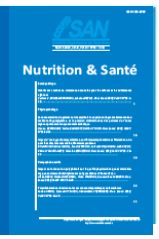
Nutr. Santé, 2019, Vol. 08, N°01:6-12. DOI:10.30952/ns.8.1.2



Santé publique

Place du régime méditerranéen dans la prise en charge des stéatopathies hépatiques métaboliques

Place of the Mediterranean diet in the management of hepatic metabolic steatopathies

Lotfi RAHAL[1], Ahmed GHOUINI[2]

[1]Faculté de Médecine de Béchar - EPH Béchar. Algérie. [2]Faculté de Médecine de Blida. CHU Blida. Algérie

Auteur correspondant : lotfira@gmail.com

Reçu le 24 mai 2019, Révisé le 21 juin 2019, Accepté le 29 juin 2019

Résumé Les stéatopathies hépatiques métaboliques, regroupent l'ensemble des manifestations hépatiques, associées au syndrome métabolique et à l'insulinorésistance. Elles sont caractérisées par une surcharge graisseuse hépatique dont le spectre va de la stéatose à la stéatohépatite, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. La prise en charge nutritionnelle par la prescription d'un régime type méditerranéen (RM) hypocalorique et la pratique d'une activité physique adaptée sont à la base du traitement des stéatopathies métaboliques. L'objectif habituellement fixé est une perte pondérale de 10%. L'amaigrissement a un effet bénéfique sur l'insulinorésistance et le diabète, diminue le risque cardiovasculaire et améliore les lésions histologiques hépatiques.

Mots clés : *Syndrome métabolique, Stéatose, Stéatohépatite, Régime méditerranéen hypocalorique, Activité physique, Perte pondérale*

Abstract The metabolic liver steatopathies includes all of hepatic events associated with metabolic syndrome, and insulin resistance. They are characterized by hepatic fat overload whose spectrum ranges from steatosis to steatohepatitis, cirrhosis and heaptocellular carcinoma. The nutritional management by the prescription of a low calorie Mediterranean-style diet (MD), and practice of adapted physical activity are the mainstay of metabolic steatopathies treatment. The objective set is usually a weight loss of 10%, which has a beneficial effect on insulin resistance, and diabetes, reduces cardiovascular risk, and improves liver histological lesions.

Key words : *Metabolic syndrome, Steatosis, Steatohepatitis, Low calorie mediterranean diet, Physical activity, Weight loss*

Introduction

Avec la prévalence croissante du diabète de type 2, de l'obésité et du syndrome métabolique, de plus en plus de patients présentent une stéatose hépatique métabolique, qui est un spectre étendu de maladies [1,2]. Alors que certains patients sont atteints de stéatose simple non évolutive, d'autres évolueront

vers la stéatohépatite métabolique, la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire [3]. Pour cette raison, il est recommandé que les patients atteints de stéatose hépatique ou de stéatohépatite métabolique se soumettent à des contrôles annuels, avec une surveillance du bilan hépatique et le dépistage d'autres manifestations du syndrome métabolique, associés à une prise en charge nutritionnelle précoce et la pratique d'une activité physique adaptée.

La stéatose hépatique métabolique (*Non-alcoholic fatty liver disease*, *NAFLD)* est une affection, caractérisée par une accumulation excessive de graisses dans le foie, sous forme de triglycérides (stéatose) (>5% des hépatocytes sont atteints à l'histologie). Un sous-groupe de patients avec NAFLD présente également des lésions des cellules hépatiques ainsi qu' une inflammation, en plus d'un excès de graisses (stéatohépatite) [3].

Physiopathologie

Il existe deux formes de stéatopathies hépatiques métaboliques ou ce qu'on appelle, également, les stéatopathies hépatiques non alcooliques: la stéatose hépatique métabolique, caractérisée par une stéatose pure du tissu hépatique (dégénérescence graisseuse de plus de 5% des hépatocytes), sans inflammation ni fibrose et la stéatohépatite métabolique qui s'accompagne d'une inflammation du tissu hépatique, avec ou sans fibrose [4,5].

