



Universidad de Navarra

**MEMORIA PRESENTADA PARA ASPIRAR AL TITULO DE
GRADO DE NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA**

TITULO DE LA MEMORIA:

Vitamina D y Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico: Nexo de Unión y
Suplementación Nutricional.

Firmado:

Alejandro Serrano Alcaide

Nombre y Apellidos del Alumno/a

Pamplona, a 4 de Mayo de 2020

RESUMEN – ABSTRACT:

Introducción: la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la patología hepática con mayor prevalencia en la población, caracterizada por la acumulación lipídica e inflamación en los hepatocitos. La vitamina D podría tener un papel beneficioso en EHGNA a través de sus propiedades antiinflamatorias y antifibróticas. **Objetivo:** revisar la relación entre los niveles sanguíneos de vitamina D y el desarrollo de EHGNA, evaluar los efectos de la suplementación nutricional de vitamina D en los marcadores de afectación hepática y analizar los suplementos y productos alimenticios con vitamina D disponibles en España. **Material y Métodos:** utilización de la base de datos PubMed como principal fuente bibliográfica mediante la metodología PRISMA, así como la herramienta BotPlus para los complementos alimenticios. **Resultados:** los pacientes con EHGNA presentan menores niveles sanguíneos de vitamina D en sangre que la población general. La suplementación nutricional con vitamina D ayuda a normalizar sus niveles y disminuye los niveles de marcadores de inflamación (IL-6 y TNF- α), pero no los de enzimas hepáticas. Se observan 455 complementos alimenticios con vitamina D en España, de los cuales un 70% son multivitamínicos, 25% son productos alimenticios y 5% suplementos exclusivos de vitamina D. **Conclusiones:** la vitamina D podría ser un factor nutricional a considerar en EHGNA, incluyendo la suplementación como una medida adicional a las estrategias nutricionales ya establecidas para esta patología.

Introduction: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent hepatic pathology in population, characterized by lipid accumulation and inflammation in hepatocytes. Vitamin D could have a beneficial role in NAFLD through anti-inflammatory and antifibrotic features in the liver. **Aim:** Review the relationship between vitamin D blood levels and NAFLD, evaluate the effects of vitamin D supplementation and hepatic biomarkers and analyse the supplements and nutritional products with vitamin D available in Spain. **Material & Methods:** Use of database PubMed as the main bibliographic source using PRISMA methodology, as well as BotPlus tool for nutritional products. **Results:** patients with NAFLD show lower vitamin D blood levels than healthy people. Vitamin D supplementation lowers the levels of inflammatory biomarkers (IL-6 and TNF- α), but not the levels of hepatic enzymes. **Conclusions:** vitamin D could be a nutritional factor to consider in NAFLD, including supplementation as an additional measure to the nutritional strategies already established for this pathology.

PALABRAS CLAVE: EHGNA; Vitamina D; marcadores hepáticos; TNF- α ; IL-6.

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) se define como la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos⁽¹⁾, caracterizada por la acumulación de tejido graso (principalmente triglicéridos) en las células del hígado, con ligero o nulo consumo de alcohol (<20 g/día de etanol). Se trata de la principal causa de enfermedad hepática crónica a nivel mundial, así como de morbilidad y mortalidad asociadas a esta⁽²⁾. Su incidencia en la población se ha visto aumentada en las últimas décadas, debido principalmente al incremento en las tasas de obesidad, diabetes y síndrome metabólico⁽¹⁾, así como a la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares⁽³⁾.

El desarrollo de la enfermedad sigue un modelo de dos procesos. El primer proceso, la esteatosis hepática, surge cuando el balance entre la distribución y la síntesis de ácidos grasos libres supera la capacidad del hígado de metabolizarlos, causando su acumulación⁽⁴⁾. Este proceso está favorecido por factores ya mencionados previamente como la diabetes, la obesidad o el síndrome metabólico. El segundo proceso sigue una cadena de daño oxidativo, inflamación y fibrosis hepática, desembocando en un estadio más avanzado de esteatosis, cirrosis y carcinoma hepático⁽⁵⁾.

La biopsia hepática es considerada como el *gold standard* en el diagnóstico de esta enfermedad, utilizada como prueba confirmatoria cuando ya existe una alteración hepática grave o presencia de cirrosis, debido a su carácter altamente invasivo. Son numerosos los marcadores de función hepática que pueden ser utilizados como pronóstico o avance de EHGNA. En la bibliografía actual pueden clasificarse en biomarcadores séricos o pruebas de imagen, cada uno con sus respectivas ventajas y limitaciones⁽⁶⁾.

En relación con el desarrollo de la enfermedad, la vitamina D presenta funciones beneficiosas para mejorar el estado de EHGNA. Se trata de una vitamina liposoluble, cuya principal función es mantener la homeostasis mineral y esquelética, por medio de su unión a los receptores de vitamina D (VDR)⁽⁷⁾. En estudios preclínicos se puede observar como la vitamina D ejerce propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas y antifibróticas en el hígado, por su unión a los receptores VDR expresados en los hepatocitos⁽⁸⁾.

En la actualidad no hay descrito un tratamiento directo para EHGNA, buscando en su lugar la modificación en el estilo de vida del paciente y el tratamiento de enfermedades concomitantes⁽⁹⁾. La bibliografía actual muestra como la vitamina D podría tener una

función reguladora a nivel inmunológico en el tejido adiposo, y como la hipovitaminosis D está asociada tanto a la obesidad como a EHGNA⁽¹⁰⁾.

Objetivos:

El objetivo de este TFG es analizar la asociación entre la vitamina D y EHGNA, para ello se plantean dos objetivos específicos:

1. Revisar la relación entre los niveles sanguíneos de vitamina D y el desarrollo de EHGNA.
2. Evaluar los efectos de la suplementación nutricional de vitamina D en los marcadores de afectación hepática.

Al mismo tiempo, se plantea mostrar los complementos alimenticios (productos alimenticios y suplementos nutricionales) dados de alta en España que contengan vitamina D y puedan ser de utilidad en el abordaje nutricional de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS:

1. Relación entre los niveles sanguíneos de vitamina D y el desarrollo de EHGNA.

La revisión sistemática se llevó a cabo en concordancia con el procedimiento descrito en la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*). Los artículos revisados en esta memoria se recogen a través de la base de datos electrónica PubMed, cuya estrategia de búsqueda se basa en la utilización de los términos MesH presentes en la figura 1.

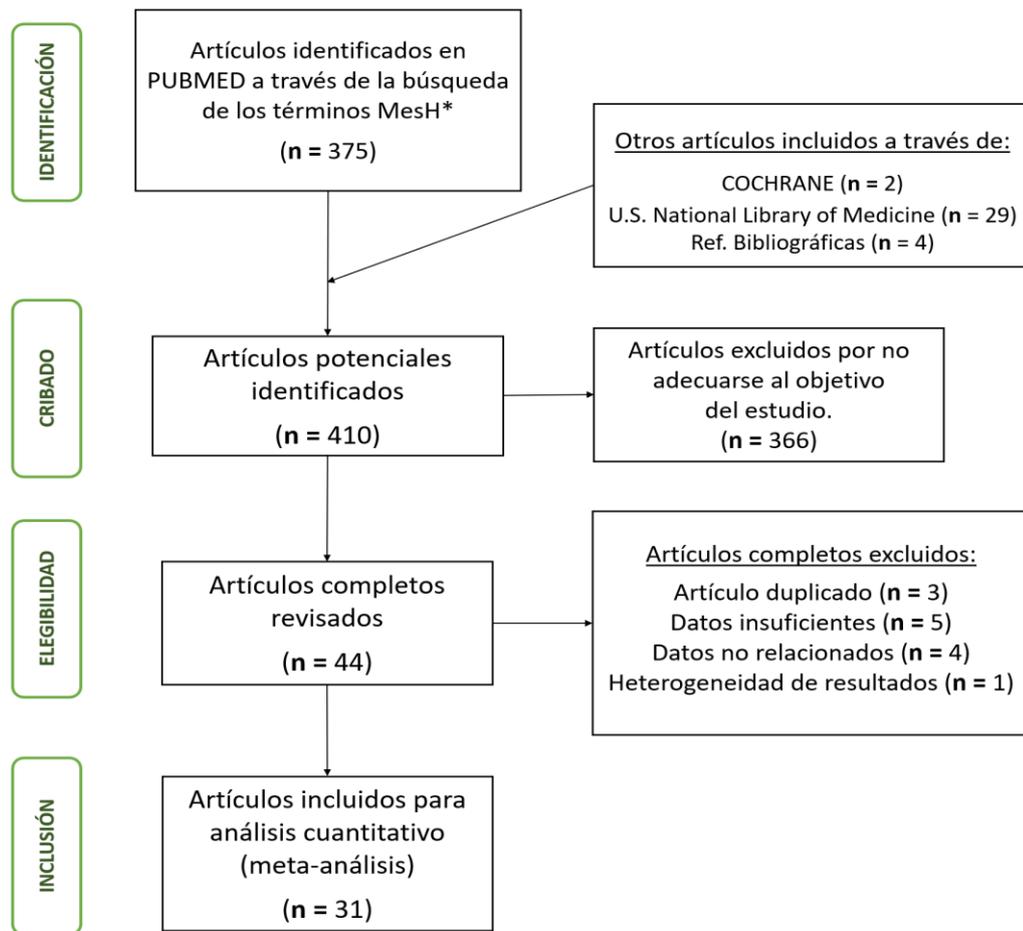


Figura 1: Relación entre los niveles sanguíneos de vitamina D y el desarrollo de EHGNA.
 *Vitamin D [AND] Ergocalciferols [AND] Non-alcoholic fatty liver disease [OR] NAFLD.

2. Efectos de la suplementación nutricional de vitamina D en los marcadores de afectación hepática.

Los artículos revisados en este segundo objetivo se recogen a través de la base de datos electrónica PubMed, cuya estrategia de búsqueda se basó en la utilización de los términos MesH presentes en la figura 2. En base a la disponibilidad de artículos en la bibliografía

actual, la búsqueda de artículos quedó dividida en marcadores de inflamación y en enzimas hepáticas respectivamente. Los criterios de inclusión de artículos para este objetivo fueron los siguientes:

- **Criterio de inclusión 1:** Estudios en población humana.
- **Criterio de inclusión 2:** Estudios centrados en EHGNA, diabetes u obesidad.

