT2 mRNA, reduciendo la presencia del transportador en el

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

páncreas y minimizando la liberación de insulina. La soja y sus componentes pueden aumentar la sensibilidad a la insulina periférica al reducir el estrés oxidativo y/o modular las citoquinas proinflamatorias. Otras acciones en el sistema antioxidante son el aumento de la actividad de la superóxido dismutasa y catalasa y/o el descenso de la expresión proteica del citocromo P450 2E1.[14]

El metabolismo de la metionina tiene un rol principal la metilación, la producción de glutatión, metilarginas y en la modulación de los niveles de homocisteína. Localizada en el hígado, se convierte en s-adenosilmetionina (SAM) fuente principal de metilo. Tras una desmetilación, SAM pasará a s-adenosilhomocisteína (SAH) y en homocisteína.[16] La hiperhomocisteinemia se relaciona con el SM y está presente en pacientes con HGNA. La acumulación de homocisteína activa la repuesta hepática a proteínas desplegadas e induce el estrés oxidativo, la inflamación hepática y la fibrosis. También se asocia a la muerte celular y al riesgo cardiovascular. Se piensa que la acumulación se debe a un descenso en su utilización o a una alteración en la remetilación a metionina y/o en la transulfuración. Mientras que los altos niveles de homocisteína sirven como sustrato para la repleción del almacenamiento de glutatión favoreciendo la progresión del HGNA; la depleción de serina como sustrato también limita el almacenamiento de glutatión como respuesta al estrés oxidativo.[16] Sin embargo, F. Ferro Alisa *et al*, estudia en ratones el efecto de una dieta deficiente en metionina (DDM) como el de una dieta suplementada en metionina (DSM), concluyendo que ambas inducen irregularidades moleculares asociadas al HGNA. Los niveles de metionina hepática descendieron un 43% en DDM y un 62% en DSM, pero los niveles hepáticos de SAM, SAH y homocisteína se incrementaron. Hubo un marcado aumento en el nivel hepático de SREBP-1, CEBP-β y especialmente en CEBP-α. No obstante, el nivel de PPARα solo varió en los ratones con DSM al disminuir. Los ratones con DDM desarrollaron esteatosis hepática (EH) evidenciado por un aumento en el contenido de TG hepáticos; pero no se observaron cambios histológicos específicos en cuanto a la EH en los ratones con DSM aunque aumentaron significativamente los niveles de TG hepáticos. Ambas dietas disminuyeron la expresión de Ogg1, Lig1 y Xrcc1, genes clave en el proceso de "la reparación de escisión de bases", revelando el mal funcionamiento del sistema de reparación de DNA resultando en la acumulación de lesiones oxidativas en el DNA. La marcada regulación positiva de Gadd45b y GRP78, vitales para la regulación del estrés oxidativo, el estrés del RE y la apoptosis, es clave en el desarrollo de HGNA.[17]

Micronutrientes en HGNA/EHNA

Hamid Zolfaghari *et al* descubren que la ingesta de zinc, ácido fólico y vitamina D es superior en individuos sanos que en individuos con HGNA. El zinc presenta un efecto antioxidante que ayuda a

regular las aminotransferasas hepáticas y a prevenir la acumulación hepática de lípidos en pacientes con HGNA.[11] Da Silva *et al*, indica que los niveles séricos bajos de folato se asocian con un IMC alto, al margen de la ingesta dietética.[1] Esta deficiencia favorece la expresión de genes codificantes para la liptin 1 o la ATP citrato liasa, involucrados en la síntesis hepática de lípidos, contribuyendo a la EH. Estos cambios podrían vincularse con la disminución hepática de la síntesis de fosfatidilcolina que activa el SREBP-1a.[18] Estudios murinos muestran que una deficiencia de ácido fólico durante 4-5 meses, acumula lípidos en el hígado. Las consecuencias se agravan cuando la ingesta de metionina y la colina es muy baja. El uso de suplementos de ácido fólico como preventivo en el hígado graso es controvertido, pues los niveles altos de ácido fólico en plasma podrían llevar a una deficiencia del ácido fólico "funcional".[18] Christensen *et al* demuestran que no todo el ácido fólico ingerido es metabolizado, concluyendo que altas ingestas producen una deficiencia de la proteína metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), causando una pseudo-deficiencia que afecta a su actividad. Como consecuencia se origina una degeneración de la membrana celular de los hepatocitos, por cambios en el metabolismo de lípidos y fosfolípidos.[19] Además, en una dieta alta en grasas la toma excesiva de ácido fólico favorece la acumulación de grasa en hígado tras perjudicar la β-oxidación de los AG hepáticos al disminuir la expresión de *cpt1a*, contribuyendo a la obesidad.[18]