Seul un examen histologique permet de faire la distinction entre ces deux formes **(Fig.1)**. Par ailleurs, la distinction entre la stéatohépatite métabolique et la stéatohépatite alcoolique est possible, uniquement, par la réalisation d'une anamnèse ciblée, car les deux affections sont identiques, sur le plan histologique [5]. Ainsi, il existe une stéatopathie hépatique métabolique, par définition, lorsque l'anamnèse n'a pas mis en évidence de consommation d'alcool ou, seulement, une consommation quotidienne limitée (<20 g/j chez les femmes et <30 g/j chez les hommes) [6].

De nombreuses autres conditions sont responsables du même spectre lésionnel, comme les troubles du métabolisme lipidique (abéta-lipoprotéinémie, syndrome de Weber-Christian), ou les déficits enzymatiques congénitaux (glycogénoses), les nutritions parentérales exclusives, la prise de certains médicaments (Amiodarone, Tamoxifène, Diltiazem…) et l'exposition à certain solvants industriels [6].

La physiopathologie des stéatopathies hépatiques métaboliques est complexe et multifactorielle.

A l'état normal, le tissu adipeux est sensible à l'action de l'insuline, qui se fixe à son récepteur, localisé sur la membrane adipocytaire et assure le stockage des acides gras et l'inhibition de la lipolyse.

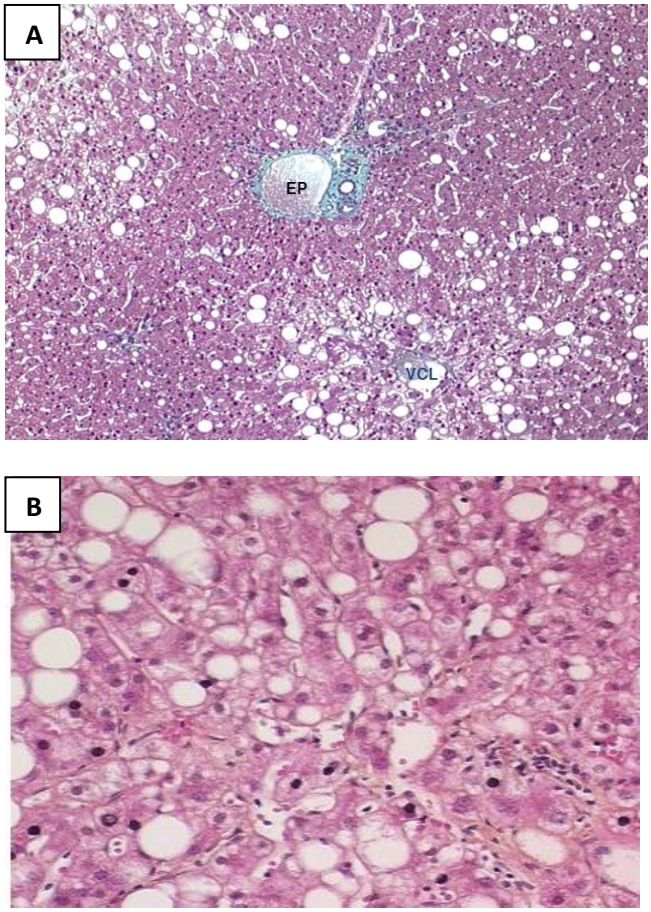


Fig. 1. Aspect microscopique d'une stéatose hépatique métabolique micro et macro-vacuolaire (A) et d'une stéatohépatite métabolique (B). Tandra *et al*. [7]

Le tissu adipeux a un rôle endocrine majeur *via* la sécrétion de nombreuses adipokines, comme l'adiponectine, la leptine et la visfatine. L'adiponectine a un effet anti-inflammatoire, en inhibant la production du *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), cette adipokine est retrouvée diminuée chez les patients, présentant une simple stéatose hépatique ou une stéatohépatite, ce qui suggère que la diminution de l'adiponectine pourrait jouer un rôle pro-inflammatoire [8].

Les lipides cytoplasmiques hépatocytaires, notamment, les triglycérides constituant la stéatose, proviennent de l'afflux élevé d'acides gras libres, lié à l'apport alimentaire important, à la libération accrue, à partir du tissus adipeux viscéral et à la lipogenèse hépatocytaire *de novo* renforcée [8].

