

EFECTO DE UNA DIETA HIPOCALÓRICA EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)



TRABAJO DE FIN DE GRADO



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

AUTORA: ÁNGELA GUITIÁN PINILLA
TUTORAS: ROCÍO ALLER DE LA FUENTE
MARTA MARTÍN FERNÁNDEZ

SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO DEL HOSPITAL CLÍNICO
UNIVERSITARIO DE VALLADOLID.

CURSO 2021-2022

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	2
II. INTRODUCCIÓN.....	3
1. DEFINICIÓN Y RELEVANCIA.....	3
2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.....	3
3. FISIOPATOLOGÍA E HISTORIA NATURAL.....	4
4. DIAGNÓSTICO.....	4
A. MÉTODOS INVASIVOS: BIOPSIA HEPÁTICA.....	5
B. MÉTODOS NO INVASIVOS.....	5
5. TRATAMIENTO.....	6
III. HIPÓTESIS.....	7
IV. OBJETIVOS.....	7
V. MATERIAL Y MÉTODO.....	7
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	7
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	8
3. ASPECTOS ÉTICOS.....	8
4. PROTOCOLO.....	8
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	10
VI. RESULTADOS.....	10
1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	10
2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	14
VII. DISCUSIÓN.....	18
VIII. CONCLUSIONES.....	20
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	20
X. ANEXOS.....	23
XI. BIBLIOGRAFÍA DE ANEXOS.....	28

I. RESUMEN

Introducción: La esteatosis hepática metabólica (EHmet) es un problema de importancia creciente a nivel mundial. Su tratamiento reside en modificaciones en el estilo de vida, basadas en dieta equilibrada y actividad física.

Objetivo: Este estudio pretende demostrar los efectos beneficiosos y terapéuticos de una dieta hipocalórica con patrón mediterráneo durante 3 meses en pacientes diagnosticados de EHmet mediante biopsia hepática.

Materiales y métodos: Es un estudio multicéntrico de cohortes, prospectivo y de intervención, en el que se comparan los datos clínicos, analíticos, antropométricos y hepáticos pre y postdieta.

Resultados: Se analizaron 70 pacientes, con una edad media de 56 ± 13 años, de los cuales 36 (51,4 %) eran varones y 34 (48,6%) mujeres. La mayoría eran obesos (IMC: $34,97 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$), un 52,9% hipertensos, un 31,4% diabéticos tipo 2 y un 38,6% dislipémicos. A los 3 meses de intervención se observó, de forma significativa, una pérdida de peso del 2,5 % a expensas del componente corporal graso medido mediante bioimpedanciometría, una mejora de las comorbilidades metabólicas asociadas, del perfil glucémico, del colesterol total, del LDL-colesterol y de las transaminasas. Aunque la pérdida de peso fue $< 5\%$, mejoró significativamente la esteatosis hepática (FLI y HSI), se revirtió la fibrosis significativa en 16 pacientes (36%), pasando a un estadio leve, y se resolvió la cirrosis en 11 pacientes cirróticos (58%) ($p < 0,001$).

Conclusiones: La dieta mediterránea hipocalórica mejora las comorbilidades metabólicas asociadas, los parámetros antropométricos, analíticos, la esteatosis y la fibrosis hepática con una pérdida de peso inferior a la recomendada por las guías de práctica clínica actuales, reflejando la importancia no sólo de la pérdida ponderal, sino también de la calidad de los nutrientes de la dieta.

ABSTRACT.

Introduction: Metabolic hepatic steatosis (MetHS) is a growing problem worldwide. Its treatment lies in lifestyle modifications based on balanced diet and physical activity.

Objective: This study aims to demonstrate the beneficial and therapeutic effects of a hypocaloric diet with Mediterranean pattern for 3 months in patients diagnosed with MetHS by liver biopsy.

Materials and methods: It is a multicentre, prospective, interventional, cohort study comparing clinical, analytical, anthropometric and hepatic data pre and post diet.

Results: We analysed 70 patients, with a mean age of 56 ± 13 years, of whom 36 (51,4%) were male and 34 (48,6%) female. Most were obese (BMI: $34,97 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$), 52,9% hypertensive, 31,4% diabetics and 38,6% dyslipemic. At 3 months after the intervention a significant weight loss of 2,5 % was observed, at the expense of the fatty body component measured by bioimpedanciometry, an improvement of the associated metabolic comorbidities, glycaemic profile, total cholesterol, LDL-cholesterol and transaminases. Although weight loss was $< 5 \%$, significantly improved hepatic steatosis (FLI and HSI), significant fibrosis was reversed to a mild stage in 16 patients (36 %) and cirrhosis was resolved in 11 cirrhotic patients (58 %) $p < 0,001$.

Conclusions: The low-calorie Mediterranean diet improves associated metabolic comorbidities, anthropometric, analytical parameters, hepatic steatosis and fibrosis with a weight loss lower than the recommended by current clinical practice guidelines, reflecting the importance not only of weight loss but also of the quality of dietary nutrients.

II. INTRODUCCIÓN.

1. DEFINICIÓN Y RELEVANCIA

La esteatosis hepática metabólica (EHmet) se define como la presencia de esteatosis macrovesicular ($\geq 5 \%$), en ausencia de un consumo significativo de alcohol ($< 30 \text{ g/día}$ en varones y $< 20 \text{ g/día}$ en mujeres)^[1-3].

Existe un espectro progresivo de formas clínicas, desde esteatosis simple a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), pudiendo esta última evolucionar a fibrosis hepática, incrementando el riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma (HCC)^[4,5]. Por ello, es importante identificar los pacientes con EHmet para prevenir la progresión de la enfermedad y sus complicaciones.

2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.

La EHmet es la enfermedad hepática crónica más frecuente a nivel mundial, cuya prevalencia está en aumento, siendo actualmente del 20 - 30% en Europa^[4-6]. Además, se cree que en los próximos años se convertirá en la principal indicación de trasplante hepático en nuestro medio^[1].

