

Análisis crítico del tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

FABIAN LANUZA^{1,3,a}, JORGE SAPUNAR^{2,3}, EDMUNDO HOFMANN²

Management of non-alcoholic fatty liver disease

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) includes fatty liver or simple steatosis, characterized by lipid deposits in hepatocytes and more advanced stages such as steatohepatitis (NASH) and non-alcoholic cirrhosis. Physical inactivity, hypercaloric and unbalanced diet together with aging play a key role in the pathogenesis of NAFLD and are strongly associated with metabolic and physical activity continue to be major components in prevention and first-line treatment to attenuate or reverse NAFLD. Dietary patterns, their composition and weight reduction would be the most relevant nutritional aspects in NAFLD treatment. Physical exercise, moderate to intense, aerobic and resistance type contributes to weight loss, improves metabolic control and body composition. Pharmacological therapy can be useful in clinical circumstances that require it and needs a medical evaluation when there is no adherence and success in non-pharmacological interventions.

(Rev Med Chile 2018; 146: 894-901)

Key words: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Diet; Exercise; Pharmacology.

¹Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

²Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

³EPICYN, Centro de Epidemiología Cardiovascular y Nutricional, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

^aNutricionista, MSc.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 8 de enero de 2018, aceptado el 25 de julio de 2018.

Correspondencia a: Fabián Lanuza

Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

Av. Francisco Salazar 01145, Casilla 54-D, Temuco, Chile. fabian.lanuza@ufrontera.cl

EHGNA es la principal causa de daño hepático crónico a nivel mundial¹ y su prevalencia ha experimentado un aumento constante paralelo a la de la obesidad.

Al evaluar la epidemiología de la EHGNA es importante distinguir entre HGNA, que es la etapa inicial caracterizada por depósito lipídico en los hepatocitos y EHNA que representa una etapa más avanzada con inflamación y fibrosis.

La prevalencia de EHGNA se correlaciona fuertemente con de la obesidad, síndrome metabólico (SM), diabetes tipo 2 (DM2) y dislipidemia². El HGNA es un factor de riesgo independiente para enfermedades metabólicas y cardiovasculares así como predictor clínico de DM2³.

La inactividad física, dieta hipercalórica y desequilibrada junto al envejecimiento juegan un rol clave en la patogénia del HGNA por lo que las intervenciones recomendadas para prevenir

y tratar esta condición involucran cambios de estilo de vida.

El objetivo de esta revisión es analizar las opciones de tratamiento de la EHGNA, con especial énfasis en el rol de la dieta.

Fisiopatología y mecanismos involucrados

La fisiopatología del EHGNA es compleja e involucraría distintos mecanismos (Tabla 1). Una de las hipótesis más populares para explicar la EHGNA es la del “doble-golpe”. La injuria primaria o “primer-golpe” es la acumulación de lípidos en el hígado, seguido de un “segundo-golpe”, en que citoquinas pro-inflamatorias inducen inflamación, lesión hepatocelular y fibrosis.

Otros autores señalan un modelo de “múltiples-golpes” en paralelo, donde el estrés oxidativo,

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos EHGNA

Aumento en la captación hepática AGL por mayor oferta derivada de la lipólisis en los tejidos adiposos visceral y subcutáneo asociada a resistencia a la insulina
Aumento en la lipogénesis hepática de novo (DNL)
Disminución de la beta-oxidación de AGL
Ingesta excesiva de grasa de la dieta
Disminución en la excreción de VLDL

AGL: Ácidos grasos libres. VLDL: *very low-density lipoprotein*.

las citoquinas (TNF- α e IL-6) y cambios en la microbiota intestinal producirían conjuntamente y no secuencialmente, esteatosis, necro-inflamación y fibrosis⁴. Los ácidos grasos libres (AGL) inician la apoptosis en el hepatocito y el estrés endoplásmico que conducen a esteatosis, estrés oxidativo (peroxidación lipídica) y muerte celular programada⁴. La acumulación de lípidos intermediarios, tales como el diacilglicerol (DAG) y ceramida, los cuales afectan indirectamente la acción de insulina por medio de la activación de quinasas, como la quinasa C-Jun N-terminal (JNK), inhibidor de la κ -B quinasa (IKK) y la isoforma proteína quinasa C-novel (PKC ϵ), también favorecerían la inflamación y resistencia a la insulina⁵.