Las vitaminas serán claves en la aparición de la enfermedad. El hígado es el principal almacén de vitamina A, estrechamente relacionada con el control del tejido adiposo. La mayor parte se acumula en las células hepáticas quiescentes estrelladas, responsables de la fibrosis en cuya activación pierden su contenido en vitamina A. Adicionalmente, los hepatocitos metabolizan la vitamina A y en respuesta a los metabolitos se modifica el metabolismo de la glucosa y promueve el metabolismo lipídico hepático. Estudios *in vitro* muestran su capacidad para bloquear la adipogénesis, y reducir el peso en ratones, junto con la reducción del contenido en TG y glucógeno hepático. La alteración del metabolismo lipídico en el hígado es ocasionada por la regulación del PPARα, clave para la oxidación de los AG. Las concentraciones séricas de vitamina A son inversamente proporcionales al daño hepático, IMC, marcadores de adipogénesis y el perímetro de la cintura.[20] Sin embargo, la suplementación de vitamina A en ratones a edades tempranas puede provocar una mayor adiposidad cuando son destetados y pasan a una dieta alta en grasas aumentando la capacidad proliferativa del tejido adiposo. Habrá que ser cauteloso con suplementar en niños. Además niveles altos de vitamina A pueden antagonizar los efectos de la vitamina D.[20]

Dentro de la vitamina B, la B3 y la B12 serán las más relacionadas con la patología. La vitamina B3 es precursor de los coenzimas NADH y NADPH que actúan sobre el metabolismo lipídico. La suplementación aumenta el potencial redox, disminuye el contenido de colesterol hepático e impide

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

que el hígado gane peso. Igualmente reduce los niveles de TG séricos y LDL al igual que mejora la sensibilidad a la insulina. Además presenta un efecto protector en la EH lo que indicaría su uso como preventivo o tratamiento de HGNA. No obstante, a largo plazo pueden producir RI empeorando el HGNA. El papel de la vitamina B12 es la síntesis y reparación del DNA. Cofactor de la enzima mitocondrial metil malonil CoA mutasa, reguladora de la tasa de transferencia de AGCL acil CoA a la mitocondria. En el HGNA unos bajos niveles séricos de vitamina B12 se asocian con altos niveles séricos de alanina aminotransferasa. Igualmente, la restricción de la vitamina sobre ratas hembras en periodo de dar de mamar produjo la incapacidad de las crías para secretar insulina, junto con la desregulación del metabolismo de lípidos, aminoácidos y la glicólisis. Esto podría deberse a alteraciones en la expresión hepática de PPARγ y PPARα, y a una menor regulación de las enzimas responsables de la β-oxidación que afecta a la lipólisis. Además las crías sufrieron un notable incremento de colesterol que volvió a los niveles normales tras la suplementación con la vitamina. [20] Según Zhan Liu *et al*, la vitamina B6 es clave en el desarrollo del HGNA. En ratas alimentadas con una dieta hiperlipídica, la vitamina previene la disfunción endotelial, la acumulación de lípidos hepáticos y la RI. Asimismo, los niveles séricos bajos de vitamina B6 son un factor de riesgo al promover el SM.[21]