Este incremento de la prevalencia es secundario al estilo de vida basado en el sedentarismo y en una dieta altamente energética, rica en grasas-trans, grasas saturadas, colesterol, alimentos procesados y ultraprocesados y bebidas azucaradas con alto contenido en fructosa, que inducen la lipogénesis de novo hepática, la inflamación del tejido adiposo y hepático y la resistencia a la insulina^[4,5]. El factor que más repercute en la cantidad de grasa hepática es el aporte de energía en la dieta^[5]. Esto explica la asociación entre el incremento de la prevalencia de obesidad y de EHmet, ya que la mayor parte de los pacientes presentan obesidad o sobrepeso, siendo otros factores de riesgo la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hiperlipemia, la hipertensión arterial (HTA) y el síndrome metabólico (SMet)^[1,7]. Sin embargo, un pequeño porcentaje no presentan los factores de riesgo previamente mencionados y tienen un índice de masa corporal (IMC) normal, pero una inadecuada composición de la dieta y diversas alteraciones metabólicas y genéticas favorecen el acúmulo de grasa hepática^[7,8].

3. FISIOPATOLOGÍA E HISTORIA NATURAL.

El mecanismo de daño hepático se considera un proceso de “múltiples impactos”, siendo la resistencia a la insulina el principal determinante del acúmulo de grasa hepática^[7,9], que puede progresar a inflamación y lesión hepatocelular lipotóxica como consecuencia de una activación del sistema inmunitario innato, alteración de la microbiota y factores genéticos, todo ello dentro del contexto epidemiológico mencionado^[1].

El factor pronóstico que más impacta en la supervivencia es la presencia de fibrosis^[1,6]. La mortalidad en los pacientes con EHmet es superior a la población general, siendo las complicaciones cardiovasculares y las neoplasias las principales causas de muerte^[1,2]. Aproximadamente un 5 % de los pacientes con EHmet mueren por causas hepáticas (4-8 % por complicaciones cirróticas y un 1 – 5 % por HCC), aunque está creciendo el número de pacientes con enfermedad hepática terminal^[1,2].

4. DIAGNÓSTICO.

Desde el punto de vista clínico, en la mayoría de los casos la EHmet es asintomática, por lo que está infradiagnosticada^[6], no obstante, en ocasiones se manifiesta como astenia, molestias en el hipocondrio derecho, apreciándose hepatomegalia en la exploración o incluso signos de hipertensión portal en casos avanzados^[10].

Actualmente no existe consenso sobre la realización de cribado en la población general, pero debe considerarse en población con factores de riesgo (obesidad, DM2 o SMet), mediante estudio de enzimas hepáticas y ecografía hepática ^[10,11].

En la analítica la función hepática puede ser normal o estar alterada, con niveles de alanina-aminotransferasa (ALT o GPT) superiores a los de aspartato – aminotransferasa (AST o GOT), y con ligera colestasis (elevación de gamma-glutamyl-transferasa (GGT) y fosfatasas alcalinas (FA))^[10]. Además, es frecuente una hiperferritinemia metabólica.

Para confirmar una probable EHmet es necesario descartar otras posibles causas de esteatosis hepática y de hepatopatía crónica.

A. MÉTODOS INVASIVOS: BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia es el Gold Standard. Permite definir la presencia de EHmet, clasificar en función del grado de actividad y fibrosis, así como excluir otras causas^[10] (Imagen 1).

Para unificar criterios se estableció la escala de *Kleiner et al.* que valora el índice de actividad hepática (NAS score) combinando la puntuación de esteatosis (0-3), inflamación hepática (0-3) y balonización de hepatocitos (0-2). Valores ≥ 5 se consideran diagnóstico de EHNA y < 3 ausencia. Además, establece el estadio de fibrosis con una puntuación de 0 a 4^[10-12].

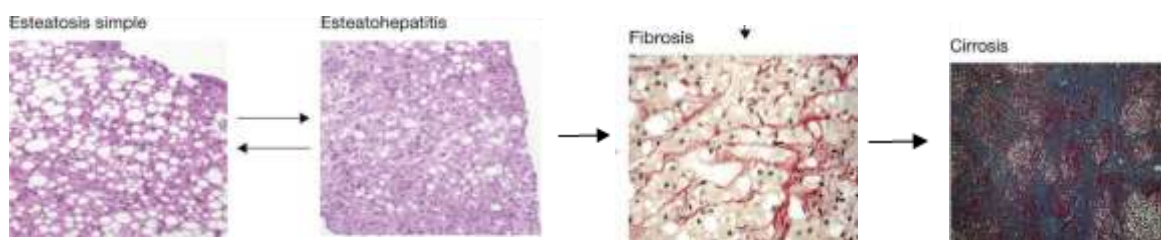


Imagen 1. Estadios histológicos de la esteatosis hepática metabólica ^[10].

No obstante, se trata de un procedimiento invasivo y con gran variabilidad interobservador^[12].

B. MÉTODOS NO INVASIVOS.

Debido a los inconvenientes de la biopsia se han establecido unos índices no invasivos combinando parámetros analíticos y clínicos que, junto con pruebas de imágenes, permiten estimar de forma no invasiva el grado de esteatosis y fibrosis, siendo una alternativa a la biopsia, aunque no la sustituyen en todos los casos^[13,14]. Se pueden clasificar en:

1. Métodos no invasivos de esteatosis:

- Índices no invasivos: (fórmulas e interpretación en Anexo I)
 - Hepatic Steatosis Index (HSI)
 - Fatty Liver Index (FLI)
 - Liver Accumulation Product (LAP)

2. Métodos no invasivos de fibrosis:

- Índices no invasivos: (fórmulas e interpretación en Anexo I)
 - NAFDL Fibrosis Score (NFS)
 - Fibrosis-4 (FIB-4)
 - Hepamet Fibrosis Score (HFS).
- FibroScan® (FS) o elastografía transitoria (ET): es un método rápido, fiable y reproducible que permite medir la rigidez hepática (grado de fibrosis) mediante técnicas de ultrasonido^[15].
- Elastografía con resonancia magnética (RM): es una técnica innovadora, muy precisa para el diagnóstico de fibrosis avanzada que no se ve afectada por las limitaciones del FibroScan, no obstante, su coste y su baja disponibilidad hacen que actualmente no se realice en la práctica clínica habitual^[9,12].

