

Tratamiento no farmacológico de la NAFLD/NASH

Marina Rojo

Médico de familia del Instituto de investigación del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona

Jorge Navarro Pérez

Médico del Departamento de Salud de Valencia-Clínico-Malvarrosa, Incliva, Valencia

RESUMEN

El tratamiento primario de NAFLD es la pérdida de peso, mejores patrones de alimentación y ejercicio. El beneficio cardiometabólico y la reducción de la grasa hepática se pueden observar con una pérdida de peso > 5 %. Una mayor pérdida de peso proporciona mayores beneficios y puede revertir la esteatohepatitis o fibrosis hepática (10 % de pérdida de peso). Las recomendaciones dietéticas sugieren un déficit energético de 500-750 kcal/día, en combinación con ejercicio. La calidad de la dieta es clave.

Existe una relación dosis-respuesta entre NAFLD y actividad física. Cuánta más actividad física se realice, mejor. El mejor ejercicio a recomendar es aquel que el paciente sea capaz de hacer, disfrutar y mantener en el tiempo.

Por lo tanto, el tratamiento no farmacológico de la NAFLD se enfoca en un estilo de vida saludable con pérdida de peso, dieta saludable, ejercicio físico, disminuir el consumo de alcohol, control del estrés e higiene del sueño, así como el control de la diabetes, colesterol y triglicéridos.

Palabras clave: esteatosis, tratamiento no farmacológico, NASH, NAFLD, ejercicio, sueño, estrés, tratamiento dietético.

INTRODUCCIÓN

El hígado es el órgano más importante en el metabolismo energético y, como consecuencia de la epidemia de obesidad a nivel mundial, las enfermedades hepáticas han aumentado¹. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) también denominada más recientemente como enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés) es una de estas manifestaciones, siendo la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) su forma progresiva, pudiendo culminar en cirrosis y cáncer hepatocelular (CHC)².

grasa hepática se pueden observar con una pérdida de peso > 5 %. Una mayor pérdida de peso proporciona mayores beneficios y puede revertir la esteatohepatitis o fibrosis hepática (10 % de pérdida de peso). Algunos medicamentos para la diabetes y la obesidad pueden ser beneficiosos, y la cirugía bariátrica también es efectiva para perder peso y reducir la grasa del hígado en personas con obesidad severa³. Es importante señalar que las medidas descritas a continuación deben ir de la mano del control de los niveles de glucemia, colesterol y triglicéridos en personas que presenten alteraciones en dichos parámetros.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA NAFLD/NASH

El tratamiento primario de NAFLD es la pérdida de peso con una dieta baja en calorías; restricción de grasas saturadas, almidón y azúcar; mejores patrones de alimentación (p. ej., dieta mediterránea y alimentos integrales mínimamente procesados); y ejercicio. El beneficio cardiometabólico y la reducción de la

Reducción de peso

Se ha descrito que una pérdida de peso del 3 % al 5 % puede reducir la esteatosis, una pérdida de peso de entre el 5 % y 7 % puede resolver la esteatosis, mientras que mayores reducciones de peso (≥ 10 %) pueden incluso mejorar la fibrosis hepática⁴. Desafortunadamente, menos del 50 % de los pacientes que se someten a tratamientos multidisciplinarios intensivos de reducción de peso logran conseguir la meta de bajar de peso⁵.

Si a esto se le suma el hecho de que grandes fluctuaciones de peso pueden exacerbar la lesión hepática, las estrategias implementadas para la reducción de peso deberían ser bien planificadas y poder ser sostenibles en el tiempo⁶.

Para promover la pérdida de peso se han probado diversas estrategias que incluyen la combinación de patrones dietéticos y distintos tipos de actividad física. Aunque existen patrones de alimentación con mayor evidencia de ser saludables, se ha observado que en general las dietas hipocalóricas bajas en carbohidratos y altas en grasas tienen los mismos efectos beneficiosos sobre la acumulación de lípidos intrahepáticos que las dietas hipocalóricas tradicionales bajas en grasas⁷.

