



**Cómo citar este artículo:**

Celis, A. (2022). Suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 frente a una dieta mediterránea como tratamiento para la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *MLS Health & Nutrition Research*, 1(2), 182-197

**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

[celisegurenandrea@gmail.com](mailto:celisegurenandrea@gmail.com) <https://orcid.org/0000-0001-5974-0095>

**Resumen.** 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. 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. Método: Se realizó una revisión bibliográfica, para la cual se consultaron y seleccionaron 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), obteniendo así un total de 17 estudios pertenecientes a la base de datos PubMed, los cuales fueron analizados en profundidad. Resultados y discusión: 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.

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

**Abstract.** 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. Method: A bibliographic review was carried out, for which several scientific articles

were consulted and selected from various databases, documents and the online information service provided by the National Library of Medicine of the United States (MedlinePlus), thus obtaining a total of 17 studies belonging to the PubMed database, which were analyzed in depth. Results and discussion: 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.

**Keywords:** omega 3, NAFLD, Mediterranean diet, metabolic syndrome, NASH.

## **Introducción**

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 (2). La EHGNA tiene diferentes estadios, 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 adecuado junto a ejercicio físico para la pérdida de peso, o si progresa se puede convertir en esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cursando con inflamación y daño en las células. La EHNA puede desarrollar distintos estadios de fibrosis, lo que 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. Por ello, es necesario descubrir más acerca del tratamiento adecuado para esta enfermedad (1,3–8).

La EHGNA es la enfermedad hepática crónica más prevalente en 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. De los pacientes con la EHGNA aproximadamente un 20 - 25% padecen EHNA, dentro de este porcentaje, el 20% progresará y desarrollará cirrosis hepática (5,6,9–12). 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 (5,6,9,12).

En la aparición y progresión de esta patología están implicados ciertos factores de riesgo metabólicos, polimorfismos genéticos, una dieta inadecuada constituida por un exceso de energía o los cambios en la composición de la microbiota intestinal (MI), lo que provoca un incremento de la grasa corporal y RI en los tejidos periféricos (13,14). Principalmente se asocia 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 (1,6,15).

Según varias publicaciones, un cambio en el estilo de vida gracias al control y reducción de los factores de riesgo, en especial de las comorbilidades metabólicas asociadas constituyen el tratamiento actual para esta enfermedad. 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. Es necesario suministrarle a los pacientes con EHGNA las vacunas contra la hepatitis A y la hepatitis

B (1,5,10,16,17). 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 (5,10).

Ligado a todo ello, en estos últimos 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). Ambos tratamientos nutricionales son actualmente estudiados y considerados una vía adecuada de actuación debido a sus numerosos efectos beneficiosos como tratamiento para esta enfermedad (15,18–20).

El objetivo principal de esta revisión es evaluar que manejo nutricional es más efectivo como tratamiento de la EHGNA, si la suplementación con AGPI  $\omega$ -3 o una DietMed.

### Metodología

Se realizó una búsqueda de artículos científicos relacionados con el tema, dando prioridad a estudios y ensayos clínicos en seres humanos, revisiones sistemáticas y meta-análisis relevantes utilizando las bases de datos de: Pubmed, Scielo y Science Direct.

La búsqueda bibliográfica de artículos comenzó en enero de 2022 y finalizó en abril de 2022.

Para localizar los artículos utilizados en esta revisión se aplicaron unos criterios de inclusión de 5 años de antigüedad, a excepción de artículos relevantes de años anteriores; artículos con muestra significativa y revistas indexadas con un factor de impacto mayor de 1,5.

Se utilizaron las siguientes palabras clave en las bases de datos para la búsqueda de artículos de los diferentes apartados:

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

Los criterios de exclusión fueron: artículos con una antigüedad superior a 5 años, que no se adecuasen al tema de interés, la muestra no fuese significativa o hubiera imposibilidad de leer más allá del título/resumen.