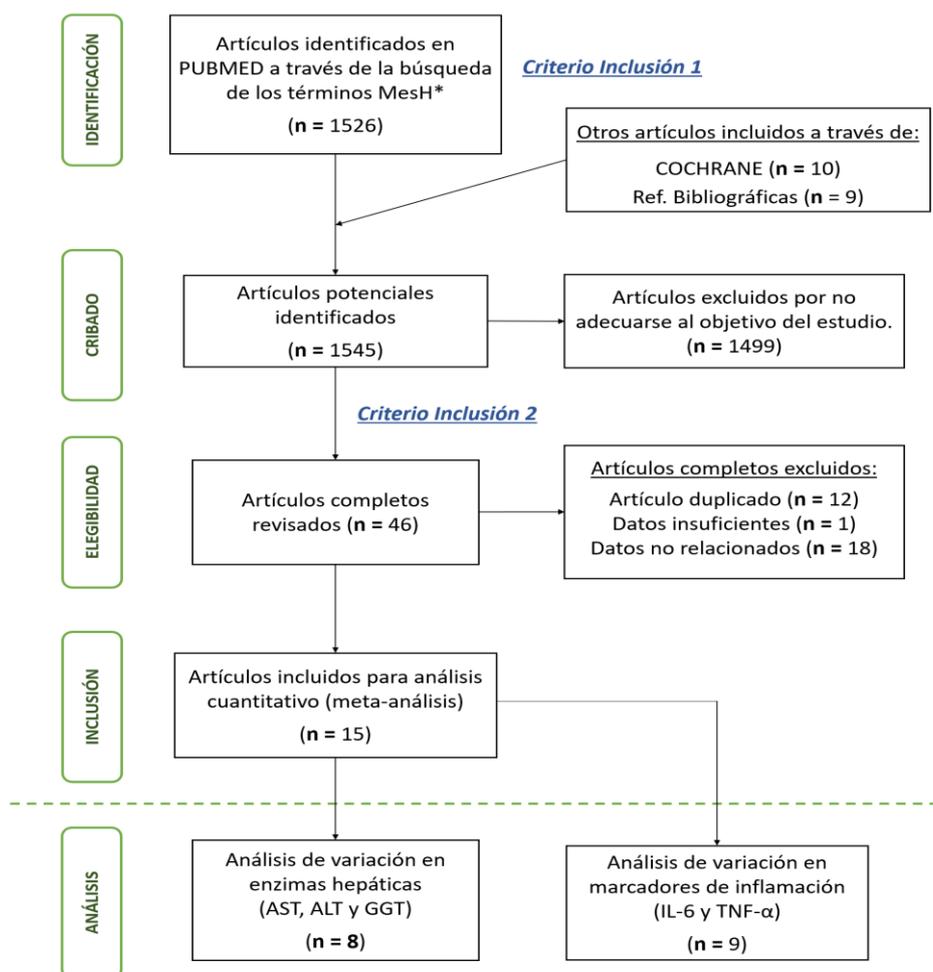


Figura 2: Efectos de la suplementación nutricional de vitamina D en los marcadores de afectación hepática.
 *Enzimas hepáticas: Ergocalciferols [AND] Aspartate Aminotransferases (AST) [OR] Alanine transaminase (ALT)[OR] Gamma-Glutamyltransferase (GGT).
 *Marcadores de inflamación: Ergocalciferols [AND] Tumour necrosis factor-Alpha (TNF-α) [OR] Interleukin-6 (IL-6).

3. Análisis de complementos alimenticios con vitamina D registrados en España.

Para la realización de este objetivo se procedió a buscar todos aquellos productos alimenticios y suplementos nutricionales registrados en BotPlus en cuya composición presenten como ingrediente la vitamina D. Esta herramienta permite conocer la variedad y composición de todos aquellos productos de parafarmacia dados de alta en España. Los criterios de inclusión para el análisis final de productos alimenticios fueron los siguientes:

- **Criterio de inclusión 1:** Complementos alimenticios cuya función descrita en la ficha técnica sea beneficiosa para los pacientes con EHGNA de acuerdo a su mecanismo de acción (aporte nutricional, beneficioso para el sistema inmunológico, estimulador de la función hepática y/o antirradicales libres).
- **Criterio de inclusión 2:** Productos alimenticios que incluyan al menos alguno de los siguientes nutrientes con propiedades beneficiosas para EHGNA, de acuerdo al reglamento (UE) N° 432/2012⁽¹¹⁾:
 - **Beneficioso para el sistema inmunológico:** cobre; hierro; selenio; zinc; folatos; vitamina A; vitamina B12; vitamina B6; vitamina C; vitamina D.
 - **Beneficioso frente al estrés oxidativo:** cobre; manganeso; selenio; zinc; vitamina B2; vitamina C; vitamina E.

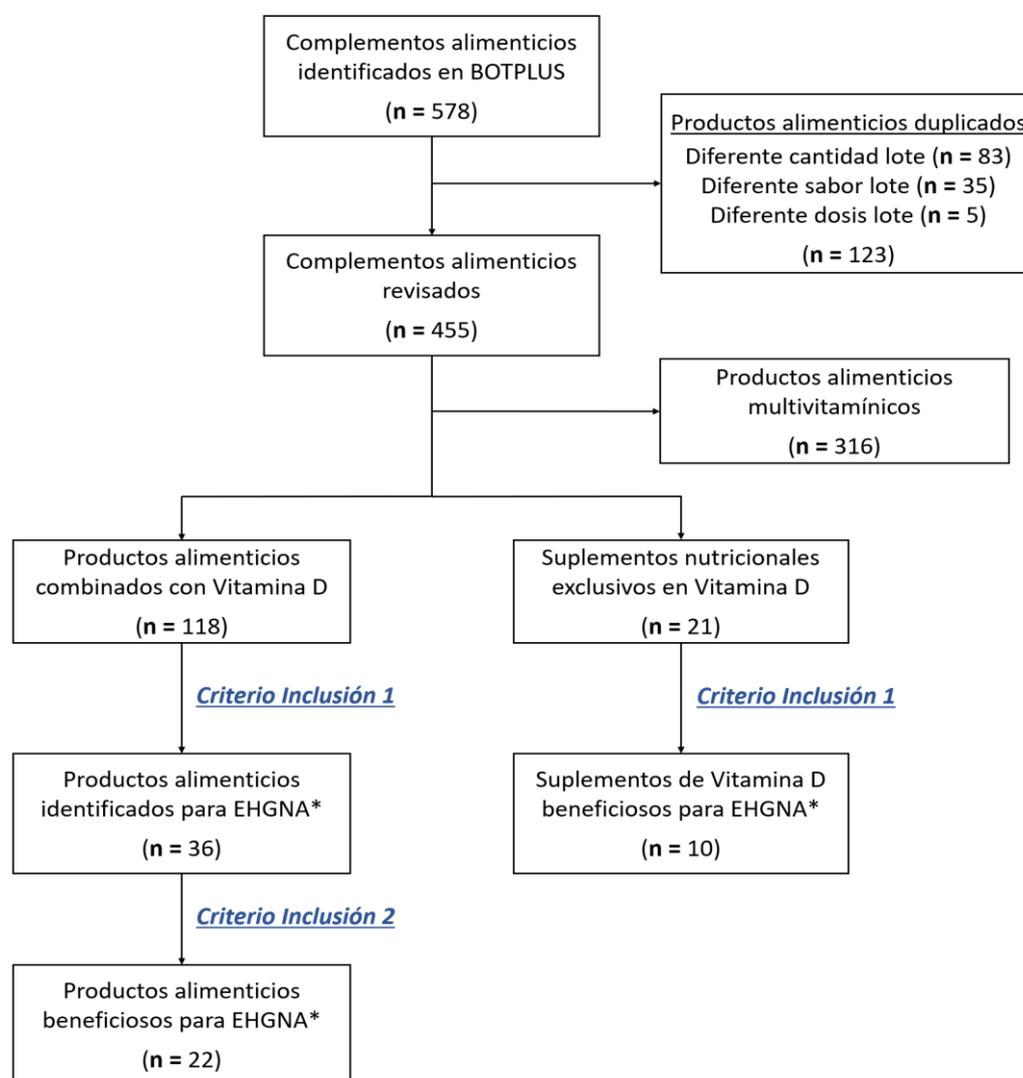


Figura 3: Identificación de productos alimenticios presentes en España acordes al uso en EHGNA.
*EHGNA: Enfermedad de Hígado Graso No-Alcohólico.

RESULTADOS:**1. Relación entre los niveles sanguíneos de vitamina D y el desarrollo de EHGNA.**

En lo que respecta al método de diagnóstico, la biopsia hepática es considerada el *gold standard* para el diagnóstico de esta enfermedad, siendo 9 artículos los que la mencionan como método empleado. En la tabla 1 se muestra como la ultrasonografía es la técnica más empleada, mencionándose en 17 artículos. Con respecto a la determinación de los niveles sanguíneos de 25(OH)D, los métodos colorimétricos son los más utilizados, siendo 13 artículos los que emplean el Ensayo de Quimioluminiscencia (EQL) y 7 los que emplean el Radioinmunoensayo (RIE).

Las conclusiones obtenidas de los estudios analizados muestran una asociación negativa entre los niveles sanguíneos de vitamina D y la presencia de EHGNA. En las conclusiones obtenidas en la tabla 1, un total de 16 artículos muestran una asociación significativa entre estos factores ($p < 0,05$), mientras que otros 15 artículos no se llega a establecer una asociación significativa entre ambos.

Por otro lado, en los artículos revisados también se analizan otros factores relacionados a la aparición de esta enfermedad, como puede ser la diferencia de género (mayor prevalencia en varones)^(13,31,35,36), el índice de masa corporal (IMC; correlación positiva con la presencia de EHGNA)^(13,36,41,42) o marcadores de función hepática (AST, ALT y GGT)^(14,28). De igual modo, también se menciona como factores genéticos asociados a VDR pueden afectar al desarrollo de la enfermedad hepática⁽⁴¹⁾.

Con lo que respecta al análisis cuantitativo, la figura 4 muestra como los sujetos con EHGNA presentan unos valores medios de 25(OH)D en sangre de $20,21 \pm 7,2$ ng/mL, significativamente menores que los presentes en pacientes sanos de $21,84 \pm 7,3$ ng/mL ($p < 0,001$). En el anexo 1 se observa la diferencia de vitamina D en sangre entre los sujetos con EHGNA con respecto a los pacientes sanos [$-1,63$ ng/mL ($-3,43 - 0,17$) $p < 0,001$]. Estos valores fueron obtenidos mediante una prueba t-Student para dos muestras independientes, a través de las medias ponderadas de los estudios.