Una mejor comprensión de las vías moleculares del daño hepático, su asociación con factores genéticos de susceptibilidad: PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 y la nutrición permitirían promover el desarrollo de intervenciones diagnósticas y terapéuticas⁶. Por ejemplo, se ha visto que la variante PNPLA3I148M tendría un mayor aumento de grasa corporal cuando la dieta es más alta en carbohidratos, especialmente azúcares⁷.

Rol de la dieta en la enfermedad hepática grasa no alcohólica

Aunque la composición de la dieta, en términos de macro o micronutrientes, podría influir en la patogénesis de la enfermedad y en los trastornos metabólicos asociados, la epidemiología nutricional propone hace un tiempo que el análisis de los patrones dietarios, y el examen de los efectos de la dieta en general, es el enfoque más realista para examinar las asociaciones entre la dieta y la

enfermedad, en lugar de mirar a los alimentos/nutrientes de forma individual⁸.

Reducción de peso corporal

La intervención más eficaz para revertir EHGNA y la resistencia hepática a la insulina en los seres humanos es la pérdida de peso.

La esteatosis hepática se revierte o atenúa en pacientes con sobrepeso, obesos con o sin DM2 e individuos no diabéticos con peso normal después de una dieta hipocalórica o equivalente y una modesta pérdida de peso, de menos de 10% del peso corporal total⁹.

Aunque parece necesario por lo menos 3-5% de pérdida de peso para mejorar la esteatosis, una mayor reducción (~10%) puede ser necesaria para mejorar la necro-inflamación¹⁰.

Una restricción de la ingesta de calorías de 25-35 kcal/kg por día y una dieta baja en grasas y carbohidratos para lograr reducir de peso⁴. Aunque se propone que la distribución de macronutrientes no marca la diferencia sino que la clave es la reducción de calorías¹¹.

No se recomiendan las dietas muy bajas en calorías, ya que están asociadas con efectos secundarios adversos. En obesos mórbidos se recomienda alrededor de 1,5-2,5 kg/semana. En cirugía bariátrica hay reportes con resultados positivos y de reversión en EHGNA¹².

Ingesta de grasas

La ingesta elevada de grasas en la dieta induce perturbaciones en la señalización de la insulina y las tasas de síntesis de lípidos a través del aumento del flujo de ácidos grasos y triglicéridos hepáticos, que pueden ser relevantes en la acumulación de grasa en el hígado. Las recomendaciones de ingesta de grasa se detallan en la Tabla 2.

El uso de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, específicamente n-3, se ha asociado a una disminución del contenido de grasa del hígado y del nivel de citoquinas pro-inflamatorias¹³. Los n-3 son también ligandos naturales de PPAR- α , receptores nucleares que modulan el metabolismo de los lípidos en los hepatocitos. Los niveles bajos de n-3 en la circulación perjudican la actividad de PPAR- α en el hígado y esto se asocia con mayor captación hepática de ácidos grasos libres circulantes, disminución de la β -oxidación mitocondrial en los hepatocitos, síntesis reducida de VLDL y sobre-regulación de factores de transcripción lipogénicos, como SREBP-1¹⁴.

Ingesta de carbohidratos

La ingesta de carbohidratos simples, especialmente azúcares, estimulan la liberación de insulina y aumenta la concentración sérica de triglicéridos, lo que aumenta la DNL y disminuye la sensibilidad a la insulina hepática¹⁵.

Las bebidas endulzadas con sacarosa aumentan el tejido adiposo visceral y hepático pero no afectan la capacidad de respuesta a la insulina¹⁶. Un alto consumo de fructosa (en particular en forma de jarabe de maíz) se traduce en un aumento del estrés oxidativo y la resistencia a la insulina, que son factores de riesgo de HGNA y la DM2¹⁷.

Un meta-análisis estableció que los efectos de la fructosa o sacarosa sobre el HGNA podrían estar ligados al exceso de calorías, además se manifiesta que no hay estudios que comparen fuentes líquidas o solidas de fructosa, lo cual podría esclarecer la controversia actual¹⁸.

La señal y respuesta generada en el hipotálamo por la ingesta de fructosa fue diferente que la ingestión de glucosa. Después del consumo de glucosa, hay un aumento de la sensación de saciedad que no ocurre al consumo de fructosa¹⁹.