Chez le sujet obèse, le flux d'acides gras, parvenant au foie, est élevé, en raison de l'augmentation de la masse du tissu adipeux mais, également, du fait d'une diminution de l'effet anti-lipolytique de l'insuline [9].

L'exportation de ces acides gras, sous forme de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) (*Very Low Density Lipoproteins)* est, également, diminuée. L'apolipoprotéine B-100 est moins synthétisée, du fait de l'action conjuguée de l'insulinorésistance et du TNF-α, dont la sécrétion par le tissu adipeux est augmentée. Un excès de synthèse d*e novo* de triglycérides hépatiques peut, également, expliquer la stéatose (lipogenèse *de novo*). L'acétyl-CoA permettant cette synthèse provient, dans ce cas, soit de l'alcool, soit des glucides. Cette voie reste sensible à l'insuline. L'hyperinsulinémie favorise, donc, cette transformation [9,10].

La dégradation des acides gras, par le foie, est également altérée. La diminution de la bêta-oxydation des acides gras est aussi expliquée par l'insulinorésistance [10]. Le second temps correspond à l'apparition d'une inflammation et d'une nécrose hépatocytaire, suite à la peroxydation lipidique et au stress oxydant qui résulte d'un déséquilibre entre molécules pro et antioxydantes, conduisant à des lésions cellulaires, par le biais de plusieurs mécanismes: création de lésions de l'acide désoxy-ribonucléique (ADN), diminution du stock d'ATP, altération membranaire et relargage de cytokines pro inflammatoires, ainsi que par les cytokines d'origine adipeuse ou intra hépatique, notamment le TNF-α [10].

Les acides gras libres ont un effet toxique sur les cellules car ils peuvent être peroxydés. Il en résulte des altérations membranaires et la production de métabolites réactifs, comme le malondialdéhyde (MDA) ou le 4-hydroxynonenal (HNE), responsables d'altération du métabolisme cellulaire [10]. Enfin, le fer pro-oxydant, pourrait jouer un rôle important dans ce processus. Une augmentation des dépôts hépatiques de fer a été constatée au cours de la stéatose hépatique métabolique. Par son action prooxydante, le fer, en excès dans le foie stéatosique, majore le stress oxydant et la peroxydation des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPLC) [11].

Présentation clinique et diagnostic

La stéatose hépatique métabolique est, le plus souvent, asymptomatique et découverte, fortuitement, lors d'un bilan échographique ou lors d'un bilan biologique, effectué à titre systématique ou en raison d'une autre pathologie (bilan hépatique légèrement perturbé avec un rapport aspartate aminotransférase sur alanine aminotransférase ASAT/ ALAT<1 et élévation du taux de gamma-glutamyl transpeptidase γGT>5N). Une douleur au quadrant supérieur droit, une fatigue, une hépatomégalie ou les stigmates du syndrome métabolique, dont le tour de taille augmenté, peuvent compléter le tableau clinique [12].

Le clinicien doit d'abord éliminer les causes toxi-médicamenteuses, virales, auto-immunes et génétiques pouvant être à l'origine de la perturbation du bilan hépatique. Le diagnostic doit être suspecté chez un patient à risque, après une période de six mois d'abstinence d'alcool. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un syndrome métabolique :

- Surpoids (poids corporel, calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) [poids kg/taille m^2] > 25),
- Obésité androïde (tour de taille>102 cm chez l'homme; >88 cm chez la femme),
- Diabète connu,
- Hypertension artérielle (pression artérielle >130/85 mmHg),
- Glycémie à jeun > 6,1 mmol/L, insulinémie à jeun, index HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of insuline resistance*) > 2,40,
- Triglycérides>1,7mmol/L;HDL-cholestérol<1 mmol/L (homme); 1,3 mmol/L (femme),
- Antécédents familiaux de diabète, de surpoids, de complications cardiovasculaires,
- Athérosclérose, complications cardiovasculaires.

Le bilan biologique initial doit comprendre, outre la biologie hépatique standard, un hémogramme: une thrombopénie fait évoquer une cirrhose constituée, les sérologies d'hépatite B et C, la mesure du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine.