Tabla 1: Relación entre los niveles sanguíneos de vitamina D y el desarrollo de EHGNA.

Ref. (Año)	EHGNA (n) / Total (n)	EHGNA, Hombres (%)	Edad (rango)	Etnia	Estudio, Periodo	EHGNA, Método detección	25(OH)D, Método detección	Método, CV (%)	EHGNA, 25(OH)D (ng/mL)	Control, 25(OH)D (ng/mL)	Valor p	Conclusiones del Estudio
12 (2006)	60 / 120	66,67	> 45	Italia	Invierno	Biopsia hepática	EQL	9 – 12	20,4 ± 8,8	29,8 ± 6	< 0,001	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con EHGNA tienen menor concentración de 25(OH)D que los controles. Los niveles de 25(OH)D son inversamente proporcionales a la afectación hepática.
13 (2010)	143 / 1630	52,33	12 – 19	EEUU	ND	ALT ≥ 30 UI/L	ND	ND	23,01 ± 1,4	25,58 ± 0,8	0,05	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes varones presentaban mayor sospecha de EHGNA que las mujeres [<i>p</i><0,001]. El género y el IMC están independientemente relacionados con el desarrollo de EHGNA [<i>p</i><0,05].
14 (2011)	162 / 262	53,44	> 50	Italia	ND	Ultrasonografía Índice FLI > 30	Colorimetría	ND	14,8 ± 9,2	20,5 ± 9,7	< 0,001	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con EHGNA presentan niveles significativamente menores de 25(OH)D [<i>p</i><0,001]. Niveles significativamente mayores en AST, ALT y GGT en pacientes con EHGNA [<i>p</i><0,001].
15 (2013)	607 / 1214	50	> 55	EEUU	Todo el año	Ultrasonografía	RIE	< 10	30 ± 7	34 ± 8	0,001	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con EHGNA presentaban niveles de 25(OH)D significativamente menores que los controles. Existe una correlación inversa entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de presentar EHGNA (OR=0,35 (0,21-0,60); <i>p</i>=0,001).
16 (2013)	162 / 335	71	> 35	India	Todo el año	Ultrasonografía	RIE	2,9 – 3,2	19,4 ± 8,5	27,8 ± 9,4	< 0,001	<ul style="list-style-type: none"> Asociación independiente entre niveles bajos de 25(OH)D y EHGNA [<i>p</i><0,001]. Los niveles bajos de 25(OH)D suponen un factor de riesgo para el desarrollo de EHGNA [OR=4,46 (2,58-7,72) <i>p</i><0,001].
17 (2013)	4 / 24	41,67	18 – 65	Italia	Todo el año	Ultrasonografía	EQL	ND	18,08 ± 6,28	19,24 ± 11,56	0,33	<ul style="list-style-type: none"> No hay asociación entre la presencia de EHGNA y deficiencia en 25(OH)D en pacientes sin otros factores de riesgo cardio-metabólicos [<i>p</i>=0,33].
18 (2013)	378 / 1248	55,37	≥ 20	China	Verano	Ultrasonografía	RIE	5,6 – 6,0	22,1 ± 8,1	22,8 ± 8,4	0,21	<ul style="list-style-type: none"> No hay asociación entre los niveles de 25(OH)D y la presencia de EHGNA [<i>p</i>=0,21; OR=1,02 (0,84 – 1,25) <i>p</i>=0,82].
19 (2013)	338 / 613	23	> 50	Turquía	Todo el año	Ultrasonografía	ND	ND	26,4 ± 9,8	14,62 ± 7,9	< 0,005	<ul style="list-style-type: none"> Niveles bajos de 25(OH)D se determinan como factor de riesgo de EHGNA [OR=-1,59 (-1,22 a -1,97)]. Proporcionalidad inversa entre los niveles de 25(OH)D y el grado de EHGNA [<i>p</i><0,005].

ND: No Descrito; **CV:** Coeficiente Variación; **EQL:** Ensayo de Quimioluminiscencia; **RIE:** Radioinmunoensayo; **FLI:** Índice Hígado Graso; **OR:** Odds-Ratio; **AST:** Aspartato Aminotransferasa; **ALT:** Alanina Aminotransferasa; **GGT:** Gamma-Glutamil Transaminasa; **Ref:** Referencias bibliográficas;

Tabla 1: Relación entre los niveles sanguíneos de vitamina D y el desarrollo de EHGNA (continuación).

Ref. (Año)	EHGNA (n) / Total (n)	EHGNA, Hombres (%)	Edad (rango)	Etnia	Estudio, Periodo	EHGNA, Método detección	25(OH)D, Método detección	Método, CV (%)	EHGNA, 25(OH)D (ng/mL)	Control, 25(OH)D (ng/mL)	Valor p	Conclusiones del Estudio
20 (2014)	95 / 110	27,3	> 40	España	ND	Biopsia hepática	EQL	ND	22,67 ± 16	26,79 ± 20,5	0,507	<ul style="list-style-type: none"> Los niveles más altos de 25(OH)D se encuentran en pacientes con menor afectación hepática, pero no es significativo ($P=0,507$)
21 (2014)	185 / 208	85,14	18 – 70	EEUU	Verano Primavera	RMN (> 5,5 % grasa) Biopsia hepática	EQL	6,3-12,9	22,5 ± 0,8	28,2 ± 2,1	0,03	<ul style="list-style-type: none"> Hay relación entre los niveles de 25(OH)D y la presencia de EHGNA [$p<0,03$], pero no con el grado de severidad de esteatosis [$p=0,18$].
22 (2014)	154 / 211	44,08	> 40	Turquía	Todo el año	Ultrasonografía	RIE	ND	12,3 ± 8,9	20 ± 13,6	< 0,001	<ul style="list-style-type: none"> Niveles más bajos de 25(OH)D en los pacientes con EHGNA [$p<0,001$], pero sin relación significativa con el grado de esteatosis.
23 (2014)	76 / 514	100	22 – 79	China	Verano	Ultrasonografía	EQL	5,6 – 8	13,46 ± 4,65	15,65 ± 5,89	0,002	<ul style="list-style-type: none"> Los niveles bajos de 25(OH)D son un factor de riesgo independiente a la aparición de EHGNA [$OR=0,937$ (0,884-0,993); $p=0,028$]. Los niveles de 25(OH)D son un factor protector al desarrollo de FLI [$p=0,04$].
24 (2014)	58 / 101	55,5	3 – 17	Turquía	Todo el año	Ultrasonografía	HPLC	2,7 – 3,6	12,6 ± 4,4	16,4 ± 6,2	0,005	<ul style="list-style-type: none"> Los niveles de 25(OH)D son menores en los niños con esteatohepatitis, teniendo una correlación negativa [$p=0,005$].
25 (2015)	102 / 102	35,57	2 – 18	EEUU	Todo el año	Biopsia hepática	EQL	ND	23,1 ± 8,8	ND	0,38	<ul style="list-style-type: none"> No hay diferencias significativas entre los niveles de vitamina D y el grado de fibrosis ($p=0,38$). Explicaciones posibles entre las diferencias de resultados entre niños y adultos.
26 (2015)	148 / 187	27,27	> 30	EEUU	Otoño Invierno	Biopsia hepática	Colorimetría	ND	21,2 ± 10,4	35,7 ± 6	< 0,001	<ul style="list-style-type: none"> Bajos niveles de 25(OH)D son un predictor independiente de la severidad de EHGNA. Correlación inversa significativa entre los niveles de 25(OH)D y el grado NAS [$p<0,001$].
27 (2015)	62 / 94	70,2	6 – 18	Corea	Todo el año	Ultrasonografía	HPLC	ND	11,6 ± 8,7	17,7 ± 10,1	0,963	<ul style="list-style-type: none"> No hay diferencia significativa en los niveles de 25(OH)D entre los diferentes grupos poblacionales [$p=0,963$].

ND: No Descrito; **EQL:** Ensayo de Quimioluminiscencia; **RIE:** Radioinmunoensayo; **HPLC:** Cromatografía Líquida Alta Presión; **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear; **CV:** Coeficiente Variación; **Ref:** Referencias bibliográficas.

Tabla 1: Relación entre los niveles sanguíneos de vitamina D y el desarrollo de EHGNA (continuación).

Ref. (Año)	EHGNA (n) / Total (n)	EHGNA, Hombres (%)	Edad (rango)	Etnia	Estudio, Periodo	EHGNA, Método detección	25(OH)D, Método detección	Método, CV (%)	EHGNA, 25(OH)D (ng/mL)	Control, 25(OH)D (ng/mL)	Valor p	Conclusiones del Estudio
28 (2016)	58 / 111	81,08	7 – 18	Turquía	Otoño	Ultrasonografía	EQL	ND	16,6 ± 6,2	14,6 ± 7	0,113	<ul style="list-style-type: none"> No hay diferencia significativa en los niveles de 25(OH)D entre pacientes con esteatosis y los sanos ($p=0,113$). Niveles de ALT ≥ 30 UI/L se muestran como factor de riesgo independiente en este grupo poblacional.
29 (2016)	42 / 50	20	> 40	Austria	Todo el año	Biopsia hepática	ND	ND	15,6 ± 5,76	ND	0,006	<ul style="list-style-type: none"> Relación significativa entre la deficiencia de 25(OH)D y el desarrollo de fibrosis hepática ($p=0,006$).
30 (2016)	100 / 100	40	18 – 65	EEUU	Todo el año	Elastografía	ND	ND	24,5 ± 6,3	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> Ingesta energética superior a los valores recomendados, pero no se alcanzan las DRI de la mayoría de micronutrientes. Baja prevalencia de deficiencia en micronutrientes, a excepción de 25(OH)D.
31 (2016)	960 / 2960	32,23	> 45	China	Todo el año	Ultrasonografía	EQL	< 10	ND	ND	0,034	<ul style="list-style-type: none"> Varones con niveles bajos de vitamina D presentan niveles significativamente mayores en contenido graso hepático con respecto a valores normales de 25(OH)D [$p=0,034$]. Los niveles de 25(OH)D tienen correlación negativa con el contenido graso hepático en hombres [$r=-0,085$; $p=0,009$].
32 (2016)	115 / 398	16,1	> 30	Francia	Todo el año	Biopsia hepática	EQL	< 20	15,9 ± 6,2	19,6 ± 5,5	0,02	<ul style="list-style-type: none"> Bajos niveles de 25(OH)D no están independientemente relacionados con daño hepático.
33 (2016)	2162 / 4150	64,88	> 18	China	Primavera	Ultrasonografía	RIE	ND	16,37 ± 4,09	17,42 ± 4,75	< 0,05	<ul style="list-style-type: none"> Bajos niveles de 25(OH)D están significativamente asociados con mayor riesgo de EHGNA leve. El riesgo se aumenta en el caso de mujeres postmenopáusicas, con bajos niveles de SHBG [$OR=8,16$ (3,98-16,73)].
34 (2016)	1660 / 6055	45,3	> 40	Corea	Primavera Verano	Ultrasonografía	EQL	ND	21,75 ± 7,54	22,02 ± 8,43	0,253	<ul style="list-style-type: none"> No Hay diferencia significativa en niveles de 25(OH)D entre pacientes control y EHGNA. Si se observa diferencia significativa entre los diferentes grados de suficiencia de 25(OH)D [$p=0,003$].
35 (2016)	3104 / 7514	70,24	> 50	Corea	Todo el año	Ultrasonografía	RIE	ND	21,5 ± 8,1	21,8 ± 8,7	0,151	<ul style="list-style-type: none"> No hay diferencia significativa en los niveles de 25(OH)D entre control y EHGNA [$p=0,151$]. Niveles de 25(OH)D significativamente mayores en hombres que mujeres [$p<0,001$].