La vitamina D en forma de calcidiol, es precursor de la forma activa, el calcitriol. Los niveles bajos de calcidiol en sangre son inversamente proporcionales a la longitud de la cintura, la insulina en ayunas, los niveles plasmáticos de TG y la grasa abdominal visceral; aumentan la concentración de transaminasas mientras que los bajos niveles de calcitriol producen un mayor grado de necroinflamación hepática y un estado de fibrosis más avanzado. La expresión hepática de los receptores de la vitamina, CYP2R1 y CYP27A1, se correlacionan inversamente con la severidad de la inflamación en la esteatosis y el HGNA. La suplementación mejora la RI y reduce la expresión de la proteína C reactiva, pero no tiene un efecto significativo sobre los niveles de transaminasas, dando resultados conflictivos. Por otro lado, los monocitos sintetizan calcitriol cuando reciben lipopolisacáridos, por tanto, la vitamina D inhibe la activación de los monocitos y la expresión del TNF-α y de la IL1, marcadores en el HGNA. La progresión de la enfermedad empeora con la ingesta de dietas altas en grasa y la deficiencia de la vitamina D, al activar el TLR2, TLR4 y TLR9, responsables del aumento de marcadores de inflamación y del estrés oxidativo. La vitamina D mejora la secreción de IL10 y reduce la secreción de IL2 de las células dentríticas. Además inhibe el desarrollo de las células Th17, implicadas también en el HGNA.[20]

La vitamina E tiene ocho formas naturales siendo la α-tocoferol la más abundante y potente para inhibir la oxidación lipídica. Una dosis diaria de 800 UI mejora la histología hepática en EHNA.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Pero habrá que vigilar la administración diaria de la vitamina pues aumenta el riesgo de padecer cáncer de próstata en varones sanos; además dosis diarias altas elevan el riesgo de mortalidad. Como antioxidante actúa fagocitando radicales hidroxil, peroxil, y superóxido protegiendo frente a la peroxidación de lípidos plasmáticos y de las LDL. El tratamiento con vitamina E reduce la esteatosis, la inflamación y las transaminasas. En niños, la deficiencia de consumo deriva en un mayor grado de EH, mientras que su ingesta mejora las transaminasas y la histología hepática. La combinación de la vitamina E con la vitamina C (también antioxidante) tiene buenos resultados, aunque no está claro si los efectos se producen de manera individual o por su combinación.[20]

Probióticos e HGNA/EHNA

La microbiota intestinal es otro factor responsable de la acumulación de TG en hígado. El complejo espectro de especies de microorganismos del intestino delgado (ID) es influenciado por el genotipo del hospedador y por los nutrientes disponibles. El estrés oxidativo hepático por parte de la microbiota se debe al incremento de producción de etanol y de LPS en el lumen intestinal promoviendo la liberación de citoquinas inflamatorias cuyas altas concentraciones aumentan la permeabilidad, promoviendo la inflamación progresiva y la fibrosis en hígado. Algunas especies de la microbiota intestinal están involucradas en la defensa frente a la colonización por patógenos oportunistas, o el desarrollo de una adecuada estructura intestinal que contribuye al sistema de homeostasis inmune. Se vio que manipular la flora intestinal podría ser un tratamiento frente a la EHNA. Estudios en animales demostraron que los probióticos (*Streptococcus, Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) podrían reducir la progresión del HGNA, pues la suplementación redujo el contenido de grasas hepáticas, la inflamación hepática y mejoró la RI, además minimizó la actividad del NF-κB disminuyendo la liberación de citoquinas proinflamatorias. Tras 2-3 meses de tratamiento en pacientes, los indicadores de estrés oxidativo y daño hepático mejoraron, junto con un descenso significativo de las transaminasas (AST). El empleo de simbióticos, siendo los FOS los prebióticos principales, promueve el crecimiento de las bifidobacterias beneficiosas para el tracto intestinal.[13]