Un reciente metaanálisis de 43 estudios que involucran 2.809 participantes encontró evidencia de una relación dosis-respuesta entre la magnitud de la pérdida de peso y el grado de mejora hepática de la esteatosis y resolución de NASH, pero no para fibrosis⁸.

Dieta

Para promover la pérdida de peso, la mayoría de las recomendaciones dietéticas para NAFLD se centran en la restricción calórica, sugiriendo un déficit energético de 500-750 kcal/día, en combinación con ejercicio y hábitos de vida saludable⁴. Sin embargo, es importante señalar que la calidad de la dieta también juega un papel clave, en el tratamiento de esta patología.

Carbohidratos

Una dieta rica en carbohidratos, especialmente alta en fructosa, es la principal causa de la obesidad, la resistencia a la insulina y el desarrollo de NAFLD⁹. En particular, se ha asociado el alto consumo de fructosa con la aparición de NAFLD, pero cabe resaltar que el tipo de fructosa al que se hace referencia es aquella proveniente de bebidas carbonatadas, bebidas endulzadas artificialmente, bollería, golosinas, frutas enlatadas, mermeladas, jaleas y productos lácteos endulzados, no la proveniente del consumo de la fruta natural, cuya matriz alimentaria confiere beneficios para la salud. Por tanto, se recomienda que el consumo de azúcar simple se mantenga por debajo del 10 % de la ingesta calórica total diaria¹⁰.

Aunque los porcentajes específicos de macronutrientes de la dieta no están bien establecidos, se recomienda que los carbohidratos constituyan entre el 45 y el 50 % de la dieta¹¹, ya que se ha demostrado un aumento en la lipogénesis *de novo* de hasta cuatro veces tras el consumo de dietas con mayores proporciones de carbohidratos, especialmente en personas con sensibilidad a la insulina; y, cuando superan el 67 % del valor calórico total, puede observarse este fenómeno incluso en personas sin sensibilidad a la insulina¹².

Si bien, las dietas muy bajas en carbohidratos están ganando popularidad como un enfoque eficaz para la pérdida de peso, aún existe una gran controversia con respecto a sus efectos metabólicos y la sostenibilidad a largo plazo, particularmente en el contexto de NAFLD¹³; adicionalmente un consumo de carbohidratos inferior al 40 % del valor calórico total se asociado con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas.

Por otro lado, la calidad y el tipo de carbohidratos también pueden influenciar el desarrollo y la progresión de la esteatosis hepática. De este modo, se ha sugerido que las dietas bajas en índice glucémico (IG) y carga glucémica (GL) pueden reducir la masa grasa hepática y los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en personas con NAFLD¹⁴, por lo que parece una buena estrategia recomendar el consumo de alimentos de bajo índice y carga glicémica. En pacientes en tratamiento con insulina habría que preferir alimentos con $IG \leq 58$ ya que se ha demostrado que el consumo de alimentos con mayor IG tiene una asociación significativa con el desarrollo de esteatosis hepática¹⁵.

Lípidos

Diversos estudios señalan una asociación entre la ingesta de colesterol (pero no del consumo total de grasas) y el desarrollo de NASH o cirrosis¹⁶. Asimismo, existe evidencia de que las dietas ricas en grasas saturadas (SFA) aumentan el contenido de lípidos intrahepáticos más que las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados PUFA o ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) en personas con NAFLD¹⁷. El consumo tanto de los PUFA como de los MUFA han demostrado un papel protector en la acumulación de grasa e incluso reducción en la acumulación de la grasa hepática en pacientes con prediabetes, diabetes tipo 2 y NAFLD, a diferencia de dietas con una proporción muy alta de SFA¹⁸.

De acuerdo con las guías de práctica clínica para el manejo de NAFLD en España, la recomendación de consumo total de lípidos totales de la dieta es del 20 al 25 %¹⁹, de los cuales se debe privilegiar el consumo de grasas mono y poliinsaturadas, limitando el de las saturadas.