Tabla 2. Recomendación dietética en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico

Nutriente	Ingesta recomendada
Energía total	25-35 kcal/kg 1.000-1.200 kcal/día mujeres 1.500-1.800 kcal/día hombres
Restricción energética	500-1.000 kcal
Proteínas	10-15%
Grasas totales	20-35% ET
Grasa saturada	< 10% ET
Ácidos grasos poliinsaturados	6-11% ET
Ácidos grasos monoinsaturados	Por diferencia
Omega 3	0,5-2% ET
EPA/DHA	0,250-2 g/día*
Carbohidratos	45-65% (≥ 50% cereales y granos integrales) (<10% azúcares agregados)

ET: Energía total; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico. *La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una ingesta promedio de alrededor de 500 mg/día.

Los carbohidratos deben ser restringidos de 45-65% de la ingesta calórica total diaria (Tabla 2). Se recomienda el consumo de granos enteros, frutas y verduras en lugar de alimentos procesados ricos en azúcares²⁰.

Otros componentes dietarios

El consumo de alimentos bajos en índice glicémico, té verde, café, un bajo- moderado consumo de alcohol, proteína de soya, suero de leche, antioxidantes (polifenoles, carotenoides y glucosinolatos) y vitamina-E, se les ha atribuido efectos protectores para el desarrollo de EHGNA^{15,21}. El té verde es rico en catequinas polifenólicas que tienen efectos antioxidantes, hipolipemiantes, termogénicos y anti-inflamatorios que pueden mitigar la aparición y progresión de la EHGNA²².

El consumo de cafeína del café se asocia de forma independiente con un menor riesgo de HGNA y con una reducción significativa en el riesgo de fibrosis en los pacientes con EHNA. Sin embargo, los efectos hepatoprotectores se deben a los polifenoles del café más que la cafeína²³.

La recomendación alimentaria se debe sustentar en las Guías Alimentarias Basadas en Alimentos (GABA) las cuales son una herramienta fundamental en la educación nutricional de la población²⁴.

Rol del ejercicio en enfermedad hígado graso no alcohólico

La actividad física (AF) es clave para prevenir y mejorar ciertas enfermedades relacionadas con la obesidad como la hipertensión, diabetes y dislipidemia. Existe una asociación significativa entre los niveles altos de AF y una menor frecuencia de HGNA pero la adherencia a la intervención es baja²⁵.

La AF aumenta la síntesis postprandial de glucógeno muscular, mejora la glicemia, reduce la DNL hepática, entre otras, logrando una menor incidencia de la EHGNA²⁶. Incluso se ha visto que el ejercicio físico ejerce efectos beneficios independientes de la pérdida de peso²⁷.

Ejercicio aeróbico versus ejercicio de resistencia

Los programas de ejercicio, tanto ejercicio aeróbico (EA) como de ER (ejercicio resistencia), pueden mejorar la capacidad cardiorrespiratoria,

reducir múltiples condiciones asociadas con el SM y ayudar al mantenimiento de la pérdida de peso. Sin embargo, se postula que el EA sería más efectivo en reducir la adiposidad visceral y mejorar la IR, aunque el ER tendría mejor tolerancia y adherencia²⁸.

Un estudio de intervención en 196 sujetos con sobrepeso y sedentarios, comparó los efectos del EA, ER, y la combinación de ambos, sobre la grasa ectópica, enzimas hepáticas y resistencia a la insulina en ayunas. El EA condujo a reducciones significativas de grasa en el hígado, grasa visceral, alanina aminotransferasa, HOMA, y la grasa abdominal total y subcutánea. El ER resultó en una disminución de la grasa subcutánea abdominal pero no mejoró significativamente las otras variables, y combinación de ambos entrenamientos no produjo efectos benéficos adicionales²⁹.

Por otra parte, el mismo grupo de investigadores manifiesta que el ER es necesario para aumentar la masa libre de grasa y también ha presentado mejoras en EHGNA por sí solo, reduciendo la grasa hepática y mejorando el control de glucosa, independiente del cambio de peso³⁰.

Los programas de ejercicio pueden utilizar tanto EA como ER como medidas efectivas para atenuar o revertir la EHGNA.