ND: No Descrito; **CV:** Coeficiente Variación; **EQL:** Ensayo de Quimioluminiscencia; **RIE:** Radioinmunoensayo; **ALT:** Alanina Transaminasa; **OR:** Odds-Ratio; **SHBG:** Globulina Fijadora Hormonas Sexuales; **Ref:** Referencias bibliográficas.

Tabla 1: Relación entre los niveles sanguíneos de vitamina D y el desarrollo de EHGNA (continuación).

Ref. (Año)	EHGNA (n) / Total (n)	EHGNA, Hombres (%)	Edad (rango)	Etnia	Estudio, Periodo	EHGNA, Método detección	25(OH)D, Método detección	Método, CV (%)	EHGNA, 25(OH)D (ng/mL)	Control, 25(OH)D (ng/mL)	Valor p	Conclusiones del Estudio
36 (2017)	236 / 385	24,42	18 – 69	Italia	Todo el año	Índice FLI > 30	EQL	ND	17,2 ± 14	21,6 ± 15,2	< 0,001	<ul style="list-style-type: none"> Los hombres presentaban valores significativamente mayores de FLI. Se demuestra una correlación negativa entre el IMC y los niveles de 25(OH)D, al igual que con el grado de FLI ($p < 0,001$).
37 (2017)	50 / 50	14	20 – 60	Brasil	Todo el año	Biopsia hepática	HPLC	ND	22,2 ± 7,6	ND	0,001	<ul style="list-style-type: none"> Niveles de 25(OH)D menores a mayor gravedad de esteatosis [$p < 0,01$]. El riesgo de EHGNA es significativamente mayor en presencia de deficiencia de 25(OH)D [$OR = 1,92 (1,38-1,98) p = 0,001$].
38 (2017)	244 / 283	65,4	> 40	EEUU	ND	Biopsia hepática	EQL	ND	27,6 ± 11,8	27,9 ± 12,8	0,878	<ul style="list-style-type: none"> No hay asociación entre los niveles de 25(OH)D y de expresión génica de VDR con la presencia de EHGNA.
39 (2017)	409 / 1812	56,7	> 18	Corea	Todo el año	Índice esteatosis hepática (HSI > 36)	RIE	ND	16,2 ± 6,2	16,2 ± 6,5	0,95	<ul style="list-style-type: none"> No hay asociación entre bajos niveles de 25(OH)D y la presencia de EHGNA.
40 (2018)	102 / 128	39,02	10 – 60	Brasil	Todo el año	Ultrasonografía	HPLC-UV	ND	22,3 ± 7,6	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> No se observa una asociación significativa entre deficiencia en 25(OH)D y EHGNA.
41 (2018)	103 / 103	66	< 19	Inglaterra	Todo el año	Biopsia hepática Score NAS	EQL	4,2-11,9	13,99 ± 1,6	ND	0,04	<ul style="list-style-type: none"> Niveles de 25(OH)D menores en pacientes con NAS score ≥ 5 [$p = 0,04$]. Correlación inversa entre el IMC y los niveles de 25(OH)D [$r = -0,420; p = 0,005$]. Variantes génicas relacionadas con VDR, PNPLA3 están fuertemente asociadas con la severidad de esteatosis.
42 (2018)	139 / 789	52,7	18 – 79	Portugal	Todo el año	Ultrasonografía	ND	ND	25,2 ± 8,7	26,4 ± 10,3	0,071	<ul style="list-style-type: none"> No hay diferencia significativa en los niveles de 25(OH)D entre pacientes con esteatosis y los sanos ($p = 0,071$). Niveles significativamente menores de 25(OH)D en pacientes con IMC > 30 con respecto a pacientes con IMC < 25. No hay correlación entre la ingesta referida de vitamina D y los niveles de 25(OH)D.

ND: No Descrito; **CV:** Coeficiente Variación; **EQL:** Ensayo de Quimioluminiscencia; **RIE:** Radioinmunoensayo; **FLI:** Índice Hígado Graso; **HPLC:** Cromatografía Líquida Alta Presión; **VDR:** Receptor Vitamina D; **PNPLA3:** Adiponutrina; **IMC:** Índice Masa Corporal; **Ref:** Referencias bibliográficas.

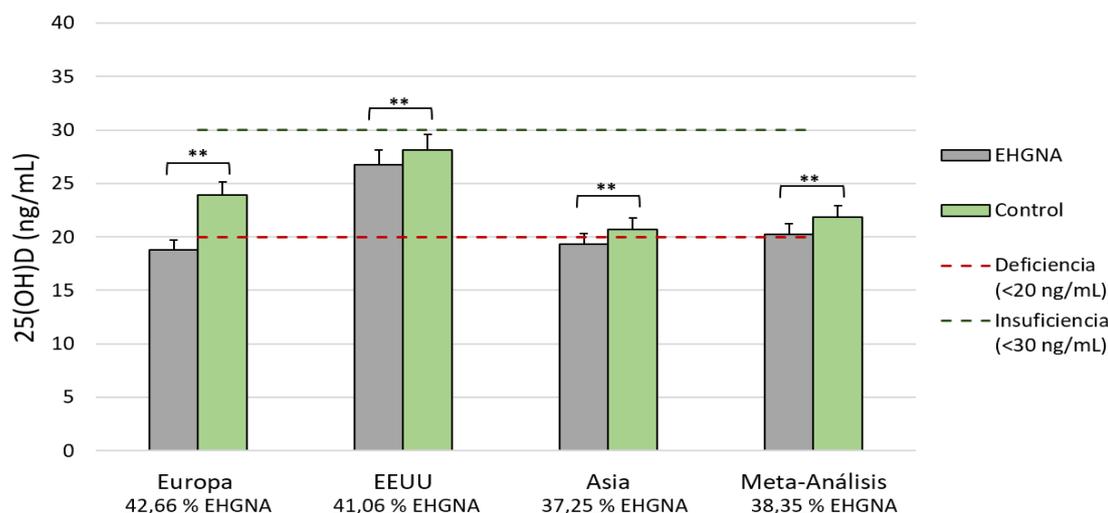


Figura 4: Comparación de los valores medios de 25(OH)D (ng/ml) entre los pacientes diagnosticados con EHGNA y los pacientes sanos (Control) en función de la etnia poblacional del estudio. ** $p < 0,001$. EHGNA: Enfermedad de Hígado Graso No-Alcohólico.

2. Efectos de la suplementación nutricional de vitamina D en los marcadores de afectación hepática.

En las conclusiones obtenidas, ocho artículos no muestran mejora significativa en los marcadores hepáticos en el grupo de intervención, cuatro muestran mejora en los marcadores de inflamación (IL-6 y/o TNF- α) y tres de ellos en enzimas hepáticas (AST, ALT y/o GGT).

Con respecto al análisis cuantitativo, en el anexo 2 se observa como la suplementación nutricional de vitamina D en pacientes con EHGNA no genera una disminución significativa en los valores de enzimas hepáticas, mientras que en el grupo control se observa un aumento en los niveles sanguíneos de GGT ($3,22 \pm 19,15$). En los marcadores de inflamación se muestra una disminución significativa en los valores sanguíneos de IL-6 ($-10,85 \pm 5,96$) y TNF- α ($-13,29 \pm 4,85$) con respecto al inicio de la intervención, mientras que el grupo control muestra un aumento en los niveles en sangre de TNF- α al final del tratamiento ($4,58 \pm 4,43$).

3. Análisis de complementos alimenticios con vitamina D registrados en España.

Por último, se exponen en las siguientes tablas los suplementos nutricionales de vitamina D (Tabla 4) y productos alimenticios (Tabla 5) cuya composición nutricional podría resultar beneficiosa para pacientes con EHGNA. Los productos multivitamínicos son descartados de la memoria por presentar nutrientes no indicados para esta patología.

Tabla 2: Efectos de la suplementación nutricional de vitamina D en los niveles de enzimas hepáticas.