L'échographie abdominale est un excellent moyen de dépistage. Elle montre un foie hyperéchogène, par rapport au parenchyme rénal droit. Sa sensibilité dépend de l'intensité de la stéatose : 80% pour une stéatose > à 30% des hépatocytes, elle décroît à 55% pour une stéatose < à 20% [12].

La tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent, également, de mettre en évidence une stéatose > à 20%, mais ces examens ne permettent pas de faire la distinction entre une stéatose métabolique et une stéatohépatite métabolique, ni de déterminer le stade de la fibrose.

La ponction biopsie hépatique reste un examen essentiel à la prise en charge des stéatopathies métaboliques, pour établir de façon formelle le diagnostic étio-logique [13].

Prise en charge

L'objectif de la prise en charge est d'obtenir la régression ou la limitation des lésions hépatiques et, de prévenir ou de faire régresser la fibrose hépatique, la prise en charge nutritionnelle et la pratique d'une ac-

tivité physique régulière sont à la base du traitement des stéatopathies métaboliques. Néanmoins, aucune thérapeutique médicamenteuse ne permet, à ce jour, de contrôler durablement la maladie.

Prise en charge médicamenteuse

- *Les hypoglycémiants:* la metformine régule la glycogénogenèse hépatique et favorise la β-oxydation des acides gras, au détriment de la production de triglycérides. La metformine améliore significativement les transaminases et diminue la stéatose et améliore l'insulino-sensibilité des patients, présentant une stéatose hépatique métabolique [15].

Les thiazolinediones améliorent l'insulino-sensibilité, par leur action agoniste sur les récepteurs *peroxisome proliferator-activated receptor* gamma (PPARγ). Ils redistribuent la graisse hépatique et musculaire vers le tissu adipeux périphérique et augmentent le taux d'adiponectine circulante [16].

- *Les antioxydants :* la vitamine E et la vitamine C ont un effet inhibiteur du stress oxydant et sont utilisées dans le traitement de la stéatose hépatique métabolique [17,18]. La combinaison de ces deux vitamines permet l'amélioration de la fibrose hépatique et des transaminases. L'administration de la vitamine E (α-tocophérol) à la dose de 300 à 400 mg/j et de la vitamine C, à la dose de 3 à 4 g/jour, pendant six mois, permet une amélioration significative des lésions hépatiques [19-21].

La L-carnitine a aussi une action sur le stress oxydatif, ainsi que sur le métabolisme du glucose et des lipides, elle permet la diminution de l'insulinorésistance et des taux de la *C Reactive Protein* (CRP) [22].

Prise en charge nutritionnelle

Le but de cette prise en charge est la réduction pondérale. Le principe est d'obtenir un bilan énergétique négatif, en diminuant les apports alimentaires et/ou en augmentant les dépenses énergétiques, sur une durée qui varie, selon l'importance du déficit énergétique proposé.

Une perte de poids de 5 à 10% peut être envisagée sur six mois. Un kilogramme de tissu adipeux, représentant, environ, 7880 Kcal, il faut donc créer un déficit de 500 Kcal/j pour diminuer le poids de 2 kg/mois. La courbe de poids finit par décrire un plateau, car la dépense calorique diminue, au fur et à mesure de l'amaigrissement. Durant la phase de stabilisation pondérale, le bilan énergétique est, par définition, équilibré (entrées = sorties). Paradoxalement, cette étape est beaucoup plus difficile à gérer que la précédente, car le patient est déçu de ne plus maigrir, malgré la poursuite de la restriction.

C'est le niveau du déficit énergétique qui conditionne l'ampleur de la perte de poids et non la répartition en macronutriments [23,24]. Néanmoins, le type de régime et les conseils donnés influencent l'adhésion initiale et l'observance, à long terme, et la composition de l'alimentation pourrait jouer un rôle direct sur la stéatose hépatique métabolique. Les régimes sévères, à basses calories (moins de 1000 Kcal/j) sont à proscrire, car l'amaigrissement brutal peut entraîner une aggravation des lésions histologiques. Le seuil de perte de poids, à ne pas dépasser, serait d'environ 1 kg par semaine. Une augmentation de l'inflammation et de la fibrose a, en effet, été constatée, alors que la perte de poids excède 230 g par jour [25].