Finalmente de todos los artículos encontrados se seleccionaron e incluyeron dentro de la revisión un total de 17 artículos: 4 estudios abarcan la relación entre DietMed y EHGNA; 4 estudios abarcan la relación entre DietMed, actividad física y EHGNA; 7 estudios abarcan la relación entre la suplementación con AGPI  $\omega$ -3 y EHGNA y 2 estudios abarcan la relación entre la suplementación con DHA y EHGNA. Todos ellos fueron analizados en profundidad.

(2022) MLSHN, 1(2), 182-197

## Resultados

### *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 (18,21–23).

En los siguientes apartados se analizarán los efectos secundarios y los efectos beneficiosos de este patrón dietético sobre la EHGNA.

### *Efectos adversos de la dieta mediterránea*

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 (23).

### *Efectos beneficiosos de la dieta mediterránea*

Este tipo de dieta está caracterizada 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 EHGNA, ya que un consumo elevado de fructosa produce una acumulación de lípidos en el hígado, por tanto, al ser este patrón dietético bajo en fructosa reduce las probabilidades de padecer esta enfermedad. 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 (24,25). 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 (4,7,24,26).

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, el consumo elevado de fibra puede favorecer el enriquecimiento de ciertas bacterias en el intestino, como las *Firmicutes*, que son las encargadas de degradar la fibra, lo que provoca un incremento de los AGCC como el butirato, este se encarga de eliminar la inflamación del hígado (27). 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 (18,24,27–29).

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 (21,24,28).

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 cafeína y polifenoles. También tiene efecto hepatoprotector al reducir la fibrosis del hígado (24,26,30).

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 (18,21,28). 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 (31).

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*), lo que resulta muy importante para la pérdida de grasa en el hígado y por tanto, para el tratamiento de la EHGNA (18,23,24,28,31,32). 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(33–35,31,26,18).