Ref. (Año)	Hombres (%)	Edad (Rango)	Etnia	Duración (Semanas)	Intervención		Control		Conclusiones
					Población	Vit. D3	Población	Vit. D3	
43	47,8	> 20	EEUU	12	10	4000 UI/día	13	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora significativa en los niveles de 25(OH)D. • No hay mejora en los marcadores de inflamación ni en los niveles de enzimas hepáticas.
44	86,3	> 60	Finlandia	20	45	40-80 µg/día	21	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora significativa en los niveles de 25(OH)D. • No hay mejora en los marcadores de inflamación ni en los niveles de enzimas hepáticas.
45	62,1	18 – 65	Irán	12	74	1000 UI/día 500 mg Calcio	36	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora significativa en los niveles de 25(OH)D. • Disminución significativa de al menos un grado de EHGNA en los grupos en tratamiento con respecto al control, pero no entre grupos de tratamiento. • Disminución significativa en los valores de ALT y AST con respecto al control.
46	70	25 – 70	Italia	24	26	2000 UI/día	29	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora significativa en los niveles de 25(OH)D. • Sin mejora significativa en la esteatosis hepática ni en sus marcadores hepáticos.
47	100 0	18 – 70	Irán	16	13 14	50000 UI/14 días	13 13	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora significativa en los niveles de 25(OH)D. • Se mantiene un aumento significativo en los niveles de TNF-α en ambos grupos. • Disminución significativa en los valores de Hs-CRP con respecto al grupo control. • Mejora significativa en los niveles de enzimas hepáticas en el grupo femenino.
48	60,8	18 – 60	Australia	16	54	100000 UI Bolus IV 4000 UI/día	66	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora significativa en los niveles de 25(OH)D. • No hay mejora en los niveles de enzimas hepáticas.
49	ND	ND	Suecia	48	8	2100 UI/día	10	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora significativa en los niveles de ALT en el grupo de tratamiento. • Sin afectos aparentes en inflamación sistémica, niveles de adiponectina y parámetros metabólicos observados.
50	ND	20 – 75	Irán	12	59	50000 UI/día	32	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución significativa en los niveles de GGT y fosfatasa alcalina. • No se observa mejoría en comparación con el grupo control.

ALT: Alanina Aminotransferasa; **AST:** Aspartato Aminotransferasa; **GGT:** Gamma-Glutamil Transaminasa; **CRP:** Proteína-C Reactiva; **Ref:** Referencias Bibliográficas.

Tabla 3: Efectos de la suplementación nutricional de vitamina D en los niveles de marcadores de inflamación.

ESTUDIOS DE EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D EN LOS NIVELES DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN									
Ref.	Hombres (%)	Edad (Rango)	Etnia	Duración (Semanas)	Intervención		Control		Conclusiones
					Población	Vit. D3	Población	Vit. D3	
43	47,8	> 20	EEUU	12	10	4000 UI/día	13	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Mejora significativa en los niveles de 25(OH)D. No hay mejora en los marcadores de inflamación ni en los niveles de enzimas hepáticas.
44	86,3	> 60	Finlandia	20	45	40-80 µg/día	21	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Mejora significativa en los niveles de 25(OH)D. No hay mejora en los marcadores de inflamación ni en los niveles de enzimas hepáticas.
51	32,7	18 – 70	Alemania	48	82	3332 UI/día	83	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Mejora significativa en los niveles de 25(OH)D. Mejora significativa en los niveles de TNF-α con respecto al grupo control [$p=0,049$].
52	ND	30 – 60	Irán	12	50	1000 UI/día	50	170 mg Calcio	<ul style="list-style-type: none"> Mejora significativa en los niveles de 25(OH)D. Disminución significativa en los valores de Hs-CRP e IL-6 con respecto al control.
53	38,6	21 – 70	Noruega	48	220	15000 UI/Semana	112	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Mejora significativa en los niveles de 25(OH)D. No hay mejora en los marcadores de inflamación hepáticos.
54	49,2	> 30	Irán	8	59	5000 UI/Semana 1000 mg Calcio	59	Placebo 1000 mg Calcio	<ul style="list-style-type: none"> Mejora significativa en los marcadores de inflamación con respecto al grupo control, incrementado junto a la administración de calcio [$p<0,001$ y $p=0,02$].
55	35	11 - 18	EEUU	24	20	150000 UI/3 Meses	20	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> No hay mejoras significativas tras la suplementación con 25(OH)D en población joven con sobrepeso.
56	30	52	EEUU	48	40	4100 UI/día	40	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> No hay mejora en los marcadores de inflamación hepáticos.
57	54	20 – 50	Irán	8	25	50000 UI/Semana	25	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Mejora significativa en los niveles de 25(OH)D. Reducción no significativa de los niveles de marcadores de inflamación con respecto al grupo control.

CRP: Proteína-C Reactiva; **IL-6:** Interleucina 6; **TNF-α:** Factor Necrosis Tumoral; **Ref:** Referencias Bibliográficas.

Tabla 4: Suplementos de Vitamina D para pacientes con EHGNA, ordenados según la población y la dosis. *1 UI vitamina D = 0,025 µg vitamina D

Producto	Marca	Población	Vitamina D		Dosis	Forma administración	Posología	Contraindicaciones
			D2	D3				
Buonavit D3	COGA PHARMACEUTICALS	> 3 Años		✓	100 UI (Unidad)	Gotas orales	4 Uds./día	-
Kabivital Vitamina D3	FRESENIUS	> 3 Años		✓	1000 UI (Unidad)	Spray Bucal	1 Ud./día	-
Bio Ganoderma	HIFAS	Población general		✓	1,66 µg (Unidad)	Cápsulas	3 Uds./día	-
Casenbiotic Vitamina D3	CASEN RECORDATI	Población general		✓	2 µg (Unidad)	Gotas orales	5 Uds./día	-
Sandoz Bienestar	SANDOZ FCA	Población general		✓	5 µg (Unidad)	Cápsulas	1 Ud./día	-
Vitamina D3 Líquida	CIEN POR CIEN	Población general		✓	5,45 µg (Unidad)	Gotas orales	1 Ud./día	-
Optim D3	BIONOTO	Población general		✓	12,5 µg (Unidad)	Gotas orales	1-2 Uds./día	Embarazo y Lactancia
Vit D3+	ADVANCED SPORTS & NUTRITIONS	Población general		✓	25 µg (Unidad)	Comprimidos	1 Ud./día	-
Airbiotic Vitamina D3	LAMBERTS GESTION	Población general		✓	125 µg (Unidad)	Tabletas	1 Ud./día	-
Vitamina D3 Botanicapharma	BOTANICA NUT	Población general		✓	1000 UI (Unidad)	Comprimidos	1 Ud./día	-

Tabla 5: Productos alimenticios con vitamina D para pacientes con EHGNA, ordenados según el grupo poblacional y la dosis. *1 UI vitamina D = 0,025 µg vitamina D

Producto	Marca	Población	Vitamina D		Dosis	Componentes asociados			Forma administración	Posología	Contraindicaciones
			D2	D3		Vitaminas	Minerales	Otros			
Jalea real Recupera-T	COMPAGNIE FARM DISFARMA	Niños		✓	2,5 µg (Unidad)	Vitamina C Vitamina E Vitamina A	-	-	Vial bebible	1 Ud./día	Alergia al polen y/o veneno de abeja Asma
Stop & Go Omega School	GALENICUM SPECIAL	Niños		✓	7,5 µg (Unidad)	Vitamina A Vitamina B Folato	Zinc	EPA y DHA	Gelatinas	1 Ud./día	Alergia al pescado
Quince Normactive	BIOSERUM LAB	Niños		✓	10 µg (100 mL)	Vitamina E Vitamina A	-	EPA y DHA Aminoácidos	Jarabe	5-10 mL/día	Alergia al pescado
Inmunoferon Junior	IFCANTABRIA	Niños		✓	44 µg (100 g)	Vitamina C	-	Equinácea Glucomanano	Jarabe	5 mL/día	Alergia al huevo y/o la soja Intolerancia a la lactosa
Vitadha Baby	PABLO RUYMAN	Niños		✓	20 µg (100 mL)	Vitamina E	-	DHA	Gotas orales	1 Ml/día	-
Calcio líquido de ceregumil	FDEZ Y CANIVELL	> 3 Años		✓	1500 UI (100 mL)	-	Calcio, Fósforo, Zinc, Magnesio	-	Jarabe	10 mL/día	-
Omegor Kids	PABLO RUYMAN	> 3 Años		✓	0,2 µg (100 mL)	Vitamina C	-	EPA y DHA	Solución oral	5 mL/día	-
Lactibane Immuno	PILEJE SLU	> 6 Años		✓	1,5 µg (Unidad)	Vitamina C	-	Lactobacillus	Comprimidos para chupar	1 Ud./día	-
Epadhax Omega 3	BIOMEGA NATURAL NUTRIENTES	Población general		✓	0,7 µg (Unidad)	Vitamina A	-	EPA y DHA	Cápsulas	3 Uds./día	-
Ineldea Pediakid	VAMINTER	Población general		✓	1 µg (Unidad)	Vitamina E	-	-	Gotas orales	5 Uds./día	-
Lactibane bucodental	PILEJE SLU	Población general		✓	1,5 µg (Unidad)	Vitamina C	-	Inulina FOS	Comprimidos para chupar	1 Ud. cada comida	-
Calcivitan Pascoe Vital	PASCOE	Población general		✓	2,5 µg (Unidad)	Vitamina C	Calcio	-	Comprimidos	7 Uds./día	-

Tabla 5: Productos alimenticios con vitamina D para pacientes con EHGNA, ordenados según el grupo poblacional y la dosis (continuación). *1 UI vitamina D = 0,025 µg vitamina D

Producto	Marca	Población	Vitamina D		Dosis	Componentes asociados			Forma administración	Posología	Contraindicaciones
			D2	D3		Vitaminas	Minerales	Otros			
Sabalcare Complex	CIEN POR CIEN	Población general		✓	3,75 µg (Unidad)	Vitamina E	Zinc Selenio	Licopeno	Perlas	1 Ud./día	-
Cod Liver Oil	FERSA IMPORTACIONES	Población general		✓	5 µg (Unidad)	Vitamina A	-	-	Cápsulas	1-2 Uds./día	-
Chronobiane LP	PILEJE SLU	Población general		✓	10 µg (Unidad)	Vitamina E	Magnesio	-	Comprimidos	1 Ud./día	Embarazo y lactancia Insuficiencia renal y hepática Uso de estrógenos y epilepsia
Quince	BIOSERUM LAB	Población general		✓	33 µg (100 mL)	Vitamina A Vitamina C Vitamina E	Zinc	-	Solución oral	15 mL/día	-
Soniase Supra D		Población general		✓	50 µg (Unidad)	-	Zinc Manganeso Selenio	-	Sobres	1 Ud./día	-
Fervit Forte+	ORDESA	Población general		✓	75 µg (100 mL)	-	Hierro	-	Solución oral	5 mL/día	-
Disbio Plus	NATURALEADER	Población general		✓	0,1 mg (Unidad)	Vitamina C	-	Extracto cúrcuma Extracto levadura	Sobres	1 Ud./día	Embarazo y Lactancia
Gasteel Plus	HEEL ESPAÑA	Población general		✓	0,3 mg (Unidad)	-	Sodio Zinc	-	Stick	1 Ud./día	Embarazo y/o tratamiento médico
Dercare Defens	HIGIFAR	Población general		✓	1 mg (Unidad)	Vitamina C	-	Ajo Equinácea FOS	Cápsulas	2 Uds./día	Celiaquía Alergia al huevo Intolerancia a la lactosa
Solderm loox antioxidante	PROMOENVAS	Población general		✓	500 mg (100 g)	Vitamina E	-	Luteína	Té verde Cápsulas	1 Ud./día	Personas fotosensibles

DISCUSIÓN:

En base a los resultados obtenidos, podemos señalar como los pacientes con EHGNA presentan valores en sangre significativamente menores que los pacientes sanos, aunque no son clínicamente significativos. Los niveles medios obtenidos en la figura 4 muestran como ambos grupos poblacionales del estudio se encuentran en el rango de insuficiencia en vitamina D ($20 \text{ ng/mL} < 25(\text{OH})\text{D} \leq 30 \text{ ng/mL}$).