Entrenamiento de intervalos de alta-intensidad

El entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIIT) describe un ejercicio físico que se caracteriza por breves ráfagas intermitentes de actividad vigorosa, entre 80/100% de la frecuencia cardíaca máxima, intercalados con descanso o ejercicios de baja intensidad³¹. Este método tiene un impacto benéfico en adaptaciones fisiológicas y de salud, tanto en individuos sanos como enfermos, y no demanda mucho tiempo.

El HIIT aumenta significativamente la aptitud cardiorrespiratoria³². Un estudio sugiere que una alta aptitud cardiorrespiratoria, es un factor predictor independiente de la reducción de la grasa hepática durante una intervención de estilos de vida en pacientes con EHGNA, no importando la intensidad del ejercicio y la distribución de la grasa corporal total³³.

Aún se carecen de estudios a largo plazo en pacientes con riesgo cardiometabólico asociado a EHGNA, por medio de HIIT, para poder establecer "dosis" mínimas necesarias que generen mejoras relevantes en los marcadores clínicos de

importancia. Sin embargo, ya existe suficiente evidencia a favor sobre la inducción de adaptaciones metabólicas positivas por medio de HIIT, que atenuarían o reducirían el riesgo de patologías metabólicas y cardíacas³⁴.

Por otra parte, la nutrición podría modular las adaptaciones al entrenamiento, ya que se ha demostrado que el entrenamiento con restricción de carbohidratos, puede mejorar la adaptación mitocondrial³⁵. Lo anterior podría resultar en una mejoría transitoria de proteínas de señalización aguda que regulan la biogénesis mitocondrial (AMPK, MAPK-p38, y p53)³⁴.

Una recomendación de 30-60 min de ejercicio moderado a intenso por 3-5 días por semana sería beneficioso para sujetos con EHGNA³⁶.

Intervención farmacológica

Tanto para caracterizar como para comparar el efecto de una intervención farmacológica en EHGNA existen varias dificultades:

- EHGNA incluye un espectro de estados histopatológicos, en que la misma intervención farmacológica tendrá diferentes efectos.
- Los desenlaces considerados para evaluar el efecto de las intervenciones varían considerablemente entre los estudios (enzimas hepáticas, marcadores de inflamación, histología, desenlaces clínicos).
- Las dosis de los fármacos utilizados han sido establecidas para otras enfermedades o derivan de la experimentación animal.
- Los sujetos experimentales también varían considerablemente en los estudios en cuanto a edad, género y co-morbilidades.

La creciente cantidad de fármacos propuestos para el tratamiento de EHGNA surge de los avances en la comprensión de su fisiopatología (Tabla 3).

Agentes antidiabéticos

a. *Metformina*: La importancia de la resistencia a la insulina en la fisiopatología de EHGNA llevó a considerar a la metformina como una opción terapéutica. Se ha postulado que este fármaco al activar AMPK aumentaría la β -oxidación hepática y reduciría la síntesis de ácidos grasos, hechos que revertirían la esteatosis. Sin embargo, al reunir la evidencia aportada por

9 ensayos clínicos de calidad metodológica regular, el tratamiento con metformina no produjo mejoría histológica en relación al comparador. En desenlaces secundarios, el uso de metformina se asoció con reducción en los niveles séricos de transaminasas³⁷.

- b. *Tiazolidinedionas*: Estos agentes antidiabéticos aumentan la sensibilidad a la insulina en múltiples tejidos vía PPAR- α y parecen tener efectos favorables en EHGNA. La evidencia de 5 ensayos clínicos de calidad metodológica regular, el tratamiento con pioglitazona y rosiglitazona asociado o no a cambio en estilo de vida mejoró en puntaje de inflamación pero no el de fibrosis en la histología. En desenlaces secundarios las tiazolidinedionas redujeron los niveles de transaminasas³⁸.
- c. *Inhibidores de DPP4*: La enzima DPP4 junto con degradar a GLP-1, modula la función de las células inflamatorias. Modelos animales sugieren que los inhibidores de la enzima DPP4 reducirían el contenido hepático de grasa. Dos ensayos clínicos evaluaron el efecto de sitagliptina en EHGNA, encontrando reducción significativa de GGT y AST. No se evaluó la histología³⁹.
- d. *Agonistas de GLP-1*: Ensayos clínicos con liraglutide y lixisenatide en diabéticos con malnutrición mostraron que estos fármacos reducían los niveles de transaminasas. Estudios en animales de experimentación sugieren

que los análogos de GLP-1 suprimen a nivel hepático la lipogénesis de novo y la respuesta pro-inflamatoria a los alimentos. Al resumir los resultados de 6 ensayos clínicos en meta-análisis, los agonistas GLP-1 mejoraron todos los parámetros histológicos en relación al comparador. También el uso de estos fármacos redujo el nivel sérico de GGT⁴⁰.