Algunos Alimentos utilizados en HGNA/EHNA

Café

Su composición varía en función de la especie, tipo de práctica agraria y método de preparación (tostado, triturado o filtrado). Tiene un efecto directo en hígado y un efecto metabólico sistémico beneficioso contra el HGNA.[22] La cafeína, el ácido clorogénico, el cafestol y el kahweol son sus componentes más importantes, al tener propiedades antioxidantes y antifibróticas, efectivas en fibrosis, cirrosis y el hepatocarcinoma. Se estudió la cafeína del "*café normal* o *filtrado"*, y de la

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

"*cafeína total"* que incluía el café espresso, el té o las bebidas con cola. Sólo la cafeína del *café normal* tenía una relación inversa con la fibrosis en HGNA; mediante el antagonismo del receptor de adenosina A2a, inhibe las células estrelladas (= células de ITo) mediadores de la fibrosis hepática.[23]

El ensayo Zheng *et al*, formó grupos de *Danio rerio* (= pez cebra) sobrealimentados con una dieta alta en grasas desarrollando HGNA, sometidos a diferentes concentraciones de cafeína frente al grupo control. Hubo una bajada de peso (2-8%); el grado de EH y el contenido en TG disminuyó (2,5 -8%) en los grupos tratados. La cafeína redujo la expresión de genes de transporte de AG en un 5%; al igual que los genes involucrados en la expresión de SREBP1 y las enzimas implicadas en la síntesis de AG, como la Acetil CoA Carboxilaxa (ACC1) – reduciendo la lipogénesis. Además, la expresión del gen de la Acil CoA Oxidasa (ACO) se incrementó un 5%. También disminuyó la expresión de los genes responsables del estrés oxidativo en el RE evitando el daño de los hepatocitos por oxidación, junto con la expresión de los genes de IL1 y TNF-α, disminuyendo la respuesta inflamatoria hepática, la progresión del HGNA y la obesidad. Fue a concentraciones moderadas (2-8%) donde se vio el efecto hepatoprotector de la cafeína en HGNA y fibrosis/cirrosis siendo necesario el consumo de más de tres tazas de café al día;[24] 6 vasos diarios reducen la incidencia de HCC a dosis dependiente, protegiendo independientemente de la etiología hepática.[22] Habrá que evitar altas dosis de cafeína, pues produjeron toxicidad por apoptosis en las larvas del pez cebra.[24]

Solo el café filtrado será eficaz, indicando que hay otros componentes responsables de su actividad beneficiosa.[23] El ácido clorogénico, mejora el metabolismo de la glucosa al reducir su absorción intestinal y la gluconeogénesis. El ácido clorogénico tendrá un efecto protector beneficioso frente al desarrollo de DM2, reduciendo así la prevalencia de HGNA.[23] A pesar de todos estos beneficios, tal vez sea prematuro indicar altas ingestas de café y cafeína como tratamiento de esta enfermedad ya que hay evidencias de que estas aumentan el riesgo de desarrollar una ECV.[24]

Té

El té verde (TV), el negro (TN) y el oolong (azul = TA) se obtienen a partir de las yemas y las hojas de la planta. El proceso al que se somete tras la cosecha, será determinante para su contenido en isoflavonas. El té, es muy rico en catequinas (flavan -3 – oles), predominando los polifenoles, cuya acción antioxidante podría modular la inflamación beneficiosamente. La cafeína y los flavonoides glucosídicos serán otros componentes de la planta.[22]

El TV, presenta efectos saludables con un consumo de 5-10 tazas al día. Las catequinas se encuentran en sus hojas y su valor aproximado es de un 20% del total de los flavonoles.[25] Sus beneficios radican en su función antioxidante, anti-neoplásica, hipolipemiante, hipoglucemiante,