Los estudios con una mayor diferencia en los niveles sanguíneos de vitamina D entre grupos poblacionales son aquellos realizados en Europa, coincidiendo con un mayor porcentaje de pacientes con EHGNA. La prevalencia de EHGNA en los sujetos deficientes en vitamina D en estos estudios está aumentada con respecto a lo observado en estudios epidemiológicos⁽²⁾. Esto refuerza la influencia que la hipovitaminosis D puede tener en la prevalencia de esta enfermedad.

En base a los estudios de intervención, se observa como el tratamiento con vitamina D en pacientes con EHGNA no supone una mejora clínica en los niveles de enzimas hepáticas (AST, ALT y GGT) (Anexo 2). Estos resultados van acorde a la bibliografía actual, en la cual se describe como los niveles de enzimas hepáticas pueden variar por factores externos, como el estado metabólico o variables demográficas de la población^(58,59). En base a esto, un mayor análisis entre los diferentes grupos poblacionales mencionados en el trabajo podría reforzar esta teoría.

Con respecto a los marcadores de inflamación, el tratamiento con vitamina D en pacientes con EHGNA va asociada a una disminución significativa en los niveles de IL-6 y TNF- α (anexo 2). Los resultados coinciden con el mecanismo fisiológico de la vitamina D a nivel hepático, favoreciendo su efecto antiinflamatorio y antifibrótico⁽⁸⁾. Los pacientes sin tratamiento muestran niveles aumentados de TNF- α al final del estudio, el cual se describe en la bibliografía actual como un promotor en la acumulación de tejido graso en el hígado, siendo un factor de riesgo en el desarrollo de EHGNA^(60,61).

En los artículos de intervención son pocos los que consideran como factor de influencia los modificadores del estilo de vida (dieta y ejercicio físico) en el resultado final de los pacientes^(45,47,48,51,57). Puesto que se trata de una vitamina liposoluble, su almacenaje y posterior liberación desde el tejido adiposo es un factor a considerar durante una pérdida de peso, lo que podría enmascarar los beneficios de la suplementación con vitamina D en el grupo de tratamiento⁽⁶²⁾.

La evidencia científica defiende el papel que la pérdida de peso puede tener en la mejora de comorbilidades asociadas a la obesidad, entre las que se encuentra esta patología⁽⁶³⁾. Resulta por tanto difícil asociar de forma independiente los resultados obtenidos en los estudios a la administración de vitamina D.

En el apartado de suplementación nutricional, los artículos revisados en el segundo objetivo de la memoria muestran una administración media de 4000 UI/día de vitamina D. En España se encuentran disponibles alrededor de 455 complementos alimenticios con vitamina D. La mayoría de ellos son multivitamínicos (70%), seguidos de los productos alimenticios (25%) y los suplementos exclusivos de vitamina D (5%), lo cual puede observarse en la Figura 3. Los datos aportados por la Tabla 5 nos dan una idea de la presencia de más factores involucrados en el mecanismo de acción del hígado graso no alcohólico, y cuyo efecto sinérgico a la vitamina D podría mejorar el pronóstico y evolución de la enfermedad.

Sería necesario, por tanto, un mayor enfoque en el tratamiento de pacientes afectados por EHGNA con estos nutrientes, de cara a reforzar nuevas estrategias nutricionales y poder escoger con mayor criterio los complementos alimenticios a recomendar como dietista-nutricionista.

CONCLUSIONES:

- Los sujetos con EHGNA presentan niveles de 25(OH)D significativamente menores que los pacientes sanos, aunque no clínicamente significativos.
- La suplementación nutricional con vitamina D en pacientes con EHGNA ayuda a normalizar los niveles de 25(OH)D al final del tratamiento, con respecto a los pacientes sin tratamiento.
- La suplementación nutricional con vitamina D en pacientes con EHGNA mantiene estables los niveles de enzimas hepáticas (AST, ALT y GGT) al final del tratamiento.
- Los pacientes sin suplementación mostraron un aumento estadísticamente significativo en los valores de GGT y TNF- α , con respecto al inicio del tratamiento.
- La suplementación nutricional con vitamina D en pacientes con EHGNA genera una disminución estadísticamente significativa en los niveles de marcadores de inflamación (IL-6 y TNF- α) al final del tratamiento.
- La variabilidad en la dosis administrada de vitamina D y la duración del tratamiento observada en los estudios hace que sea difícil el establecimiento de una posología estándar para estos pacientes.
- Se observa una alta disponibilidad de complementos alimenticios con vitamina D en España. De los 455 complementos identificados, la mayoría son multivitamínicos (70%) no estudiados para esta patología.

En conclusión, se puede afirmar que la vitamina D es un factor nutricional a considerar en la enfermedad de hígado graso no-alcohólico. El papel del dietista-nutricionista cobra de esta manera importancia tanto en la prevención de la enfermedad (asegurar unos niveles correctos de vitamina D en sangre) como en su tratamiento, considerando también el papel que otros macro y micronutrientes pueden tener en el desarrollo de esta enfermedad.

Si la modificación de la composición corporal y el estilo de vida en el paciente no supone un cambio favorable en los niveles sanguíneos de vitamina D, el nutricionista podría recomendar la suplementación nutricional por medio de complementos alimenticios disponibles en España y detallados en la memoria, aunque son necesarios más estudios de intervención nutricional que aporten más información en este aspecto.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:16–16.
2. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22–7.
3. Ampuero J, Gallego-Durán R, Romero-Gómez M. Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig [Internet]*. 2015;107(1):10–6.
4. Akhtar DH, Iqbal U, Vazquez-Montesino LM, Dennis BB, Ahmed A. Pathogenesis of Insulin Resistance and Atherogenic Dyslipidemia in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(X):1–9.
5. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun*. 2020;4(4):478–92.
6. Zhou JH, She ZG, Li HL, Cai JJ. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 2019;25(11):1307–26.
7. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2015;96(1):365–408.
8. Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Bertocchini L, Baroni MG, Vespasiani-Gentilucci U, et al. Relationship between adipose tissue dysfunction, Vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(19):3407–17.
9. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6549–70.
10. Mitra H, Sara Z. Review Article Effect of Vitamin D on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. *Int J Prev Med*. 2019;10–4.
11. Ue R, Del N, Europeo P, Consejo YDEL. B Reglamento (Ue) N. 2015;31:1–99.
12. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D 3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2007;
13. Katz K, Brar PC, Parekh N, Liu Y, Weitzman M. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Not Associated with Vitamin D Status in Adolescents after Adjustment for Obesity. 2010;2010.
14. Barchetta I, Angelico F, Ben M Del, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25 (OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med [Internet]*. 2011;9(1):85.

15. K. L. Jablonskia, A. Jovanovicha, J. Holmenb, G. Targherc, K. McFanna, J. Kendricka MC. Low 25-Hydroxyvitamin D Level is Independently Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 2014;23(8):792–8.
16. Bhatt SP, Nigam P, Misra A, Guleria R, Qadar Pasha MA. Independent associations of low 25 hydroxy vitamin D and high parathyroid hormonal levels with nonalcoholic fatty liver disease in Asian Indians residing in north India. *Atherosclerosis* [Internet]. 2013;230(1):157–63.
17. Catena C, Cosma C, Camozzi V, Plebani M, Ermani M, Sechi LA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is not associated with vitamin D deficiency in essential hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2013;20(1):33–7.
18. Li L, Zhang L, Pan S, Wu X, Yin X. No significant association between vitamin d and nonalcoholic fatty liver disease in a chinese population. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2376–82.
19. Kasapoglu B, Turkay C, Yalcin KS, Carlioglu A, Sozen M, Koktener A. Low vitamin D levels are associated with increased risk for fatty liver disease among non-obese adults. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2013;13(6):576–9.
20. Rodríguez RD, Pomar MDB, Fernández AC, Antolin SC, Rodríguez IC, Torres PL, et al. Vitamin D levels and bone turnover markers are not related to non-alcoholic fatty liver disease in severely obese patients. 2014;30(6):1256–62.
21. Bril F, Maximos M, Portillo-sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Subbarayan S, et al. Relationship of vitamin D with insulin resistance and disease severity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2015;62(2):405–11.
22. Küçükazman M, Ata N, Dal K, Yeniova AÖ, Kefeli A, Basyigit S, et al. The association of vitamin D deficiency with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinics*. 2014;69(8):542–6.
23. Hao YP, Ma XJ, Luo YQ, Ni J, Dou JX, Hu YQ, et al. Serum vitamin D is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese males with normal weight and liver enzymes. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2014;35(9):1150–6.
24. Yildiz I, Erol OB, Toprak S, Cantez MS, Omer B, Kilic A, et al. Role of vitamin D in children with hepatosteatosi. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):106–11.
25. Hourigan SK, Abrams S, Yates K, Pfeifer K, Torbenson M, Murray K, et al. The Relationship between Vitamin D Status and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children. 2016;60(3):396–404.
26. Jaividhya Dasarathy¹, Pranav Periyalwar², Sanath Allampati², Vikram Bhinder⁴, Carol Hawkins², Patricia Brandt² AK. Hypovitaminosis D is associated with increased whole body fat mass and greater severity of non alcoholic fatty liver disease. *Bone* [Internet]. 2008;23(1):1–7.
27. Chang EJ, Yi DY, Yang HR. Vitamin D status and bone mineral density in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci*. 2015;30(12):1821–7.