Antioxidantes

- a. *Vitamina-E*. El estrés oxidativo tiene un rol fundamental en el desarrollo de EHNA a partir de esteatosis. Una reciente revisión sistemática seleccionó 5 ensayos clínicos de buena calidad metodológica en que se comparó el efecto de la vitamina-E (100-800 UI/día) versus placebo en pacientes con EHNA. La intervención redujo los niveles séricos de transaminasas y mejoró los puntajes de los parámetros histológicos, incluyendo fibrosis⁴¹.
- b. *Resveratrol*. El resveratrol es un polifenol natural con efecto antioxidante y anti-inflamatorio, que al igual que metformina activaría AMPK reduciendo el contenido lipídico hepático. Una revisión sistemática identificó 4 ensayos clínicos de calidad metodológica aceptable. El meta-análisis no encontró efecto del resveratrol en los niveles séricos de transaminasas ni en los parámetros histológicos⁴².

Ácidos biliares

Estas sustancias regulan el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono a nivel hepático, efectos mediados por el receptor X farnesoide (FXR), un receptor nuclear expresado en el hígado y que es activado por ácidos biliares. Por esta razón estos compuestos podrían ser de utilidad para el tratamiento de EHNA⁴³. El ácido ursodeoxicólico, utilizado con éxito en el tratamiento de los cálculos biliares y de la cirrosis biliar primaria, fue evaluado en EHNA en una revisión sistemática que identificó 12 ensayos clínicos de calidad metodológica adecuada. En todos se observó una reducción en los niveles séricos de transaminasas y mejoría en el puntaje para esteatosis e inflamación. Sólo un estudio demostró mejoría en fibrosis⁴⁴. El ácido obeticólico es un derivado semisintético de ácido biliar 100 veces más afín a FXR que el ligando natural ácido quenodeoxicólico. Un meta-análisis de red que comparó el efecto de diversas intervenciones farmacológicas en parámetros histológicos

Tabla 3. Fármacos y Suplementos Nutricionales evaluados para el tratamiento de EHGNA

Clase terapéutica	Fármacos o suplementos nutricionales
Antidiabéticos	Metformina Tiazolidinedionas Inhibidores de DPP4 Análogos de GLP-1
Antioxidantes	Vitamina E Polifenoles
Ácidos biliares	Ácido Ursodeoxicólico Ácido Obeticólico
Ácidos grasos n-3	EPA/DHA
Otros fármacos	Probióticos Pentoxifilina Ezetimibe Orlistat Antihipertensivos IECA/ARA-2

en EHNA, posicionó a AOC como una de las 3 que demostró algún beneficio y la única que revirtió la fibrosis⁴⁵.

Ácidos grasos n-3

La suplementación con n-3 podría prevenir o tratar la afección hepática. La mayoría de los ensayos clínicos, que tienen una calidad metodológica adecuada, muestran que el uso de n-3 reduce el nivel sérico de transaminasas en relación al control pasivo o placebo, pero no evalúan el efecto en histología hepática⁴⁶. Futuras investigaciones deberían tratar dosis-respuesta, duración y bioseguridad⁴⁷.