Proteínas

El mantenimiento de la masa muscular es elemental para los pacientes con NAFLD, ya que la sarcopenia es un factor de riesgo independiente para su desarrollo. Aunque de forma genérica la recomendación de ingesta de proteínas actual para adultos es de 0,8 g/kg de peso corporal, una mayor ingesta de proteínas (1,0-1,6 g/kg de peso corporal) se asocia con una menor adiposidad y riesgo de enfermedad cardiovascular¹³, por lo que cabe considerar un aporte superior a los 0,8 g/kg de peso corporal, según las características del paciente.

Dieta mediterránea

La implementación de la dieta mediterránea (MDiet) (35 % de carbohidratos de bajo índice glucémico, 45 % de grasas ricas en MUFA y 15-20 % de proteínas) como tratamiento del NAFLD ha mostrado una disminución de ALT más significativa y una reducción de la esteatosis hepática en comparación con otras dietas como la dieta de la Asociación Estadounidense de Diabetes (50-55 % de carbohidratos, 30 % de grasas y 20 % de proteínas), o la dieta de bajo índice glucémico (50-55 % de carbohidratos de bajo índice glucémico, 30 % de grasas, 15-20 % de proteínas)^{20,21}.

Uno de los principales beneficios atribuidos a la MDiet radica en el contenido en aceite de oliva (rico en MUFA) con independencia del consumo calórico total de la dieta, así como de la ingesta de alimentos ricos en omega-3, frutas, vegetales, frutos secos, fibra y, por otra parte, la reducción de grasas saturadas, azúcares simples y alimentos ultraprocesados¹⁹.

En este sentido, un reciente metaanálisis aporta sólidas evidencias de la MDiet en la mejora de los parámetros de riesgo cardiovascular y la reducción eficaz del contenido de grasa hepática²².

Ejercicio

La realización de actividad física en personas con hígado graso es una recomendación determinante para el control metabólico. La práctica regular del ejercicio físico es capaz de reducir el contenido de grasa hepática aún sin presentarse una pérdida de peso importante². El principal objetivo es disminuir el sedentarismo, para lo que vale tanto la realización de ejercicio físico (correr, musculación, pilates, yoga) como la actividad física (tareas domésticas, jardinería, subir y bajar escaleras), es decir, estar en movimiento de manera constante y permanecer la menor cantidad de tiempo posible sentado o en reposo.

Existe una relación dosis-respuesta entre la NAFLD y la actividad física, por lo tanto, cuánta más actividad física se realice a lo largo del día, mejor; sin importar si esta proviene de múltiples sesiones cortas de actividad física a lo largo del día o de largos períodos de actividad específicos²³.

Respecto al tipo de ejercicio físico a preferir, se ha reportado que tanto la práctica de ejercicio aeróbico como el entrenamiento de resistencia son capaces de reducir de manera eficaz la esteatosis hepática²³. Sin embargo, un metaanálisis encontró que el entrenamiento de resistencia mejora la esteatosis hepática con requerimientos de energía reducidos, en comparación con el ejercicio aeróbico²⁴. No obstante, el mejor ejercicio a recomendar es aquel que el paciente sea capaz de hacer, disfrutar y mantener en el tiempo.

Estilo de vida

Aunque se ha descrito previamente que parte elemental del tratamiento no farmacológico del hígado graso consiste en la reducción de la masa grasa corporal a través de una dieta y ejercicio adecuados, existen otros factores que se deben considerar tanto para la consecución de este objetivo de reducción de peso, como para la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Consumo de alcohol

Las recomendaciones sobre los niveles seguros de consumo de alcohol varían en todo el mundo; en este sentido, aún no hay certeza ni una dirección clara acerca de los niveles seguros de consumo de alcohol para personas con NAFLD establecida²⁵.