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

antivírica, antialérgica y antihipertensiva.[22] Un estudio en humanos del efecto de las catequinas, observó que sólo los que recibieron altas dosis[22] redujeron notablemente los niveles de aminotransferasas y la proporción de grasa en hígado y bazo; sugiriendo la posible mejora en el HGNA [22,25] . Asimismo, menguó el estrés oxidativo y se obtuvo de un perfil lipídico más óptimo. El estudio de Ohsaki, indica una menor mortalidad por alteraciones cardiovasculares y la ausencia de mortalidad por cáncer cuando el consumo TV es regular. Estudios murinos investigaron los efectos del extracto de té verde (ETV) sugiriendo una reducción de la RI, el peso, la grasa visceral, la acumulación hepática lípídica[22] al reducir los niveles totales de colesterol y TG; [25] mientras que aumentan el gasto de energía mediante la β-oxidación y la termogénesis, [22,25] reduciendo el estrés oxidativo junto con la progresión de la EHNA. Por otro lado, el extracto de té negro (ETN) genera un efecto hepatoprotector, ensayos en ratas mostraron la reversión del alto incremento de factores pro-oxidantes frente a los factores antioxidantes; además de la supresión de marcadores apoptóticos hepáticos. También hubo una gran mejora en el perfil lipídico, los niveles de glucosa, las aminotransferasas y la bilirrubina.[22]

El tratamiento de pacientes con HGNA mediante té es muy prometedor, sin embargo informes sugieren una hepatotoxicidad en individuos que para perder peso toman productos compuestos por ETV. En la actualidad, la falta de datos de calidad refleja la necesidad de hacer más estudios en humanos que demuestren su efecto protector en enfermedades hepáticas crónicas, por lo que el té aun no puede ser específicamente recomendado en el tratamiento del HGNA.[22]

Frutos secos (FS)

Compuestos por una mezcla única de AG, componentes bioactivos y nutrientes esenciales. Presentan un alto contenido en grasas siendo los AGMS predominantes en almendras, anacardos, avellanas y pistachos; mientras que las nueces y los piñones serán predominantes en AGPS. Ricos en vitamina E, una onza (~28,3 g) provee de un tercio de los requerimientos nutricionales diarios. Son altos en fibra, fitoesteroles y polifenoles. Los fitoquímicos serán responsables del descenso de las concentraciones de LDL y de radicales libres.[22]

El consumo regular de nueces produce una mejora del perfil lipídico y disminuye la incidencia de obesidad, DM2, hipertensión junto con el SM. Según Gupta V. *et al*, un estudio realizado en 118000 pacientes durante 30 años demostró que el consumo regular de FS reduce la mortalidad y más específicamente la mortalidad por cáncer, ECV, y enfermedades respiratorias. Sin embargo, no todos los FS actúan igual. Las nueces tienen un mayor contenido en AGPS omega 3 y 6 (47%) junto con una mayor presencia de polifenoles antioxidantes. Son las únicas cuyo consumo ha demostrado un

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

efecto protector frente a la DM2 independientemente al IMC; además de correlacionarse inversamente a la presencia de transaminasas hepáticas (AST, ALT y GGT).[22]

A pesar de que las almendras presentan el mayor contenido en vitamina E (17IU en 100g), los efectos beneficiosos en ensayos se producen mediante la ingestión de 800IU diarias, siendo una cantidad insuficiente. Pero los componentes bioactivos podrían tener una acción sinérgica *in vivo* con un efecto mucho mejor que de manera individual. Hay controversia en cuanto a la reducción de la RI por el consumo de nueces. Hacen falta más ensayos, aunque un estudio en Corea mostró que el bajo consumo de FS y semillas se asocia con un mayor riesgo de desarrollar HGNA en varones. Los FS han demostrado una mejora en el perfil lipídico, EH y en la inflamación, convirtiéndose en un tratamiento potencial frente al HGNA.[22]