Otras intervenciones

- Probióticos.** Los probióticos podrían ser beneficiosos para el tratamiento de EHGNA al modular la respuesta inmune y el proceso inflamatorio. A pesar de existir ensayos clínicos (*L-bulgaris* y *S-thermophilus*, *L-rhamnosus*), aún faltan mayores estudios que evalúen el efecto a largo plazo de probióticos *insulin resistance syndrome* (IRS)⁴⁸. Una reciente revisión sistemática encontró un efecto beneficioso de éstos en los niveles de transaminasas séricas sólo en pacientes pediátricos⁴⁹.
- Pentoxifilina.** Esta metil-xantina utilizada para el tratamiento de la claudicación intermitente, como inhibidor de la fosfodiesterasa reduce *in vitro* e *in vivo* los niveles de TNF- α , por lo que se ha propuesto para el tratamiento de EHGNA. Una revisión sistemática que seleccionó 5 ensayos clínicos encontró que la pentoxifilina reducía los niveles séricos de transaminasas y mejoraba el puntaje de esteatosis e inflamación⁵⁰.
- Ezetimibe.** Es un inhibidor de la absorción de colesterol que en estudios en animales redujo la esteatosis y posterior fibrosis hepática inducida por dieta. Una revisión sistemática seleccionó 6 ensayos clínicos que evaluaron el efecto de ezetimibe en EHGNA. Al resumir los datos en meta-análisis el fármaco redujo los niveles de transaminasas y mejoró el puntaje histológico en esteatosis y balonamiento celular, pero no hubo efecto en inflamación y fibrosis⁵¹.

Existen varios estudios que han evaluado el efecto de orlistat en los niveles séricos de transaminasas como desenlace secundario pero la

evidencia disponible no permite calificar el efecto de este agente para el tratamiento de la obesidad en EHGNA. Algo similar ocurre con las estatinas y los agentes anti-hipertensivos que modulan el eje renina-angiotensina-aldosterona (IECA/ARA 2).

Las opciones de tratamiento deben ser analizadas de manera íntegra, la primera línea es el balance energético y la dieta (adherencia e impacto) y de forma complementaria con ejercicio físico, es necesario tener presente la existencia de variabilidad individual en los desenlaces en salud. El apoyo farmacológico debe ser evaluado de manera clínica, en vista de un ineficaz tratamiento no farmacológico.

Conclusiones

La inactividad física y la dieta hipercalórica/desequilibrada juegan un rol clave como factores predisponentes de la EHGNA y otras patologías crónicas. Las recomendaciones para la prevención y tratamiento, en cada etapa de progresión de la enfermedad, deben involucrar cambios de estilo de vida, especialmente vinculados a la dieta y el ejercicio físico. La adecuada planificación, educación y evaluación de la alimentación y actividad física será condicionante para el éxito y adherencia de las intervenciones. La consideración de terapia farmacológica puede ser una alternativa razonable en circunstancias clínicas que lo ameriten.

Referencias

- Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010; 42 (4): 272-82.
- The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). Management of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 325-48.
- Adams LA, Waters OR, Knudman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (4): 861-7.
- Santos LF, Hernández G, Puerta AV, Beltrán Ó, Botero RC, Mejía G. Non alcoholic fatty liver disease. The new

- millennium pandemia. *Rev Colomb Gastroenterol* 2010; 25 (4): 373-91.
5. Gariani K, Philippe J, Jornayvaz FR. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: From bench to bedside. *Diabetes Metab* 2013; 39 (1): 16-26.
 6. Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, Bantel H, Pathil A, Demir M, et al. Combined effects of the TM6SF2 rs58542926, PNPLA3 rs738409 and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: multicentre biopsy-based study. *J Lipid Res* 2017; 58 (1): 247-55.
 7. Dongiovanni P, Valenti L. A nutrigenomic approach to non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (7): E1534-49.
 8. Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: The good and the bad. *Clin Nutr* 2014; 33 (2): 186-90.
 9. Razavi Zade M, Telkabadi MH, Bahmani F, Salehi B, Farshbaf S, Asemi Z. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Liver Int* 2016; 36 (4): 563-71.
 10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Hepatology* 2012; 55 (6): 2005-23.
 11. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, et al. Comparison of Weight Loss Among Named Diet Programs in Overweight and Obese Adults. *JAMA* 2014; 312 (9): 923-33.
 12. Parker BM, Wu J, You J, Barnes DS, Yerian L, Kirwan JP, et al. Reversal of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *BMC Obes* 2017; 4: 32.
 13. Pan M-H, Lai C-S, Tsai M-L, Ho C-T. Chemoprevention of nonalcoholic fatty liver disease by dietary natural compounds. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58 (1): 147-71.
 14. Byrne CD. Dorothy Hodgkin Lecture 2012 Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: A new problem in diabetes management. *Diabet Med* 2012; 29 (9): 1098-107.
 15. Fan J-G, Cao H-X. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (4): 81-7.
 16. Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (2): 283-9.
 17. Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57 (6): 2525-31.
 18. Chung M, Jiantao M, Kamal P, Berger S, Lau J, Lichtenshtein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100 (3): 833-49.
 19. Page KA, Chan O, Arora J, Belfort-DeAguiar R, Dzuira J, Roehmholdt B, et al. Effects of Fructose vs Glucose on Regional Cerebral Blood Flow in Brain Regions Involved With Appetite and Reward Pathways. *JAMA* 2013; 309 (1): 63-70.
 20. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum NN, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol* 2017; 46 (3): 1029-56.
 21. Ferramosca A, Di Giacomo M, Zara V. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: New insights and updates. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (23): 4146-57.
 22. Masterjohn C, Bruno RS. Therapeutic potential of green tea in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev* 2012; 70 (1): 41-56.
 23. Chen S, Teoh NC, Chitturi S, Farrell GC. Coffee and non-alcoholic fatty liver disease: Brewing evidence for hepatoprotection?. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29 (3): 435-41.
 24. Norma general técnica n° 148 sobre guías alimentarias para la población. Ministerio de Salud de Chile, mayo 2013.
 25. Smart NA, King N, McFarlane JR, Graham PL, Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2016; bjsports-2016-096197.
 26. Rabol R, Petersen KF, Dufour S, Flannery C, Shulman GI. Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108 (33): 13705-9.
 27. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB, Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism* 2017; 68: 119-32.
 28. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66 (1): 142-52.
 29. Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Shields AT, Tanner