Una reciente revisión sistemática señala que cualquier nivel de ingesta de alcohol en NAFLD puede ser perjudicial para la salud del hígado por lo que los autores sugieren recomendar la abstinencia total del consumo de alcohol²⁵. Aunque, un metaanálisis previo encontró una asociación inversa entre el consumo moderado de alcohol con la fibrosis hepática avanzada entre los pacientes con NAFLD²⁶; en este sentido, otro metaanálisis apunta cierto papel protector del consumo moderado de alcohol (no más de 40 g/día) tanto en el desarrollo de NAFLD como en su progresión a NASH, efecto protector más alto en mujeres que en hombres²⁷.

Estrés

Se sabe que el estrés psicosocial está asociado con un aumento de las tasas de prevalencia de varias enfermedades cardiometabólicas, entre ellas la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión (HTA) y, en general, las enfermedades cardiovasculares (CVD). El estrés implica respuestas tanto conductuales como biológicas, que activan el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA), dando como resultado niveles elevados de cortisol y biomarcadores proinflamatorios, los cuales podrían estar involucrados en el desarrollo de la NAFLD²⁸.

Adicionalmente, se ha descrito que un mayor nivel de estrés percibido aumenta el riesgo de NAFLD²⁹; incluso combatiendo otros factores de riesgo como el tabaquismo, el sedentarismo o el consumo de alcohol, mientras los niveles de estrés elevados se mantengan, la prevalencia de NAFLD permanece, lo que sugiere que el manejo del estrés debe incluirse en el tratamiento de NAFLD²⁸.

Sueño

La mala calidad del sueño y la privación del mismo están íntimamente asociadas con la obesidad, uno de los factores clave en la patogenia de la NAFLD. Se ha sugerido que la asociación entre la mala calidad del sueño y el desarrollo de NAFLD tiene que ver con el papel de las citocinas inflamatorias, la interleucina 6 y el TNF- α , dado que estas citocinas aumentan con los trastornos del sueño y desempeñan un papel en la patogenia de la NAFLD al aumentar la lipólisis de los adipocitos; asimismo, la privación del sueño puede afectar el eje suprarrenal del hipotálamo y la hipófisis, lo que a su vez afecta el metabolismo del cortisol y conduce a la acumulación de grasa hepática³⁰.

Por otro lado, se ha reportado que el insomnio puede aumentar el apetito como resultado de cambios hormonales, como el aumento del nivel de grelina y la disminución del nivel de

leptina, lo que lleva a una mayor ingesta calórica; adicionalmente, la falta de sueño está asociado con la fatiga, por lo que las personas que lo padecen pueden ser menos activas físicamente aumentando con ello el riesgo presentar obesidad³¹. Así, la realización de recomendaciones de higiene de sueño resulta imprescindibles para estos pacientes.

CONCLUSIONES

El tratamiento no farmacológico de la NAFLD se enfoca en la adopción de un estilo de vida saludable que incluye pérdida de peso, dieta saludable, ejercicio físico, disminuir o evitar el consumo de alcohol, técnicas de control de estrés e higiene del sueño, así como el control de la diabetes y los niveles de colesterol y triglicéridos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Jan 20;15(1):11-20. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.109>
2. Raza S. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Frontiers in Bioscience* [Internet]. 2021;26(2):4892. Disponible en: <https://imrpress.com/journal/FBL/26/2/10.2741/4892>
3. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice* [Internet]. 2022 May;28(5):528-62. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1530891X22000908>
4. Hannah WN, Harrison SA. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2016 May 6;61(5):1365-74. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-016-4153-y>
5. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* [Internet]. 2012 Apr 27;55(4):885-904. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-011-2446-4>
6. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Dec;28:81-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.12244>
7. Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* [Internet]. 2011 May;53(5):1504-14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24242>
8. Koutoukidis DA, Koshariis C, Henry JA, Noreik M, Morris E, Manoharan I, et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* [Internet]. 2021 Feb;115:154455. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002604952030319X>
9. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Jun;48(6):993-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827808001645>
10. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Sep 28;23(36):6549-70. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i36/6549.htm>