Les régimes peu restrictifs, de type méditerranéen, semblent les plus adaptés, chez les sujets présentant une stéatose hépatique métabolique. Par rapport aux régimes plus sévères, l'observance est meilleure et les résultats sont comparables, à moyen terme. Ils sont prescrits pour quelques mois (3 à 6 mois) [26].

La réduction des apports lipidiques et des graisses saturées doit apparaître comme la priorité, ainsi que la réduction de la consommation de glucides, à index glycémique élevé (boissons sucrées, glucides complexes, hautement raffinés…) et la consommation d'alcool.

Les principes du RM sont simples, Il n'existe pas d'interdit et une grande liberté est laissée aux choix alimentaires. Les bases du RM sont une consommation quotidienne de fruits et de légumes crus et cuits frais et de saison, accompagnée de céréales et agrémentée d'huile d'olive, d'herbes, d'aromates et d'épices. Le poisson, les viandes blanches et les œufs sont à l'honneur, à raison de deux rations chacune par semaine. L'eau, les infusions, les jus de fruits et de légumes sont les boissons à privilégier. Au contraire, la consommation de viandes rouges, de viandes transformées et d'aliments riches en sucres et en graisses est réduite, en quantité et en fréquence [26, 27-33].

L'huile d'olive constitue l'un des piliers de la cuisine méditerranéenne. Elle est reconnue pour sa richesse en acides gras mono-insaturés (AGMI), avec plus de 70% d'acide oléique et sa faible teneur en graisses saturées. De par sa composition unique, l'huile d'olive participe au maintien d'une cholestérolémie normale. Cette huile est également riche en antioxydants, comme les polyphénols, ce qui contribue à l'amélioration des lésions hépatiques, observées au cours des stéatopathies hépatiques.

Les fruits et les légumes renferment une quantité importante de vitamines et de minéraux, sources d'antioxydants (vitamines A, C, E, zinc, sélénium, manganèse), essentiellement, dans les tomates, les auber-

gines, les poivrons, les oignons, l'ail, les câpres, les fruits rouges… Les poissons gras (saumon, maquereau, sardine, thon) sont riches en acides gras polyinsaturés oméga-3, qui ont des effets bénéfiques sur l'amélioration des profils lipidiques, la réduction de l'inflammation, l'oxydation et la coagulation, ce qui aide à la réduction de la CRP et des interleukines, impliquées dans les mécanismes du stress oxydatif, conduisant à la physiopathologie chronique de la stéatopathie hépatique [28].

Le RM présente un profil d'acides gras bénéfiques, avec une teneur élevée en AGMI et un rapport AGMI/ acides gras saturés (AGS) plus élevé que celui des régimes non méditerranéens, une consommation élevée de fibres alimentaires, un index glycémique bas et des effets anti-inflammatoires et des composés antioxydants, pouvant agir ensemble, pour produire des effets favorables sur les complications liées au syndrome métabolique [29,30,34].

Le régime recommandé dans la prise en charge de la stéatopathie métabolique se décline en deux phases [27,31] :

Phase 1 : Régime hypocalorique (1200 à 1600 Kcal/j) de 3 semaines pour libérer le foie de ses graisses (alternative à la phase 1 : le régime cétogène), cette phase permet une perte pondérale avec une amélioration de l'insulinosensibilité.

Ce régime s'adresse aux personnes en surpoids ou obèses, pré-diabétiques ou non, diabétiques de type 2 ou non, chez qui, il a été diagnostiqué une stéatopathie métabolique.

À l'issue des trois semaines de régime, elles peuvent suivre le RM à index glycémique bas de la phase 2. Les personnes en surpoids ou obèses qui trouvent la phase hypocalorique trop restrictive pourront suivre, à la place, pendant 3 à 4 semaines, voire plus, un régime cétogène pauvre en glucides, riche en graisses, avant d'adopter le RM, à indice glycémique bas.

Phase 2 : RM, à index glycémique bas pour renforcer et maintenir les résultats.