Vino tinto

Con componentes orgánicos disueltos en alcohol, destaca el resveratrol,[22] que bloquea la expresión de SREBP-1 y tiene efectos anticancerígenos, antiinflamatorios y cardioprotectores.[13] La presencia de alcohol provoca un consenso científico que resalta la importancia de un consumo moderado de alcohol, 1-2 vasos (100-200ml) de vino diarios, pues las altas ingestas son perjudiciales para la salud. En humanos, el vino tinto aumenta la HDL, la Apolipoproteina A y el colesterol total pero disminuye el LDL; mientras que sin alcohol, disminuye el HDL sin afectar al LDL o colesterol total. Ambos tipos de vino tinto aumentan la expresión de HMG-CoA reductasa y la expresión del receptor de LDL, disminuyendo así los niveles plasmáticos de LDL. Al ser rico en polifenoles reduce la insulina plasmática y la RI. Por tanto, un consumo moderado de vino tinto mejora la RI y el perfil lipídico.[22]

Pescado/aceite de pescado

El salmón atlántico y el arenque son los pescados con el mayor contenido en EPA + DHA. La OMS recomienda un mínimo de 400mg por 10Kg de peso de omega 3 diarios.[22] El consumo de pescados ricos en AGPS n3 y de AGPS n3 de tiene una asociación inversa con el HCC sin ser por el virus de la hepatitis B y C.[8] Sin embargo, no ha podido establecer un efecto beneficioso específico frente al HGNA al no hallarse una dosis óptima de pescado. Algunos estudios muestran mejoría en el contenido hepático de lípidos, pero no en la histología hepática o la fibrosis. Además, un estudio sugiere que el pescado graso o aceite de pescado empeora la EHNA en pacientes con diabetes; por lo que se necesitan de más estudios en mejores condiciones para sacar conclusiones más precisas.[22]

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Aguacate

La *Persea americana* es un fruto con más de 400 variedades. Con alto contenido en agua (75%) y fibra (6%) mientras que la presencia de azúcar y sodio es baja. El 70% de la fibra será soluble; que junto con su densidad energética promueve la mejora de la saciedad y el mantenimiento del peso. Además, la fibra mejora la RI y reduce la absorción de grasas. Asimismo, el aguacate contiene vitaminas esenciales (B, C y E), minerales, lípidos, luteína y caroteno. Muy ricos en aceite, cuya composición principal es de AGMS siendo baja en AGS. Su consumo produce mejora del peso, de la circunferencia de la cintura e IMC, mayores niveles de HDL reduciendo el riesgo de padecer SM. Estudios en animales muestran una correlación negativa entre el depósito hepático de grasa y el consumo de pulpa de aguacate. Otro estudio observó un descenso en los niveles totales de colesterol plasmático (43,1%), LDL (45,4%) y TG (32,8%). Igualmente, el análisis histológico en ratas reveló un descenso de la esteatosis y daño hepático; pudiendo tener propiedades antiinflamatorias que protejan frente al daño hepático químico junto con efectos antioxidantes. Los pocos estudios en humanos demuestran la mejora del perfil lipídico. Su mecanismo es todavía desconocido aunque se piensa que la reducción de lípidos se debe a alteraciones en la expresión del PPARγ, en la regulación positiva de la adiponectina y en la regulación de genes responsables del transporte de glucosa y lípidos; siendo los AGMS, los carotenoides, clorofilas, polifenoles, vitamina E y β-carotenos los promotores principales. Aunque se precisan más estudios para ampliar sus efectos en HGNA, han demostrado sus beneficios cuando se combina con una dieta baja de grasas.[22]

Aceite de oliva

Del fruto del olivo, *Olea europea*, el aceite está compuesto por AGMS como el ácido oleico. Fuente de vitamina E y de compuestos fenólicos con propiedades antiinflamatorias, hipolipemientes y antioxidantes. Su consumo regular reduce el riesgo de padecer cáncer, ECV y disminuye el colesterol plasmático y la LDL. Además, minimiza notablemente la mortalidad en aquellas poblaciones que poseen la Dieta Mediterránea en las que el aceite de oliva es la principal fuente de grasa. La adherencia a esta dieta produce una mejora del perfil lipídico y de la sensibilidad a la insulina. Estudios en pacientes de HGNA demuestran que la suplementación reduce significativamente las enzimas hepáticas, los TG y la EH; y aumentan la adiponectina. Otro estudio, demostró un descenso en el IMC, la insulina en ayunas y de los TG mientras aumentó los niveles de HDL.[22]