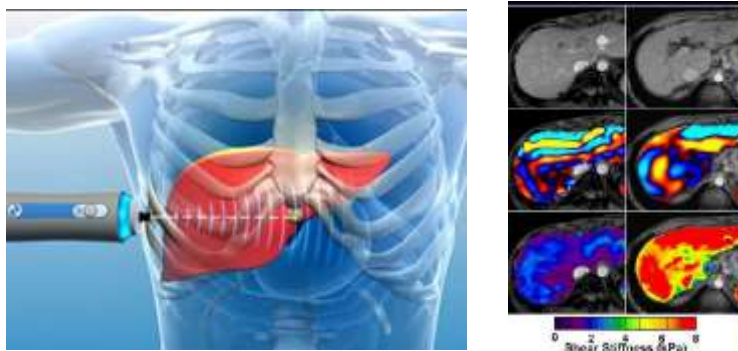


Imagen 2. A) FibroScan®^[16]. B) Fibrosis hepática detectada por elastografía con RM^[17].

5. TRATAMIENTO.

Un estilo de vida poco saludable es el factor fundamental en el desarrollo y progresión de EHmet. Por ello, la intervención en el estilo de vida a través de la actividad física y una dieta equilibrada, basada en el patrón mediterráneo son los pilares del tratamiento, cuyo beneficio depende fundamentalmente de la pérdida de peso^[4,5,9].

Respecto a la dieta se ha demostrado que, en pacientes obesos, es suficiente una reducción de 500 Kcalorías/día para disminuir el peso un 5 % y con ello la esteatosis^[5]. Un descenso del 7-10 % reduce la inflamación y la balonización hepática, mejora los niveles de transaminasas y las alteraciones metabólicas, pero es necesario una pérdida ≥ 10 % del peso corporal para conseguir una mejoría de la fibrosis^{[11][18]}. Sin embargo,

en pacientes no obesos la estrategia no consiste exclusivamente en la reducción energética, sino además en la práctica de ejercicio físico y cambios en la composición dietética.

Además de la reducción calórica, es importante controlar la composición cualitativa de los nutrientes. El patrón recomendado es la dieta mediterránea, tanto por cumplir las proporciones recomendadas (50-60% de hidratos de carbono, 20-25% de lípidos y un 15% de proteínas), como por la calidad de los nutrientes, pues es rica en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), poliinsaturados (PUFA), fruta y verdura e hidratos de carbono complejos ^{[5][7]} (Anexos II y III).

Actualmente existen fármacos en ensayos clínicos en fase II y III, pero aún no hay ningún tratamiento farmacológico aprobado para la EHmet. Otros fármacos como la vitamina E o pioglitazona han demostrado mejorar la histología hepática, pero no están exentos de efectos secundarios por lo que su uso está limitado en la práctica clínica habitual^[11,19].

III. HIPÓTESIS.

La dieta hipocalórica con patrón mediterráneo presenta efectos beneficiosos y terapéuticos en pacientes diagnosticados de EHmet.

IV. OBJETIVOS.

- Demostrar la mejoría de los factores de riesgo cardio-vascular (obesidad, DM2 e HTA), de la composición corporal y de los parámetros antropométricos, y evaluar la pérdida de peso (medida con % de peso perdido) en pacientes con EHmet tras la intervención.
- Analizar la mejoría de los parámetros analíticos: perfil glucémico, lipídico y bioquímica hepática tras la dieta.
- Estudiar los cambios en los índices no invasivos de esteatosis y fibrosis hepática.
- Analizar la mejoría de la fibrosis hepática medida por elastografía de transición.

V. MATERIAL Y MÉTODO.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un estudio multicéntrico de cohortes, prospectivo, de intervención, donde se comparan los datos clínicos, analíticos y hepáticos pre y post intervención en pacientes sometidos durante 3 meses a una dieta hipocalórica con patrón mediterráneo. La población a estudio fueron pacientes diagnosticados de EHmet mediante biopsia

hepática. En total se incluyeron 57 pacientes atendidos en la Consulta Externa de Hepatología del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), y 13 pacientes atendidos en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (HUVR).

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de EHmet mediante biopsia hepática.
2. Edad entre 18 y 80 años.
3. IMC entre 25 y 40 kg/m².

Criterios de exclusión:

1. Hepatopatía secundaria a hepatitis virales, autoinmunes, hepatotoxicidad, hemocromatosis, enfermedad de Wilson o déficit de α -1 antitripsina.
2. Consumo significativo de alcohol.
3. Cirrosis descompensada o hepatocarcinoma.
4. Participación en un programa de peso activo, empleo de fármacos para perder peso o pioglitazona y pérdida de peso > 5 % del peso antes de la intervención.
5. Cirugía bariátrica previa.
6. Diabetes mellitus tipo 1 o en tratamiento con antidiabéticos oral tipo tiazolindionas o análogo de GLP-1.
7. Enfermedad tiroidea no controlada.
8. Insuficiencia renal crónica.
9. Embarazo o lactancia.
10. Problemas psiquiátricos importantes.
11. Alergias a frutos secos.

3. ASPECTOS ÉTICOS.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HCUV (PI 22-2555 TFG). En la primera consulta se informó a los participantes de los beneficios y riesgos del estudio y su derecho a abandonarlo en cualquier momento si lo desean. Tras firmar todos los pacientes el consentimiento informado, se recogieron los datos de forma anónima de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018.

4. PROTOCOLO.

Los participantes fueron evaluados en 2 visitas. En la primera visita se realizó la entrevista presencial explicando en qué consistía el estudio, la dieta a seguir con sus

recomendaciones y se proporcionó un ejemplo de menú (Anexo IV). Se recogió la anamnesis e historia clínica, se midieron los valores antropométricos y se solicitó una analítica general, el FibroScan® y la biopsia hepática.

En la segunda visita a los 3 meses del inicio de la dieta, se realizaron los mismos procedimientos que en la primera a excepción de la biopsia hepática. Por otro lado, a lo largo del estudio se efectuaron consultas de control cada mes para valorar la adherencia a la dieta.