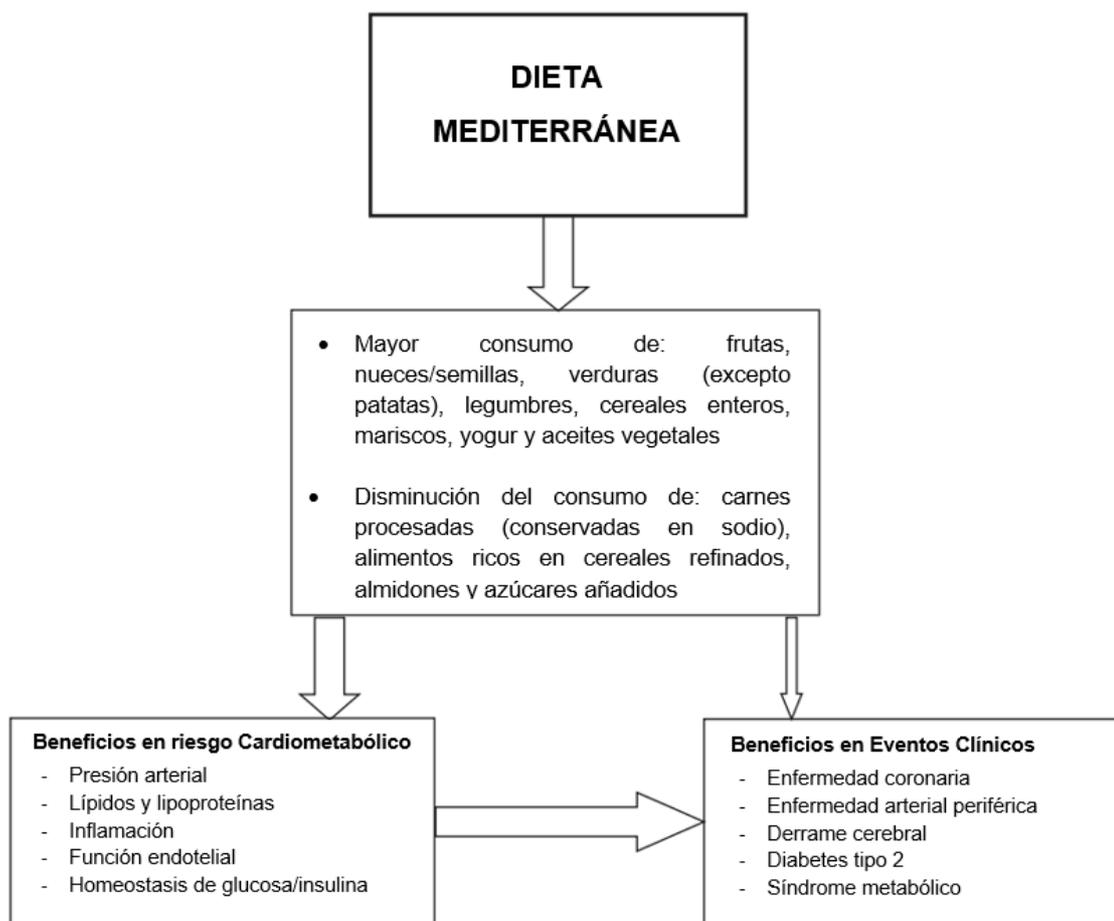


Figura 1. Características de la DietMed y sus beneficios a nivel cardiometabólico y de eventos clínicos. La mejora de los factores de riesgo cardiometabólico asociados al consumo de la DietMed puede conducir a la prevención de eventos clínicos. El grosor de las flechas no es proporcional a los beneficios observados (cardiometabólico o clínico), pero puede indicar una diferente jerarquía de efectos (34).

### 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) (36). 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 (16,19,24,37,38).

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 eicosapentaenoico (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) (16,19,39).

(2022) MLSHN, 1(2), 182-197

En los siguientes apartados se analizarán los efectos secundarios y los efectos beneficiosos de los AGPI  $\omega$ -3 sobre la EHGNA.

*Efectos adversos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3*

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 (37).

*Efectos beneficiosos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3*

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 (20,39–41). Estos ácidos grasos se utilizan para diferentes procesos de nuestro organismo, como mantener estables los niveles de colesterol, además, disminuyen la cantidad de TG en el hígado, lo que justificaría su utilización en la EHGNA para la pérdida de grasa en el hígado (37,42).

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 (43) (Figura 2). Pero en el caso de la EHNA, la suplementación con AGPI  $\omega$ -3 no supuso ninguna mejora (19,20).

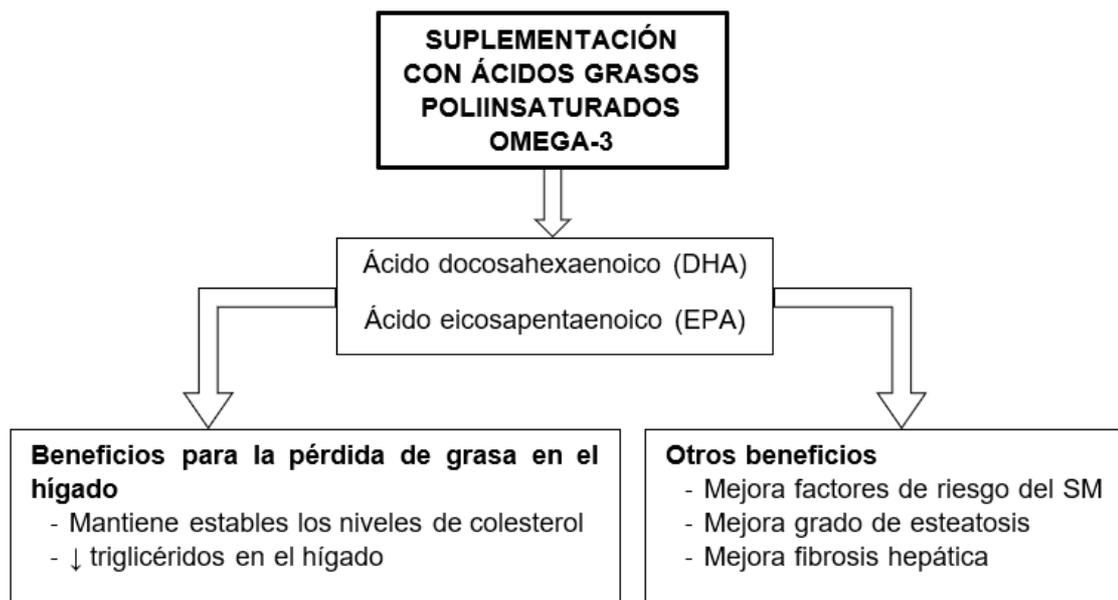


Figura 2. Tipos de AGPI  $\omega$ -3 y sus beneficios para la pérdida de grasa en el hígado y otros factores de riesgo (37,42,43).