28. Ramadan SU. Low 25-hydroxyvitamin D level is not an independent risk factor for hepatosteatosis in obese children. 2016;1–6.
29. Luger M, Kruschitz R, Kienbacher C, Traussnigg S, Langer FB, Schindler K, et al. Prevalence of Liver Fibrosis and its Association with Non-invasive Fibrosis and Metabolic Markers in Morbidly Obese Patients with Vitamin D Deficiency. *Obes Surg* [Internet]. 2016;2425–32.
30. Dagan SS, Zelber-sagi S, Webb M, Keidar A, Raziell A, Sakran N, et al. Nutritional Status Prior to Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2016;2119–26.
31. Wang D, Lin H, Xia M, Aleteng Q, Li X, Ma H, et al. with Liver Fat Content and Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Middle-Aged and Elderly Population : The Shanghai Changfeng Study. 2016;25:1–10.
32. Anty R, Hastier A, Canivet CM, Patouraux S, Schneck AS, Ferrari-Panaia P, et al. Severe Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Liver Damage in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg* [Internet]. 2016;26(9):2138–43.
33. Wang N, Zhai H, Zhu C, Li Q, Han B, Chen Y, et al. Combined association of vitamin d and sex hormone binding globulin with nonalcoholic fatty liver disease in men and postmenopausal women: A cross-sectional study. *Med (United States)*. 2016;95(4):1–10.
34. Chung GE, Kim D, Kwak MS, Yang JI, Yim JY, Lim SH, et al. The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(1):146–51.
35. Park D, Kwon H, Oh SW, Joh HK, Hwang S sik, Park JH, et al. Is vitamin D an independent risk factor of nonalcoholic fatty liver disease?: A cross-sectional study of the healthy population. *J Korean Med Sci*. 2017;32(1):95–101.
36. Vigna L, Cassinelli L, Tirelli AS, Napolitano F, Tomaino L, Mutti M, et al. Journal of the American College of Nutrition 25 (OH) D Levels in Relation to Gender , Overweight , Insulin Resistance , and Inflammation in a Cross- Sectional Cohort of Northern Italian Workers : Evidence in Support of Preventive Health Care Programs 25. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2017;0(0):1–8.
37. Cordeiro A, Pereira S, Saboya CJ, Ramalho A. Relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Vitamin D Nutritional Status in Extreme Obesity. 2017;2017.
38. Patel YA, Henao R, Moylan CA, Guy CD, Piercy DL, Diehl AM, et al. Vitamin D is Not Associated with Severity in NAFLD: Results of a Paired Clinical and Gene Expression Profile Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1591–8.
39. Ha Y, Hwang SG, Rim KS. The association between vitamin D insufficiency and nonalcoholic fatty liver disease: A population-based study. *Nutrients*. 2017;9(8).
40. Jéssica Socas Teixeira, Aline Bull Ferreira Campos, Adryana Cordeiro, Silvia Elaine Pereira CJS and AR. Vitamin D nutritional status and its relationship with metabolic changes in adolescents and adults with severe obesity. 2018;

41. Gibson PS, Quaglia A, Dhawan A, Wu H, Hart KH, Fitzpatrick E, et al. Vitamin D status and associated genetic polymorphisms in a cohort of UK children with non- alcoholic fatty liver disease. 2018;(6):433–41.
42. Leitão J, Carvalhana S, Silva AP, Velasco F, Medeiros I, Catarina A, et al. No Evidence for Lower Levels of Serum Vitamin D in the Presence of Hepatic Steatosis . A Study on the Portuguese General Population. 2018;15.
43. Andres E. Carrillo¹, Michael G. Flynn², Catherine Pinkston³, Melissa M. Markofski⁴, Yan Jiang³. Vitamin D supplementation during exercise training does not alter inflammatory biomarkers in overweight and obese subjects. Bone [Internet]. 2008;23(1):1–7.
44. Tuomainen TP, Virtanen JK, Voutilainen S, Nurmi T, Mursu J, De Mello VDF, et al. Glucose Metabolism Effects of Vitamin D in Prediabetes: The VitDmet Randomized Placebo-Controlled Supplementation Study. J Diabetes Res. 2015.
45. Lorvand Amiri H, Agah S, Mousavi SN, Hosseini AF, Shidfar F. Regression of non-alcoholic fatty liver by vitamin D supplement: A double-blind randomized controlled clinical trial. Arch Iran Med. 2016;19(9):631–8.
46. Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, Di Martino M, Fraioli A, La Torre G, et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Med [Internet]. 2016;14(1):1–10.
47. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Women may respond different from men to vitamin D supplementation regarding cardiometabolic biomarkers. Exp Biol Med. 2016;241(8):830–8.
48. Naderpoor N, Mousa A, de Courten M, Scragg R, de Courten B. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration and liver enzymes in overweight or obese adults: Cross-sectional and interventional outcomes. J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]. 2018;177:193–9.
49. Geier A, Eichinger M, Stirnimann G, Semela D, Tay F, Seifert B, et al. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis patients with vitamin D: a double-blinded, randomized, placebo-controlled pilot study. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2018;53(9):1114–20.
50. Dabbaghmanesh MH, Danafar F, Eshraghian A, Omrani GR. Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind placebo controlled trial. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2018;12(4):513–7.
51. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. Am J Clin Nutr. 2009;89(5):1321–7.
52. Balducci, Stefano, Sacchetti, Massimo, Haxhi, Jonida, Orlando, Giorgio, D’Errico, Valeria, Fallucca, Sara, Menini, Stefano, Pugliese G. Physical Exercise as therapy for type II diabetes. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 2014;32(30):13–23.

53. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine* [Internet]. 2012;60(3):870–4.
54. Tabesh M, Azadbakht L, Faghihimani E, Tabesh M, Esmailzadeh A. Calcium-vitamin D cosupplementation influences circulating inflammatory biomarkers and adipocytokines in vitamin D-insufficient diabetics: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):E2485–93.
55. Shah S, Wilson DM, Bachrach LK. Large doses of vitamin D fail to increase 25-hydroxyvitamin D levels or to alter cardiovascular risk factors in obese adolescents: A pilot study. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2015;57(1):19–23.
56. Sinha-Hikim I, Duran P, Shen R, Lee M, Friedman TC, Davidson MB. Effect of long term vitamin d supplementation on biomarkers of inflammation in latino and african-american subjects with pre-diabetes and hypovitaminosis d. *Horm Metab Res*. 2015;47(4):280–3.
57. Esfandiari A, Pourghassem Gargari B, Noshad H, Sarbakhsh P, Mobasser M, Barzegari M, et al. The effects of vitamin D3 supplementation on some metabolic and inflammatory markers in diabetic nephropathy patients with marginal status of vitamin D: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2019;13(1):278–83.
58. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;313(22):2263–73.
59. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: A review. *Int J Med Sci*. 2014;11(9):925–35.
60. Seo YY, Cho YK, Bae J-C, Seo MH, Park SE, Rhee E-J, et al. Tumor Necrosis Factor- α as a Predictor for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 4-Year Follow-Up Study. *Endocrinol Metab*. 2013;28(1):41.
61. Endo M, Masaki T, Seike M, Yoshimatsu H. TNF- α induces hepatic steatosis in mice by enhancing gene expression of sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c). *Exp Biol Med*. 2007;232(5):614–21.
62. Pacifico L, Osborn JF, Bonci E, Pierimarchi P, Chiesa C. Association between Vitamin D Levels and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Potential Confounding Variables. *Mini-Reviews Med Chem*. 2018;19(4):310–32.
63. Church TS, Kuk JL, Ross R, Priest EL, Biltoff E, Blair SN. Association of Cardiorespiratory Fitness, Body Mass Index, and Waist Circumference to Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2006;130(7):2023–30.

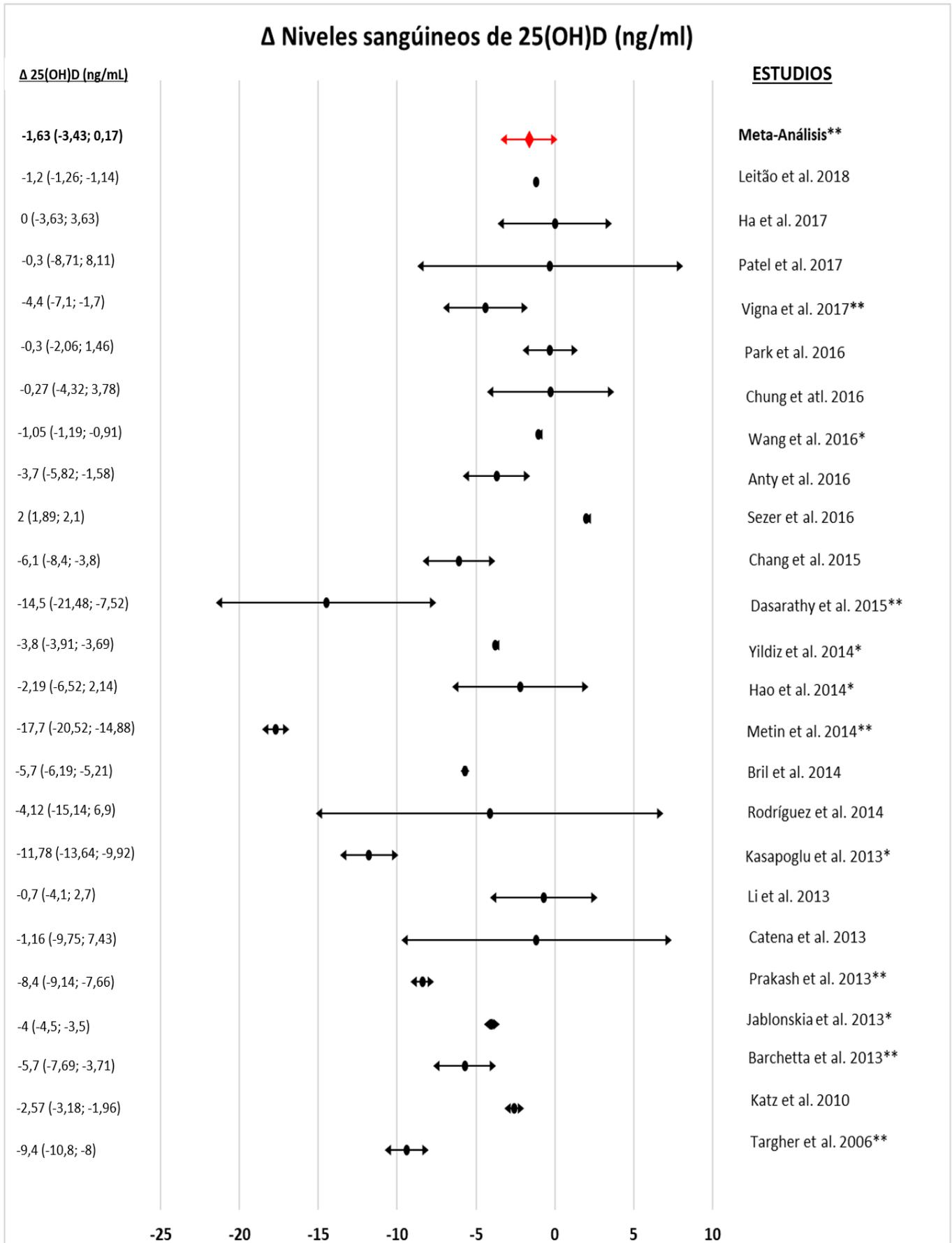


Figura 1: representación gráfica de la diferencia de medias de 25(OH)D entre pacientes con EHGNA y pacientes sanos (control), con sus respectivos intervalos de confianza. (*p<0,005; **p<0,001).