Ensayos en animales mostraron un aumento de las vías antioxidantes, al disminuir la peroxidación lipídica y aumentar la glutatión peroxidasa, y un descenso en la expresión de genes relacionados con la fibrosis y la inflamación. Por otra parte, reducen el estrés oxidativo al disminuir la expresión de

genes relacionados con la lipogénesis hepática junto con la disminución de las citoquinas proinflamatorias. Además la patología no evolucionó a más de una simple esteatosis en ratas sobrealimentadas con aceite de oliva. Por lo que el aceite de oliva puede ser recomendado siempre como parte de una dieta mediterránea baja en grasas, sin embargo, su suplementación directa precisa de mayor investigación, ya que no se saben las dosis óptimas. [22]

6. CONCLUSIÓN

La dieta será crucial a la hora de desarrollarse la EHNA. Un exceso de los carbohidratos y lípidos junto con una deficiencia de las proteínas favorece el desarrollo de la enfermedad. No solo la cantidad es importante, sino que la composición de las dietas será vital afectando a diferentes funciones del organismo como al metabolismo o al sistema inmune. Se optará por dietas hipocalóricas (si hay de obesidad) bajas en carbohidratos y grasas (con bajos niveles de AGS y altos de AGPS y AGMS que mejoren el perfil lipídico), ricas en fibra y con una notable presencia de proteínas como la de soja y la metionina. Los micronutrientes también tendrán un papel importante; la deficiencia de algunos componentes como el zinc, el ácido fólico y la vitamina D podrían favorecer el HGNA, aunque la suplementación de estos está en periodo de estudio. A pesar de no ser alimentos, algunos probióticos también han demostrado efectos beneficiosos frente al HGNA, su modulación depende de la ingesta por parte del hospedador por lo que la dieta también será importante.

Alimentos como el café, los frutos secos, el aguacate y el aceite de oliva, han demostrado efectos beneficiosos y protectores en la progresión de la enfermedad debido a la variedad de sus componentes. Sin embargo, los resultados obtenidos mediante el tratamiento dietético son controvertidos, pues las dietas se ajustan a las características particulares del paciente (edad, sexo, IMC, actividad física, etc) siendo diferentes para cada individuo. Además, es necesario establecer las dosis óptimas que hay que consumir de cada alimento para observar beneficios específicos frente al HGNA y su progresión a formas más graves.