En ambas visitas se respondieron a los siguientes cuestionarios:

- **Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea** (PREDIMED) (Anexo V): instrumento de valoración dietética que ofrece información sobre el grado de cumplimiento de la dieta mediterránea.
- **Cuestionario de actividad física** (IPAQ): se recomendó a los pacientes caminar 150 minutos a la semana.

Las variables analizadas en el estudio y el método a través del cual se obtuvieron se recogen en la tabla 1.

TIPO DE VARIABLE	VARIABLES	MÉTODO
Demográficas	Sexo y edad	Historia clínica
Constantes vitales	Presión arterial sistólica y diastólica	Tensiómetro de brazo automático
Factores de riesgo cardiovascular	Hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia	Historia clínica y analítica general
Antropométricas	Peso, altura, IMC	Extensómetro automático y báscula
	Perímetro de cintura, cadera, índice cintura/cadera, pliegues (subescapular, tricipital, oblicuo y bíceps)	Metro y plicómetro (media de 3 mediciones)
Composición corporal	Resistencia basal, reactancia basal, ángulo de fase, masa grasa, % grasa corporal, masa muscular, metabolismo.	Bioimpedanciometría

Analíticas	Perfil glucémico: glucosa sérica, insulina, HOMA-IR, HbA1	Analítica general
	Perfil hepático: ALT, AST, GGT, FA, bilirrubina y albúmina	Analítica general
	Perfil lipídico: triglicéridos, colesterol total, HDL-c y LDL-c	Analítica general
	PCR, Ferritina, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, INR	Analítica general
Histopatología hepática	Esteatosis, inflamación lobulillar, balonización y fibrosis	Biopsia hepática (tinción de hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson)
Índices no invasivos	Índices no invasivos de esteatosis (FLI, LAP, HSI)	Fórmulas a partir de datos clínicos y analíticos
	Índices no invasivos de fibrosis (FIB-4, HFS, NFS, APRL)	Fórmulas a partir de datos clínicos y analíticos
Elastografía de transición	Fibrosis	Fibroscan®

Tabla 1. Variables estudiadas y método de obtención. IMC: índice de masa corporal; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; HbA1: hemoglobina glicada; ALT: alanina amino-transferasa, AST: aspartato amino-transferasa; GGT: gamma glutamil-transferasa; FA: fosfatasa alcalina; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C reactiva; INR: índice internacional normalizado.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26.0 para analizar los datos. Las variables cuantitativas estudiadas se expresaron con media y desviación estándar (DS), tras comprobar que seguían una distribución normal mediante el test Kolmogorov-Smirnov, y las variables cualitativas se expresaron con frecuencias y porcentajes. Para comparar los parámetros basales y los obtenidos a los 3 meses se empleó la prueba t de student apareada para variables cuantitativas y la prueba chi cuadrado para variables categóricas, considerando un p valor $\leq 0,05$ como estadísticamente significativo.

VI. RESULTADOS

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

El tamaño muestral (n) del estudio fueron 70 pacientes, de los cuales 34 (48,6 %) eran mujeres y 36 (51,4 %) hombres, con una media de edad de 56 ± 13 años.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes presentaban obesidad grado I (Tabla 2) y cumplían criterios de SMet. El 31,4% presentaban DM2, un 38,6% dislipemia y un 52,9% eran hipertensos (Tabla 3). La media de actividad física basal fue 160 minutos/semanales y no se modificó durante todo el estudio.

PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	
Peso [kilos, media (DS)]	94,11 (20,70)
Talla [metros, media (DS)]	1,64 (0,09)
Índice de masa corporal [kg/m^2 , media (DS)]	34,97 (6,1)
Cintura [cm, media (DS)]	115,11 (12,65)
Cadera [cm, media (DS)]	114,18 (13,42)
Índice cintura/cadera [media (DS)]	0,99 (0,08)
Pliegue subescapular [mm, media (DS)]	30,38 (7,44)
Pliegue tricípital [mm, media (DS)]	22,03 (8,98)
Pliegue oblicuo [mm, media (DS)]	27,20 (9,12)
Pliegue bíceps [mm, media (DS)]	16,62 (6,86)

Tabla 2. Variables antropométricas.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	
Hipertensión arterial [n (%)]	37 (52,9)
Diabetes mellitus tipo 2 [n (%)]	22 (31,4)
Dislipemia [n (%)]	27 (38,6)
Tensión arterial sistólica [mmHg, media (DS)]	138,13 (16,71)
Tensión arterial diastólica [mmHg, media (DS)]	83,49 (11,17)

Tabla 3. Factores de riesgo cardiovascular.

Sobre la composición corporal podemos concluir que tanto el porcentaje de grasa corporal como la masa grasa se encontraban elevados (Tabla 4).

COMPOSICIÓN CORPORAL	
Resistencia basal [Ω , media (DS)]	480,31 (82,50)
Reactancia basal [Ω , media (DS)]	50,75 (8,40)
Ángulo de fase basal [media (DS)]	6,08 (0,86)
Masa grasa basal [kg, media (DS)]	35,82 (12,76)
% de grasa corporal [%, media (DS)]	37,85 (7,54)
Masa muscular basal [kg, media (DS)]	36,53 (11,11)
Metabolismo basal [kcal, media (DS)]	1691,45 (282,79)

Tabla 4. Composición corporal.

Respecto a los parámetros analíticos, se observó una ligera elevación de enzimas hepáticas, siendo mayor la GPT frente a GOT (índice GOT/GPT < 1). La GGT estaba levemente elevada debido a la activación enzimática por la sobrecarga lipídica (patrón analítico clásico de pacientes con EHmet). Sin embargo, no se observó hiperferritinemia metabólica, ni niveles de PCR elevados como reactantes de fase aguda (Tabla 5).