Cette prise en charge nutritionnelle [31] est basée essentiellement sur :

-la limitation de la consommation de lipides et, notamment, de graisses saturées (graisses animales, beurre, lait entier, fromages à plus de 20% de matières grasses), fritures, sauces, mayonnaise, mouton gras, agneau gras…

-le choix des aliments riches en AGMI et en oméga-3 [31,32]: huile d'olive, huile de colza, huile de graines de lin et les poissons (saumon, maquereau, hareng, sardines, thon…)

-la limitation des aliments à index glycémique élevé: pain à la farine blanche, gâteaux, confiture, sucre, miel, bonbons, chocolat, glaces…

-Privilégier les glucides, à index glycémique bas: glucides complexes (amidon) sous forme brute plutôt que raffinée (céréales complètes, légumineuses).

-la limitation de la consommation de fructose et de saccharose : éviter les sucres simples et les boissons sucrées : boissons gazeuses, yogourts aromatisés, céréales pour petit déjeuner, fruits en conserve, ketchup, confitures et gelées de fruits…

-la consommation accrue de légumes et de fruits, sources de micronutriments (antioxydants) ;

-l'arrêt de consommation d'alcool.

-la prise de conscience, à l'occasion des repas, des signaux physiologiques de régulation : faim, rassasiement, satiété ;

-une alimentation peu salée ;

-la préparation des aliments à l'eau, au four ou au grill,

-une durée des repas appropriée (prendre son temps pour manger) ;

-la structure des prises alimentaires en repas et en collations, en fonction des nécessités du mode de vie du sujet (en général, trois repas principaux et une collation éventuelle) ; ne pas sauter de repas afin d'éviter les grignotages extra-prandiaux, comportant des aliments souvent gras et sucrés.

En plus de la prise en charge nutritionnelle, des mesures paraissent essentielles :

-pratiquer une activité physique quotidienne suffisante : l'exercice physique permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline. Une activité physique régulière (30 à 40 min/jour, à 60-70% de la fréquence cardiaque maximale), permet d'améliorer, de façon significative, le taux de transaminases des patients atteints de stéatose hépatique métabolique. L'association à un régime peu restrictif, type méditerranéen, peut permettre une normalisation du bilan biologique hépatique [31-34].

-se peser régulièrement (une fois par semaine à une fois par mois).

-ne pas avoir soif, boire à volonté, de préférence entre les repas. Veiller à assurer une diurèse minimale de 1,5 à 2 litres par jour [31].

Conclusion

La stéatopathie métabolique est une affection de plus en plus fréquente car, liée au syndrome d'insulinorésistance, dont la prévalence augmente rapidement. Cependant, le diagnostic impose une démarche rigoureuse et l'exclusion des autres causes d'hépatopathies chroniques. Le pronostic de la stéatose pure est excellent. A l'inverse, la stéatohépatite métabolique expose au risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. La prise en charge est,

essentiellement, nutritionnelle et diététique, avec la pratique d'une activité physique régulière. Aucun traitement médicamenteux n'a prouvé son utilité dans cette pathologie. La prise en charge est multidisciplinaire pour prévenir la surmortalité hépatique, mais aussi cardiovasculaire et par cancer.

Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt.