11. Gao Y, Hua R, Hu K, Wang Z. Carbohydrates deteriorate fatty liver by activating the inflammatory response. *Nutr Res Rev* [Internet]. 2022 Dec 28;35(2):252-67. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0954422421000202/type/journal_article
12. Worm N. Beyond Body Weight-Loss: Dietary Strategies Targeting Intrahepatic Fat in NAFLD. *Nutrients* [Internet]. 2020 May 6;12(5):1316. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1316>
13. Moore MP, Cunningham RP, Dashek RJ, Mucinski JM, Rector RS. A Fad too Far? Dietary Strategies for the Prevention and Treatment of NAFLD. *Obesity* [Internet]. 2020 Oct 6;28(10):1843-52. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.22964>
14. Parker A, Kim Y. The Effect of Low Glycemic Index and Glycemic Load Diets on Hepatic Fat Mass, Insulin Resistance, and Blood Lipid Panels in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2019 Oct 1;17(8):389-96. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2019.0038>
15. Valtueña S, Pellegrini N, Ardigò D, del Río D, Numeroso F, Scazzina F, et al. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2006 Jun 1;84(1):136-42. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/84/1/136/4632970>
16. Horn CL, Morales AL, Savard C, Farrell GC, Ioannou GN. Role of Cholesterol-Associated Steatohepatitis in the Development of NASH. *Hepatol Commun* [Internet]. 2022 Jan 24;6(1):12-35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep4.1801>
17. Yki-Järvinen H, Luukkonen PK, Hodson L, Moore JB. Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Nov 13;18(11):770-86. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41575-021-00472-y>
18. Lombardi R, Iuculano F, Pallini G, Fargion S, Fracanzani AL. Nutrients, Genetic Factors, and Their Interaction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Nov 19;21(22):8761. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8761>
19. Aller R, Fernández-Rodríguez C, lo 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* [Internet]. 2018;41(5):328-49. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570518300037>
20. Fraser A, Abel R, Lawlor DA, Fraser D, Elhayany A. A modified Mediterranean diet is associated with the greatest reduction in alanine aminotransferase levels in obese type 2 diabetes patients: results of a quasi-randomised controlled trial. *Diabetologia* [Internet]. 2008 Sep 3;51(9):1616-22. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-008-1049-1>
21. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2013 Jul;59(1):138-43. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827813001347>
22. Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T, et al. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2021 Aug 19;41(03):225-34. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0041-1723751>
23. Hallsworth K, Adams LA. Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures. *JHEP Reports* [Internet]. 2019 Dec;1(6):468-79. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589555919301302>
24. 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* [Internet]. 2017 Jan;66(1):142-52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816304883>
25. Jarvis H, O'Keefe H, Craig D, Stow D, Hanratty B, Anstee QM. Does moderate alcohol consumption accelerate the progression of liver disease in NAFLD? A systematic review and narrative synthesis. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Jan 4;12(1):e049767. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2021-049767>
26. Wijarnpreecha K. Modest alcohol consumption and risk of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2021; Disponible en: http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2021/ev-03-2021-15-AG_5585-0612.pdf
27. Sookoian S, Castaño GO, Pirola CJ. Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of 43 175 individuals. *Gut* [Internet]. 2014 Mar;63(3):530-2. Disponible en: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2013-305718>
28. Shea S, Lionis C, Kite C, Atkinson L, Chaggar SS, Randeva HS, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Potential Links to Depression, Anxiety, and Chronic Stress. *Biomedicines* [Internet]. 2021;9(11). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/11/1697>
29. Han AL. Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Dietary Habits, Stress, and Health-Related Quality of Life in Korean Adults. *Nutrients* [Internet]. 2020 May 27;12(6):1555. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1555>
30. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Dec 21;23(47):8263-76. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i47/8263.htm>
31. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawan P, Ungprasert P. Insomnia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Postgrad Med* [Internet]. 2017;63(4):226. Disponible en: <http://www.jpgmonline.com/text.asp?2017/63/4/226/213895>