PARÁMETROS ANALÍTICOS	
Insulina [mg/fl, media (DS)]	22,39 (13,16)
HOMA-RI [media (DS)]	6,41 (4,17)
HbA1 basal [% , media (DS)]	6,22 (1,02)
Glucosa [mg/dl, media (DS)]	114,98 (33,50)
Filtrado glomerular [media (DS)]	86,53 (13,56)
Urato [mEq/l, media (DS)]	5,90 (1,45)
Proteínas [g/dl, media (DS)]	7,39 (0,44)
Albúmina [mg/dl, media (DS)]	4,62 (0,31)
Bilirrubina [mg/dl, media (DS)]	0,60 (0,32)
AST/GOT [UI/l, media (DS)]	39,27 (31,34)
ALT/GPT [UI/l, media (DS)]	49,42 (43,54)
GGT [UI/l, media (DS)]	91,28 (97,72)
Fosfatasa alcalina [UI/l, media (DS)]	82,53 (37,01)
Triglicéridos [mg/dl, media (DS)]	153,03 (73,12)
Colesterol total [mg/dl, media (DS)]	185,88 (36,24)
HDL-Colesterol [mg/dl, media (DS)]	47,68 (11,90)
LDL-Colesterol [mg/dl, media (DS)]	108,22 (35,22)
Proteína C reactiva (PCR) [mg/l, media (DS)]	4,01 (3,28)
Ferritina [ng/ml, media (DS)]	173,87 (230,39)
Hemoglobina [g/dl, media (DS)]	16,16 (13)
Leucocitos [absx1000/ μ l, media (DS)]	3,81 (2,43)
Plaquetas [x (10) ⁹ /l]	233,25 (67,02)
INR [media (DS)]	1,03 (0,09)

Tabla 5. Parámetros analíticos: HOMA-RI: índice de resistencia a la insulina; HbA1: Hemoglobina glicada; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transferasa; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad. INR: índice internacional normalizado.

Índices no invasivos de EHmet:

Los índices no invasivos, aunque no permiten el diagnóstico de certeza, ya que presentan una zona gris que oscila entre el 18 y el 25 %, sirven para orientarnos en la práctica clínica^[3]. Según los datos obtenidos a través de los índices no invasivos de esteatosis (FLI y HSI) se observó que cerca del 100 % de los pacientes presentaba esteatosis hepática, y el 50 % fibrosis basada en el índice FIB-4 (Tabla 6), teniendo en cuenta los valores de corte establecidos (Anexo I).

ÍNDICES NO INVASIVOS BASALES	
ÍNDICES DE ESTEATOSIS	
FLI [n (%)]	67 (95,7)
LAP [n (%)]	52 (74,3)
HSI [n (%)]	69 (98,6)
ÍNDICES DE FIBROSIS	
FIB-4 [n (%)]	35 (50)
HFS [n (%)]	31 (44,3)
NFS [n (%)]	31 (44,3)
APRI [n (%)]	14 (20)

Tabla 6. Índices no invasivos basales de esteatosis y fibrosis hepática. FLI: fatty liver index; LAP: Lipid Accumulation Product; HSI: Hepatic Steatosis Index; FIB-4: Fibrosis-4; HFS: Hepamet Fibrosis Score; NFS: NAFLD Fibrosis Score. APRI: AST-Platelet Ratio Index.

La fibrosis hepática se valoró también mediante elastografía y se observó fibrosis significativa (≥ 8 Kpa) en 44 pacientes (62,9%) y leve (< 8 Kpa) en 23 (32,9%). Por estadios, se detectó un estadio de fibrosis F0-F1 en un 33 % (23) de los pacientes, un estadio F2 en un 8,6 %, un estadio F3 en 27% y un estadio F4 o cirrosis en el 27%.

Biopsia hepática

En la biopsia hepática, los hallazgos fueron en la mayoría de los pacientes de esteatosis leve - moderada (83%), inflamación lobulillar leve (67%), escasa balonización de los hepatocitos (53 %) y un porcentaje significativo mostraba fibrosis en estadios intermedios – significativos (F2-F3). Sólo un 10 % eran cirróticos (Tabla 7).

HISTOLOGÍA		
Esteatosis [n (%)]	< 5 % de extensión	0 (0)
	5 – 33 % de extensión	31 (44)
	33 – 66 % de extensión	27 (39)
	> 66 % de extensión	12 (17)
Inflamación lobulillar [n (%)].	Ausencia	7 (10)
	< 2 focos/200 x	47 (67)
	2-4 focos/200x	16 (23)
	> 4 focos/200x	0 (0)
Balonización[n (%)]	Ausencia	21 (30)
	Pocas células balón	37 (53)
	Balonamiento prominente	12 (17)
NAS Kleiner [n (%)]	Ausencia de EHNA o esteatosis simple	15 (21)
	Probable EHNA	36 (52)
	Diagnóstico de EHNA	19 (27)
Fibrosis [n (%)]	Ausencia de fibrosis (F0)	14 (20)
	Perisinusoidal o periportal (F1)	20 (29)
	Perisinusoidal y portal/periportal (F2)	15 (21)
	Puentes fibrosis (F3)	14 (20)
	Cirrosis (F4)	7 (10)

Tabla 7. Histología hepática. En la tabla se muestran los componentes del Score de Actividad para NAFLD (NAS): la esteatosis, la inflamación lobulillar y la balonización de los hepatocitos; la puntuación total de NAS basado en la clasificación de Brunt, Kleiner et al. y los estadios de fibrosis. EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.

Tras 3 meses de intervención de dieta hipocalórica con patrón mediterráneo se observó que los pacientes redujeron significativamente su peso ($2,36 \text{ kg} \pm 0,64$ $p < 0,001$). Esto supone una pérdida del 2,5 % del peso, apreciándose una mejoría significativa del IMC y de los parámetros antropométricos, entre los que destaca el pliegue tricípital, que refleja una relación directa con la cantidad de grasa perdida (Tabla 8). Además, la

bioimpedanciometría mostró un descenso de la grasa corporal (mejoría del % de grasa corporal y masa grasa) (Tabla 9).

ANTROPOMETRÍA	BASAL	3 MESES	p VALOR
Peso [kg, media (DS)]	94,11 (20,70)	91,75 (21,34)	0,001
IMC [kg/m^2 , media (DS)]	34,97 (6,1)	33,80 (6,38)	0,001
Cadera [cm, media (DS)]	115,11 (12,65)	111,25 (17,87)	0,018
Cintura [cm, media (DS)]	114,18 (13,42)	111,04 (13,21)	0,001
Índice cintura/cadera [media (DS)]	0,99 (0,08)	0,98 (0,07)	0,482
Pliegue tricípital [mm, media (DS)]	22,03 (8,98)	19,98 (7,97)	0,001
Pliegue subescapular [mm, media (DS)]	30,38 (7,44)	28,07 (6,84)	0,001
Pliegue bíceps [mm, media (DS)]	16,62 (6,86)	14,45 (5,84)	0,001

Tabla 8. Comparación de las variables antropométricas basales y a los 3 meses. IMC: índice de masa corporal.