**Discusión**

En cuestión a la DietMed, 3 estudios abarcan la relación entre DietMed y EHGNA, y otros 3 estudios abarcan la relación entre DietMed, actividad física y EHGNA. En la *tabla 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 (11,15,29,31,32,44).

Tabla 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 (11,15,29,31,32,44).

Autor, año (Ref.)	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Características	Resultados
<b>DietMed y EHGNA</b>				
Chen et al., 2019 (31)	Estudio retrospectivo de casos y controles	n = 1068 (534 con EHGNA y 534 sin) (31,8% mujeres)	Edad 18–70 años	<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 (29)	Estudio transversal retrospectivo	n = 73 con EHGNA (31,5% mujeres)	Edad 34–56 años	<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 (MedDietScore) y consumo de cereales integrales.</li> </ul>
Aller et al., 2018 (11)	Estudio transversal de adherencia a la DietMed	n = 203 con EHGNA comprobada por biopsia (43,3% mujeres)	Edad 44-49 años	<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 EHGNA en participantes obesos</li> <li>- Adherencia a la dieta mediterránea como factor protector independiente para fibrosis hepática y EHGNA en participantes con sobrepeso.</li> </ul>
<b>DietMed, actividad física y EHGNA</b>				
Konerman et al., 2018 (44)	Estudio de cohortes	n = 403 que completaron el programa MetFit en la Universidad de Michigan entre 2008 y 2016 (37,5 % mujeres)	Edad 45–63 años Duración = 12 y 24 semanas	<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>
Bullón-Vela et al., 2019 (32)	Estudio transversal	n = 328 con SM que participan en el estudio PREDIMED-Plus (45,1% mujeres)	Edad 55-75 (hombres) y 60-75 (mujeres) años	<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</li> </ul>

				hepática no invasivo
Gelli et al., 2017 (15)	Estudio observacional	n = 46 con EHGNA (37% mujeres)	Edad 26–71 años Duración = 6 meses	<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> <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> </ul> 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

En el trabajo de Gelli et al (15), 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 (27) 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, aunque los estudios que lo respaldan son limitados.

En el meta-análisis realizado por Akhlaghi et al. (28) 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 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 y 1 estudio abarca la relación entre la suplementación con DHA y EHGNA. En la *tabla 2* 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 (38), en el que no se han visto efectos significativo en ningún parámetro.

Tabla 2

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 (38,41,42,45,46).

Autor, año (Ref.)	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Características	Resultados
Scorletti et al., 2014 (46)	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo WELCOME	n = 103 adultos con EHGNA confirmada e o con pruebas de imagen de características clínicas	Edad >18 años Duración= 15-18 meses Omacor (DHA 380mg+EPA 460mg)= 4 g/día Placebo (aceite de oliva)= 4g/día	El tratamiento con DHA+EPA: - Enriquecimiento de DHA en eritrocitos - ↓ del % medio de grasa hepática en pacientes con EHGNA.
Hodson et al., 2017 (42)	Estudio piloto, subestudio pre especificado del ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo WELCOME	n = 24 adultos con EHGNA (del estudio WELCOME)	Edad >18 años Duración = 15-18 meses Omacor (DHA 380mg+EPA 460mg) = 4g/día Placebo (aceite de oliva)= 4g/día	Las personas que lograron un cambio en el enriquecimiento de DHA de los eritrocitos de $\geq 2\%$ : - Cambios favorables en el metabolismo de los ácidos grasos hepáticos y la sensibilidad a la insulina - ↓ el contenido de grasa hepática.
Capanni et al., 2006 (45)	Estudio piloto con AGPI $\omega$ -3 y placebo, para un futuro ensayo controlado aleatorizado doble ciego	n = 56 adultos con EHGNA	Edad 32–77 años Duración = 12 meses AGPI $\omega$ -3 (EPA0,9/DHA1,5)= 1g/día Placebo = pacientes control sin terapia	- ↓ Nivel sérico de TG y ALT - Mejora características ultrasonográficas ( $\uparrow$ índice de perfusión Doppler (DPI), relación entre el flujo sanguíneo de la arteria hepática y el flujo sanguíneo total del hígado) - Mejora del flujo sanguíneo hepático al $\downarrow$ la acumulación de grasa intrahepática.
Sangouni et al., 2021 (38)	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego con placebo	n = 60 pacientes diabéticos con EHGNA	Edad 18–65 años Duración = 12 semanas AGPI $\omega$ -3 (EPA360mg + DHA 240mg) = 200mg/día	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).