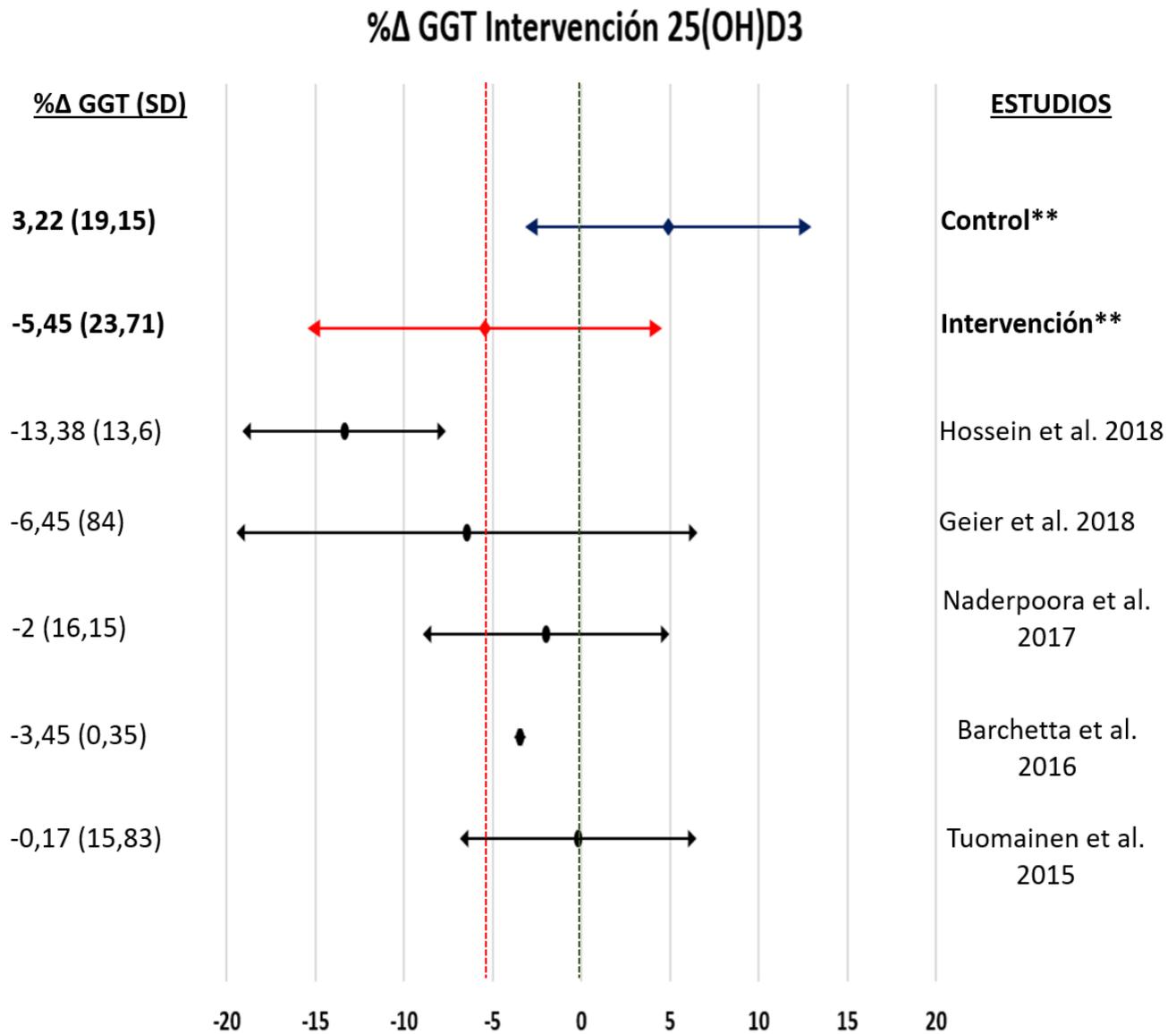


Figura 1: representación gráfica de la variación porcentual de GGT tras el tratamiento con 25(OH)D3, con sus respectivas desviaciones estándar (** $p < 0,001$). **GGT:** Gamma-Glutamil Transaminasa; **SD:** Desviación estándar.

%Δ TNF-α Intervención 25(OH)D3

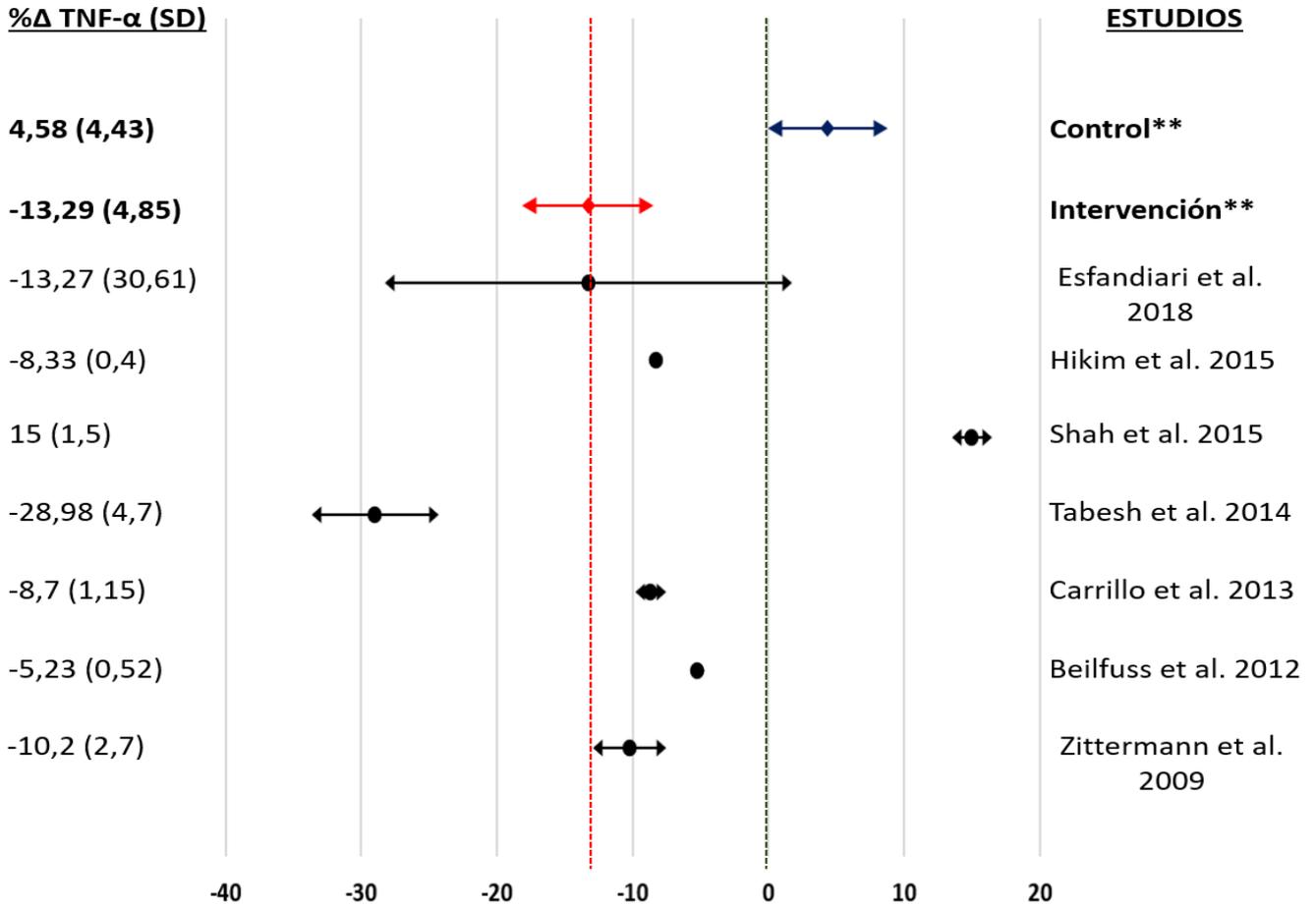


Figura 2: Representación gráfica de la variación porcentual de TNF-α tras el tratamiento con 25(OH)D3, con sus respectivas desviaciones estándar (**p<0,001).
TNF-α: Factor Necrosis Tumoral; **SD:** Desviación estándar.

Tabla 1: Porcentaje de variación al final del tratamiento en los marcadores de afectación hepática.

%Δ Niveles de marcadores hepáticos					
Marcador hepático	Grupo Intervención		Grupo Control		P valor
	%Δ	SD	%Δ	SD	
AST	-0,55	5,07	-0,79	6,98	< 0,001
ALT	-0,48	12,2	-9,52	14	< 0,001
GGT	-5,45	23,71	3,22	19,15	< 0,001
IL-6	-10,85	5,96	-3,12	5,52	< 0,001
TNF-α	-13,29	4,85	4,58	4,43	< 0,001

AST: Aspartato Transaminasa; **ALT:** Alanina Transaminasa; **GGT:** Gamma-Glutamil Transaminasa; **IL-6:** Interleucina-6; **TNF-α:** Factor de Necrosis Tumoral; **SD:** Desviación estándar.