BIOIMPEDANCIOMETRÍA	BASAL	3 MESES	p VALOR
Resistencia [Ω , media (DS)]	480,31 (82,50)	468,96 (96,17)	0,105
Reactancia [Ω , media (DS)]	50,75 (8,40)	49,55 (8,98)	0,037
Ángulo de fase [media (DS)]	6,08 (0,86)	6,10 (0,88)	0,638
Masa grasa [kg, media (DS)]	35,82 (12,76)	32,02 (12,6)	0,001
% de grasa corporal [% , media (DS)]	37,85 (7,54)	34,42 (8,34)	0,001
Masa muscular [kg, media (DS)]	36,53 (11,11)	37,59 (11,58)	0,003
Metabolismo [kcal, media (DS)]	1691,45 (282,79)	1710,36 (281,17)	0,057

Tabla 9. Comparación de la bioimpedanciometría basal y a los 3 meses.

Además, a los tres meses los valores de la tensión arterial sistólica descendieron de forma significativa (Tabla 10).

TENSIÓN ARTERIAL	BASAL	3 MESES	p VALOR
TAS [mmHg], media (DS)]	137,77 (16,09)	132,87 (15,64)	0,034
TAD [mmHg, media (DS)]	82,90 (10,83)	80,15 (9,96)	0,102

Tabla 10. Comparación de las tensiones arteriales basales y a los 3 meses. TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

Desde el punto de vista analítico, los pacientes, en términos generales, mejoraron el perfil glucémico, redujeron el colesterol total y el LDL-colesterol ($10,85 \pm 3,81$ y $12,69 \pm 1,98$ respectivamente) y se evidenció una tendencia descendente de las transaminasas con valores cercanos a la normalidad tras la dieta, todos ellos de forma significativa (Tabla 11).

VARIABLES	BASAL	3 MESES	p VALOR
PERFIL GLUCÉMICO			
Glucosa [mg/ml, media (DS)]	114,98 (33,50)	109,10 (24,30)	0,048
HbA1 [% , media (DS)]	6,22 (1,04)	5,93 (0,71)	0,006
Insulina [mg/fl, media (DS)]	21,99 (12,09)	22,56 (13,41)	0,633
HOMA-RI [media (DS)]	6,29 (3,94)	6,14 (4,24)	0,653
PERFIL LIPÍDICO			
Colesterol total [mg/dl, media (DS)]	185,88 (36,24)	175,03 (32,42)	0,002
Triglicéridos [mg/dl, media (DS)]	153,03 (73,12)	166,29 (87,84)	0,147
LDL- colesterol [mg/dl, media (DS)]	108,22 (35,22)	95,53 (33,24)	0,002
HDL- colesterol [mg/dl, media (DS)]	47,68 (11,90)	47,15 (12,11)	0,550
PERFIL HEPÁTICO			
AST [UI/l, media (DS)]	39,27 /31,34)	29,34 (15,85)	0,005
ALT [UI/l, media (DS)]	49,42 (43,54)	38,3 (27)	0,004
GGT [UI/l, media (DS)]	91,28 (97,72)	76,72 (85,16)	0,760
Fosfatasa alcalina [UI/l, media (DS)]	82,53 (37,01)	81,59 (39,01)	0,640
Albúmina [mg/dl, media (DS)]	4,62 (0,31)	4,65 (0,3)	0,321
Proteínas [g/dl, media (DS)]	7,39 (0,44)	7,29 (0,48)	0,040
Bilirrubina [mg/dl, media (DS)]	0,60 (0,32)	0,53 (0,28)	0,011

Tabla 11. Comparación de parámetros analíticos (perfil glucémico, lipídico y hepático) basales y a los 3 meses. HbA1: hemoglobina glicosilada; HOMA-RI: índice de resistencia a la insulina; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma glutamiltransferasa.

Índices no invasivos de EHmet.

A nivel hepático, la mayoría los índices no invasivos de esteatosis posteriores a la intervención (FLI y HSI) mejoraron significativamente. Sin embargo, en los índices de fibrosis la mejoría no fue significativa, a excepción del APRI (Tabla 12).

ÍNDICES NO INVASIVOS	BASAL	3 MESES	p VALOR
ESTEATOSIS			
FLI [media (DS)]	88,75 (12,35)	85,11 (15,68)	0,002
LAP [media (DS)]	4,38 (0,56)	4,35 (0,58)	0,517
HSI [media (DS)]	46,04 (7,46)	44,43 (6,92)	0,002
FIBROSIS			
NFS [media (DS)]	-1,29	-1,34	0,483
FIB-4 [media (DS)]	1,37 (1,35)	1,33 (0,70)	0,350
HFS [media (DS)]	0,46 (1,14)	0,57 (1,35)	0,462
APRI [media (DS)]	0,51 (0,44)	0,42 (0,4)	0,024

Tabla 12. Comparación de los índices no invasivos de esteatosis y fibrosis hepática basales y a los 3 meses. FLI: fatty liver index; LAP: Lipid Accumulation product; HSI: Hepatic Steatosis Index; FIB-4: fibrosis-4; HFS: Hepamet fibrosis score; NFS: NAFLD fibrosis score. APRI: AST-Platelet ratio index.

A pesar de esto, el Fibroscan® si demostró una reducción significativa del grado de fibrosis hepática a los 3 meses de la intervención dietética (Tabla 13). Se observó que de los 44 pacientes con fibrosis significativa en la ET basal, 16 pasaron a fibrosis leve (36 %) (Figura 1) y de los 19 pacientes cirróticos inicialmente en 11 se resolvió la cirrosis ($p < 0,001$).

ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN	BASAL	3 MESES	p VALOR
Fibroscan [kPa, media (DS)]	12,92 (11,87)	9,27 (6,51)	0,010

Tabla 13. Comparación de los valores de rigidez hepática obtenidos con la elastografía de transición basales y post-intervención.

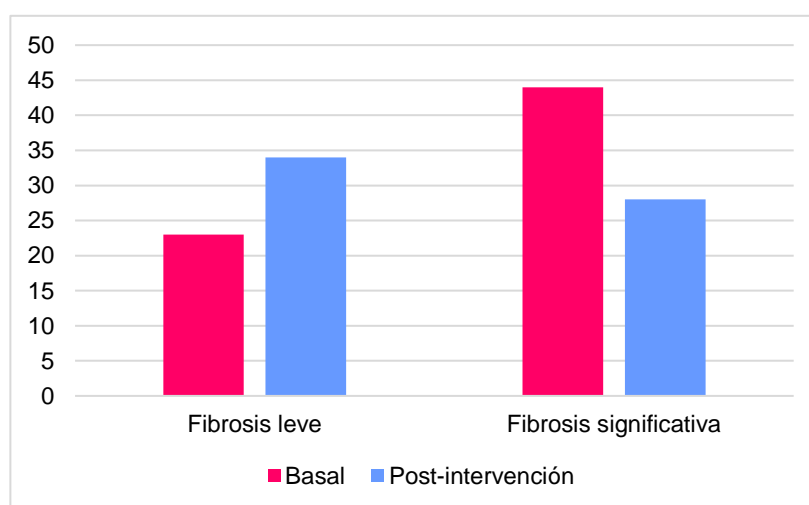


Figura 1. Número de pacientes con fibrosis leve y fibrosis significativa basal y post- intervención.

VII. DISCUSIÓN

De acuerdo con la asociación entre la obesidad y la EHmet, descrita en los estudios epidemiológicos^[20], la mayoría de los pacientes de este estudio eran obesos (IMC: $34 \pm 5,91 \text{ kg/m}^2$) con un índice de cintura/cadera superior a la normalidad (obesidad central). La pérdida de peso, y por tanto, el control de la obesidad, se considera la mejor medida terapéutica establecida hasta el momento para revertir la esteatosis, la inflamación y la fibrosis hepática, con un efecto dosis-respuesta^[21], así como para mejorar los factores de riesgo cardiovascular^[22].

En nuestro trabajo, a los 3 meses de instaurar la intervención nutricional, basada en una dieta hipocalórica con patrón mediterráneo, se observó una pérdida de peso del 2,5%.

Esta pérdida de peso mostró un impacto favorable sobre los parámetros antropométricos, reduciendo la obesidad central y los pliegues corporales, en línea con lo reportado por otros estudios como el de *Abenavoli et al*^[23], y sobre los factores de riesgo cardiovascular. En nuestro estudio, se observó una reducción de los niveles de glucosa, colesterol total y LDL-c, en concordancia con los resultados indicados por algunos metaanálisis^[22]. Esto podría explicarse porque junto a la pérdida de peso modesta hay que tener en cuenta la presencia de aceite de oliva virgen extra en la dieta (entre 5 -6 cucharadas al día), los vegetales, la fruta y las legumbres, ricos en MUFA y PUFA, que forman parte de la dieta mediterránea^[20,22,24]. Por otra parte, señalar que el descenso de la presión arterial, puede deberse, según algunos estudios, al consumo de pescado azul, fuente de omega-3, que a su vez mejora también el perfil lipídico^[22].

Sin embargo, a pesar de una mejora del control glucémico a lo largo del estudio (HbA1c), no se alcanzó una reducción significativa de la resistencia a la insulina, en contraposición con lo observado en otros estudios como el de *Ryan et al.* y *Gelli et al.*^[7,25], aunque los resultados son controvertidos en varios estudios^[21].

Respecto a la bioquímica hepática se observó un descenso tanto de la AST como de la ALT, pero no de la GGT, aunque no hay homogeneidad respecto a los resultados de las transaminasas obtenidos en otros estudios^[21].

En cuanto a los índices no invasivos observamos una mejoría de la esteatosis hepática valorada a partir de HSI y FLI, similar a los resultados obtenidos en otros estudios^[21]. Este descenso se puede explicar por un menor consumo de grasas saturadas, grasas-trans y azúcares, en especial la fructosa, y por la alta proporción de antioxidantes presentes en la dieta mediterránea^[24].

Por otro lado, no se obtuvo una mejoría significativa de la fibrosis hepática evaluada mediante los índices no invasivos, probablemente debido a que el rango de resultados indeterminados o zona gris obtenida según FIB-4 y NFS es aproximadamente del 25 %^[3].

Los principales hallazgos de nuestro estudio son la reversión de la fibrosis significativa en 16 pacientes (36 %), pasando a un estadio de fibrosis leve, y la resolución de la cirrosis en 11 pacientes (58 % de los cirróticos) a los 3 meses post dieta. Este hecho es relevante por ser la fibrosis el principal factor pronóstico en los pacientes con EHmet. Nuestros resultados se obtuvieron con una pérdida de peso del 2,5 %, sin embargo, estudios previos con una pérdida de peso similar (2%)^[26] no hallaron cambios significativos, aunque sí lo fueron en algunos estudios con pérdidas de peso superiores al 5 – 7 %^[23]. Otros estudios, en consonancia con nuestros resultados^[25], observaron la mejoría de la EHmet sin una pérdida significativa de peso, lo que podría reflejar que la composición de la dieta más allá de la restricción calórica o la pérdida de peso son fundamentales en el tratamiento de la EHmet.

Además, hay que señalar que durante todo el estudio se consiguió un cumplimiento adecuado de la dieta mediterránea, pues autores como *Trovato at al.* sugieren que la adherencia a la dieta mediterránea es el principal predictor de las modificaciones en la esteatosis hepática demostrado a través de ultrasonografía^[24].

Nuestro estudio cuenta con fortalezas como el diagnóstico de EHmet mediante biopsia, actual prueba gold standard, y el control de la adherencia a la dieta cada mes a lo largo del estudio para asegurar el cumplimiento adecuado. Además, se ha introducido un aspecto novedoso frente a otros estudios como es demostrar los cambios en la composición corporal a los 3 meses mediante bioimpedanciometría.