Por tanto, concluimos que la ingesta dietética tendrá una gran importancia en la progresión de la enfermedad, lo que provoca que se modifique para tratar los efectos del HGNA. Combinado con una actividad física produce mejores resultados. No obstante, todavía queda un largo recorrido para el uso de la dieta como un único tratamiento eficaz frente la patología.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Jian-Gao Fan, Hai-Xia Cao. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2013, 28 (Suppl. 4): 81–87.
2. Yki-Järvinen H. Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. Nutrients. 2015, 7, 9127–9138.
3. López-Oliva Muñoz E, Muñoz Martinez E. SREB-1c, ChREBP y LRX: Su influencia en el desarrollo del hígado graso no alcohólico. An. Real Acad. Farm. 2014, Vol 80, Nº1, 14-48.
4. Alisi A, et al. Mediated Inflammation on NAFLD Pathogenesis and its clinical implications. Hindawi Publishing Corporation. 2017, Article ID 8162421, 1-15.
5. Guanliang Chen, Yinhua Ni, Naoto Nagata, Liang Xu and Tsuguhito Ota. Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 1379.
6. Rusu E, Enache G, et al. Medical nutrition therapy in non-alcoholic fatty liver disease – a review of literature. Journal of Medicine and Life. 2015, Vol. 8, Issue 3, 258-262.
7. Hossain N, Kanwar P, Mohanty S.R. A Comprehensive Updated Review of Pharmaceutical and Nonpharmaceutical Treatment for NAFLD. Hindawi Publishing Corporation. 2016, Article ID 7109270, 1-17.
8. Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. Ther Adv Gastroenterol 2016, Vol. 9(3) 392 –407.
9. Dr. Cormillot. [Internet] Publicado en Cuba, Caba [Citado 15 mayo 2017]. Disponible en: http://drcormillot.com/diccionario/higado-graso/
10. Hígado Graso.cl. [Internet] Dr. Arese M, Dr Fuster F. Publicado en Santiago, Chile. [citado 15 mayo 2017]. Disponible en: http://www.higadograso.cl/nutricion-higado-graso-preguntas-consejos.htm
11. Zolfaghari H, Askari G, Siassi F, Feizi A, Sotoudeh G. Intake of nutrients, fiber, and sugar in patients with nonalcoholic fatty liver disease in comparison to healthy individuals. Int J Prev Med 2016; 7:98.
12. Belury M. Dietary conjugated linoleic acid in health: 11. psysiological effects and mechanisms of action. Annu Rev Nutr 2002; 22:505-531.
13. Hernandez-Rodas MC, Valenzuela R, Videla LA. Relevant Aspects of Nutritional and Dietary Interventions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int. J. Mol. Sci. 2015, 16, 25168-25198.
14. Oliveira L.P.M, Jesús R.P, Freire T.O. Possible molecular mechanisms soy-mediated in preventing and treating nonalcoholic fatty liver disease. Nutr Hosp. 2012; 27(4):991-998.
15. Xiao C.W, Wood C.M, Weber D et al. Dietary supplementation with soy isoflavones or replacement with soy proteins prevents hepatic lipid droplet accumulation and alters expression of genes involved in lipid metabolism in rats. Genes Nutr. 2014; 9:373.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

16. Pacana T, Cazanave S, Verdianelli A, Patel V, Min H-K, Mirshahi F, et al. Dysregulated hepatic methionine metabolism drives homocysteine elevationin diet-induced non alcoholic fatty liver disease. PLoS ONE. 2015; 10(8).
17. Ferro Aissa A, Tryndyak V, Cont A et al. Effect of methionine-deficient and methionine-supplemented diets on the hepatic one-carbon and lipid metabolism in mice. Mol. Nutr. Food Res. 2014, 58, 1502–1512.
18. Da Silva R.P, Kelly K.B, Rajabi A.A, Jacobs R.L. Novel insights on interactions between folate and lipid metabolism. Bio Factors. 2014; Volume 40, Number 3, 277–283.
19. Christensen K.E, Mikael L.G, Leung K, et al. High folic acid consumption leads to pseudo-MTHFR deficiency, altered lipid metabolism, and liver injury in mice. Am J Clin Nutr. 2015; 101:646–58.
20. Li J, Cordero P, Nguyen V, et al. The role of vitamins in the Pathogenesis of non-alcoholic Fatty Liver disease. Integrative Medicine Insights 2016:11 19–25.
21. Liu Z, Li P, Zhao Z, et al. Vitamin B6 Prevents Endothelial Dysfunction, Insulin Resistance, and Hepatic Lipid Accumulation in Apoe $^{-/-}$ Mice Fed with High-Fat Diet. Hindawi Publishing Corporation Journal of Diabetes Research. 2016, Article ID 1748065, 8 pages
22. Gupta V, Mah X, Garcia M.C, et al. Oily fish, coffee and walnuts: Dietary treatment for nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2015 October 7; 21(37): 10621-10635.
23. Kennedy O.J, Roderick P, Poole R, et al. Coffee, caffeine and non-alcoholic fatty liver disease? Ther Adv Gastroenterol 2016, Vol. 9(3) 417 –418.
24. Zheng X, Dai W, Chen X, et al. Caffeine reduces hepatic lipid accumulation through regulation of lipogenesis and ER stress in zebrafish larvae. Journal of Biomedical Science 2015; 22:105.
25. Pezeshki A, Safi S, Feizi A, Askari G, Karami F. The effect of green tea extract supplementation on liver enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Int J Prev Med 2015; 6:131.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.