- CJ, Piner LW, et al. Effects of aerobic vs resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. *AJP Endocrinol Metab* 2011; 301 (5): E1033-9.
30. Willis LH, Slentz CA, Bateman LA, Shields AT, Piner LW, Bales CW, et al. Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *J Appl Physiol* 2012; 113 (12): 1831-7.
 31. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol* 2012; 590 (5): 1077-84.
 32. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2014; 48 (16): 1227-34.
 33. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml C, et al. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2009; 58 (9): 1281-8.
 34. Gibala MJ, Gillen JB, Percival ME. Physiological and Health-Related Adaptations to Low-Volume Interval Training: Influences of Nutrition and Sex. *Sports Med* 2014; 44 (2): S127-37.
 35. Hawley JA, Burke LM, Phillips SM, Spriet LL. Nutritional modulation of training-induced skeletal muscle adaptations. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 110 (3): 834-45.
 36. Kenneally S, Sier JH, Moore JB. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4 (1): e000139.
 37. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Reports* 2013; 1 (1): 57-64.
 38. He L, Liu X, Wang L, Yang Z. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (42): e4947.
 39. Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31 (1): 23-31.
 40. Dong Y, Lv Q, Li S, Wu Y, Li L, Li J, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41 (3): 284-95.
 41. Sato K, Goshō M, Yamamoto T, Kobayashi Y, Ishii N, Ohashi T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 2015; 31 (7-8): 923-30.
 42. Elgebaly A, Radwan IA, Aboelnas MM, Ibrahim HH, Eltoomy MF, Atta AA, et al. Systematic Review and Meta-Analysis Resveratrol supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; 26 (1): 59-67.
 43. Kattan E, Candia R, Barrera F. Eficacia y seguridad del ácido obeticoólico, agonista del receptor X farnesoide en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática no alcohólica. *Gastroenterol. latinoam* 2014; 25: 50-4.
 44. Xiang Z, Chen Y, Ma K, Ye Y, Zheng L, Yang Y, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13 (1): 140.
 45. Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, Saokaew S, Thakkinstian A, Kowdley KV, et al. Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine* 2016; 95: 32-47.
 46. He X-X, Wu X-L, Chen R-P, Chen C, Liu X-G, Wu B-J, et al. Effectiveness of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11 (10): e0162368.
 47. Jump DB, Lytle KA, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2017; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723414>0Ahttp://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725817301870.
 48. Sáez-Lara MJ, Robles-Sánchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Gil A. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A review of human clinical trials. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (6): E928-43.
 49. Gao X, Zhu Y, Wen Y, Liu G, Wan C. Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res* 2016; 46 (12): 1226-33.
 50. Du J. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (2): 569.
 51. Nakade Y, Murotani K, Inoue T, Kobayashi Y, Yamamoto T, Ishii N, et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2017; 47 (13): 1417-28.