		Placebo (parafina líquida) = 200mg/día	
Pacifico et al., 2015 (41)	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego con placebo	n = 58 niños con EHGNA	<p>Edad &lt;18 años</p> <p>Duración = 6 meses</p> <p>AGPI <math>\omega</math>-3 (DHA) = 250mg/día</p> <p>Placebo (ácido linoleico) = 290 mg</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>

El ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (43) 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 (19) 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 (40), 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. (36) 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.

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. 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. 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 (11,15,19,27–29,31,32,36,38,40–46).

Respecto a las limitaciones, aunque en alguno de los estudios no se encuentran limitaciones, en la mayoría de ellos el número de muestra de la población es muy pequeño y el tiempo del estudio muy corto. Además, en algunos hay ausencia de grupo control o no son de carácter prospectivo. Es importante destacar que cada grupo de investigación utiliza distintos marcadores para evaluar la progresión o mejora de la EHGNA tanto en los estudios de DietMed (SM, perímetro de cintura, HDL, niveles séricos de adiponectina, etc) como en los de AGPI  $\omega$ -3 (contenido grasa hepática, nivel sérico TG, índice de perfusión Doppler (DPI), etc), lo que dificulta la comparación de los resultados.

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; investigar en mayor profundidad los resultados de estas intervenciones en poblaciones con EHNA y la elaboración de futuros estudios sobre el tratamiento para la EHGNA con una DietMed junto a la suplementación con AGPI  $\omega$ -3.

### **Conclusiones**

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 futuros 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). Hígado graso [Internet]. National Library of Medicine; [citado 19 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/fattyLiverdisease.html>
- (2). Schwabe RF, Greten TF. Gut microbiome in HCC – Mechanisms, diagnosis and therapy. *J Hepatol.* 1 de febrero de 2020;72(2):230-8.
- (3). 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.
- (4). Jegatheesan P, De Bandt JP. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. *Nutrients.* marzo de 2017;9(3):230.
- (5). Enfermedad por hígado graso. American College of Gastroenterology. [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://gi.org/patients/recursos-en-espanol/enfermedad-por-higado-graso/>
- (6). 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.
- (7). 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.
- (8). Análisis metabólico 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>
- (9). 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.
- (10). 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.
- (11). 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 Organ Of Soc Espanola Patol Dig.* abril de 2019;111(4):256-63.
- (12). 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.
- (13). 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.
- (14). 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.
- (15). 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.

(16). 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.

(17). 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.

(18). 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.

(19). 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.

(20). 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.

(21). 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.

(22). Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res.* marzo de 2019;124(5):779-98.

(23). Dieta mediterránea: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 19 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000110.htm>

(24). 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.

(25). 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.

(26). 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.

(27). 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.

(28). 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.

(29). 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.

(30). 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.

(2022) MLSHN, 1(2), 182-197

- (31). Chen B bing, 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.
- (32). 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.
- (33). 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.
- (34). 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.
- (35). 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.
- (36). 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.
- (37). Ácidos grasos Omega 3: MedlinePlus medicinas [Internet]. [citado 19 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a607065-es.html>
- (38). 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.
- (39). 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.
- (40). 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.
- (41). 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.
- (42). 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.
- (43). 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.
- (44). 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.

(45). 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.

(46). 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.

**Fecha de recepción:** 20/10/2022

**Fecha de revisión:** 02/11/2022

**Fecha de aceptación:** 29/11/2022