Références

1. Anty R., Gual P, Huet PM., Marchand-Brustel YL., Tran A. Metabolic fatty liver diseases: hepatic consequences of the metabolic syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31(12):1127-34.
2. Masarone M., Federico A., Abenavoli L., Loguercio C., Persico M. Nonalcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9(3):126-33.
3. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7 (4):195-203.
4. Petta S., Gastaldelli A., Rebelos E., Bugianesi E., Messa P., Miele L. *et al*. Pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17(12, article 2082).
5. Toshikuni N., Tsutsumi M., Arisawa T. Clinical differences between alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20 (26): 8393-406.
6. Torres DM., Williams CD., Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10 (8): 837-58.
7. Tandra S., Yeh M., Brunt EM., Vuppalanchi R., Cummings OW., Ünalp-Arida A. Presence and Significance of Microvesicular Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Hepatol* 2011;55(3): 654-9.
8. Salman A., Hegazy M., Abd Elfadl S. Combined Adiponectin Deficiency and Resistance in Obese Patients: Can It Solve Part of the Puzzle in Nonalcoholic Steatohepatitis. Open Access Maced. *J Med Sci* 2015;3(2):298-302.
9. Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51: 679-89.
10. Mehta SR., Thomas EL., Bell JD., Johnston DG., Taylor-Robinson SD. Non-invasive means of measuring hepatic fat content. *World J Gastroenterol* 2008;14:3476-83.
11. Imeryuz N., Tahan V., Sonsuz A., Eren F., Uraz S., Yuksel M. *et al*. Iron preloading aggravates nutritional steatohepatitis in rats by increasing apoptotic cell death. *J Hepatology* 2007;47(6):851-9.
12. Ratziu V., Bonyhay L., Charlotte F., Poynard T. Stéatohépatite non alcoolique-Aspects cliniques. *Hépato Gastro*. 2002;9:191-8.
13. Angulo P., Hui JM., Marchesini G., Bugianesi E., George J., Farrell GC. *et al*. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45 (4) : 846-54.
14. Angulo P. Noninvasive assessment of fibrosis and steatosis in NASH and ASH. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(10-11):940-8.
15. Haukeland JW., Konopski Z., Eggesbø H., von Volkmann HL., Raschpichler G., Bjøro K. *et al*. Met formin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(7):853-60.
16. Chang E., Park CY., Park SW. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig* 2013; 4(6): 517-24.
17. Masarone M., Rosato V., Dallio M., Gravina AG., Aglitti A., Loguercio C. *et al.* Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 9547613.
18. Stiuso P., Scognamiglio I., Murolo M., Ferranti P., De Simone C., Rizzo MR. *et al*. Serum oxidative stress markers and lipidomic profile to detect NA SH patients responsive to an antioxidant treatment: a pilot study. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014:8.
19. Miller ER., Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma RA., Appel LJ., Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142(1):37-46.
20. Wei J., Lei GH., Fu L., Zeng C., Yang T., Peng SF. Association between Dietary Vitamin C Intake and

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study among Middle-Aged and Older Adults. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147985.

21. Oliveira CP., Gayotto LC., Tatai C., Della Nina BI., Lima ES., Abdalla DS. *et al*. Vitamin C and vitamin E in prevention of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in choline deficient diet fed rats. *Nutr J* 2003; 2:9.
22. Somi MH., Fatahi E., PanahiJ., Havasian MR., Judaki A. Data from a randomized and controlled trial of L-Carnitine prescription for the treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Bioinformation* 2014; 10(9): 575-9.
23. Promrat K., Kleiner DE., Niemeier HM., Jackvony E., Kearns M., Wands JR. *et al*. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 51(1):121-9.
24. Mahady SE., George J. Exercise and diet in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr Metabolism* 2016; 65 (8):1172-82.
25. 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* 2015;28(4):409-15.
26. Khalatbari-Soltani S., Imamura F., Brage S., De Lucia Rolfe E., Griffin SJ., Wareham NJ. *et al*. The association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic steatosis. *BMC Med* 2019; 17(1):19.
27. Zelber-Sagi S., Salomone F., Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and

plausible mechanisms.*Liver Int* 2017;37(7):936-49.

28. Olmedo-Requena R., González-Donquiles C., Dávila-Batista V., Romaguera D., Castelló A., Molina de la Torre AJ. *et al*. Agreement among Mediterranean Diet Pattern Adherence Indexes: MCC-Spain Study. *Nutrients* 2019;11(3):488.
29. Bibiloni MDM., Bouzas C., Abbate M., Martínez-González MA., Corella D., Salas-Salvadó J. *et al*., Nutrient adequacy and diet quality in a Mediterranean population with metabolic syndrome: A cross-sectional study. *Clin Nutr* 2019; .pii: S0261-5614(19)30131-1.
30. Lăcătușu CM., Grigorescu ED., Floria M., Onofriescu A., Mihai BM. The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(6): 942.
31. Trovato FM., Castrogiovanni P., Malatino L., Musumeci G. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevention: role of Mediterranean diet and physical activity. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2019;8(2): 167-9.
32. 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;23:1143-51.
33. Sreenivasa Baba C., Alexander G., Kalyani B, Pandey R., Rastogi S, Pandey A. *et al*. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 191-8.
34. Dernini S., Berry EM., Bach-Faig A., Belahsen R., Donini LM., Lairon D. *et al*. Un modèle alimentaire construit par les scientifiques. *Medi Terra* 2012; 3 :73.