Como limitaciones del estudio señalar que no se realizó una biopsia post-intervención por motivos éticos y que no todos cumplieron las recomendaciones dietéticas acordadas al 100 %, aunque claramente la adherencia a la dieta según PREDIMED fue buena por la mayor parte de los pacientes.

En conclusión, la mayoría de los estudios reflejan la importancia de la pérdida de peso, siendo necesario pérdidas \geq al 10 % para inducir la resolución de la esteatohepatitis y mejorar la fibrosis hepática independientemente de los factores de riesgo del paciente^[5]. Sin embargo, en este estudio los hallazgos obtenidos apoyan que no influye tanto la pérdida de peso en la mejoría de la EHmet, sino la composición cualitativa de la dieta mediterránea. No obstante, sería necesario realizar estudios futuros prospectivos que nos permitan confirmar estos resultados.

VIII. CONCLUSIONES.

- Observamos tras la intervención dietética una mejoría de los factores de riesgo cardio-vascular (HTA, obesidad y dislipemia), de los parámetros antropométricos y una pérdida de peso significativa a expensas del componente corporal graso.
- No se observó mejoría en la resistencia a la insulina, pero si en el perfil lipídico (colesterol total, LDL-c), en la bioquímica hepática (descenso de transaminasas) y en el control glucémico a largo plazo (HbA1c).
- Los índices no invasivos revelaron una mejoría significativa del grado de esteatosis hepática, aunque no de la fibrosis, salvo el índice APRI.
- La fibrosis hepática valorada mediante elastografía de transición mejoró significativamente, con regresión de la fibrosis en un alto porcentaje de pacientes.

IX. BIBLIOGRAFÍA.

1. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. Clin Med 2018;18(3):245-50.
2. 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 2017;23(47):8263-76.
3. Tafur Sánchez CN, Durá Gil M, Alemán Domínguez del Río A, Hernández Pérez CM, Mora Cuadrado N, Gómez de la Cuesta S, et al. Utilidad práctica de los índices no invasivos en la esteatosis hepática metabólica. Endocrinol Diabetes Nutr [Internet] 2021 [citado 2022 feb 17]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S253001642100224X>
4. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7(4):313-24.
5. Aller de La Fuente R, Fernández Angulo N, de Luis Roman D. Nutrición en el hígado graso no alcohólico. Nutr Clin EN Med 2019;(2):89-98.
6. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. PLoS Med 2020;17(4):e1003100.
7. Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2018;24(19):2083-94.

8. Kwak JH, Jun DW, Lee SM, Cho YK, Lee KN, Lee HL, et al. Lifestyle predictors of obese and non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2018;37(5):1550-7.
9. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64(6):1388-402.
10. Caballería Rovira L, Majeed I, Martínez Escudé A, Arteaga Pillasagua I, Torán Monserrat P. Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. *FMC Form Médica Contin En Aten Primaria* 2017;24(7):378-89.
11. Aller R, Fernández-Rodríguez C, lo lacono 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* 2018;41(5):328-49.
12. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2017;54(1):37-46.
13. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep [Internet]* 2020 [citado 2021 nov 7];2(2). Available from: [https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559\(20\)30001-X/fulltext](https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559(20)30001-X/fulltext)
14. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol* 2018;68(2):305-15.
15. Carrión JA. Utilidad del Fibroscan® para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32(6):415-23.
16. LA ELASTOGRAFIA HEPATICA FibroScan MIDE FIBROSIS Y CIRROSIS [Internet]. [citado 2022 abr 20]; Available from: <https://serviendoscopias.com/fibroscan-elastografia-hepatica-de-transicion-bogota-colombia/>
17. MR Elastography Device Detects Liver Disease [Internet]. *Imaging Technol. News2009* [citado 2022 abr 20]; Available from: <http://www.itnonline.com/content/mr-elastography-device-detects-liver-disease>
18. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149(2):367-378.e5.
19. Francque S, Vonghia L. Pharmacological Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther* 2019;36(5):1052-74.
20. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism* 2019;92:82-97.

21. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017;67(4):829-46.
22. Asbaghi O, Choghakhori R, Ashtary-Larky D, Abbasnezhad A. Effects of the Mediterranean diet on cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2020;37:148-56.
23. Abenavoli L, Greco M, Milic N, Accattato F, Foti D, Gulletta E, et al. Effect of Mediterranean Diet and Antioxidant Formulation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Study. *Nutrients* 2017;9(8):870.
24. Abenavoli L, Milic N, Peta V, Alfieri F, Lorenzo AD, Bellentani S. Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World J Gastroenterol* 2014;20(45):16831-40.
25. 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* 2013;59(1):138-43.
26. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, Ching HL, Jeffrey GP, Buckley RF, et al. Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial. *Hepatol Baltim Md* 2018;68(5):1741-54.

ANEXOS

ANEXO I. ÍNDICES NO INVASIVOS.

ÍNDICES DE ESTEATOSIS NO INVASIVOS		
TEST	FÓRMULA	INTERPRETACIÓN
FLI	$\frac{[(e^{0.953 \times \ln(\text{TG}) + 0.139 \times \text{IMC} + 0.718 \times \ln(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{Perímetro de cintura} - 15.745)} / 1 + e^{0.953 \times \ln(\text{TG}) + 0.139 \times \text{IMC} + 0.718 \times \ln(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{Perímetro de cintura} - 15.745}]}{2} \times 100$	Valores ≥ 60 sugieren esteatosis
LAP	Hombres LAP = [Perímetro de cintura (cm) – 65] x TG (mol/L)]	Valores ≥ 4 sugieren esteatosis
	Mujeres LAP = [Perímetro de cintura (cm) – 58] x TG (mol/L)]	Valores ≥ 4.4 sugieren esteatosis
HSI	HSI = 8 x (GPT/GOT) + IMC (Añadir: + 2 si es mujer y + 2 si diabetes mellitus 2)	Valores ≥ 36 sugieren esteatosis

Índices de esteatosis no invasivos^[3,27]. IMC: índice de masa corporal; GGT: gamma glutamil-transferasa; GOT (AST): aspartato amino-transferasa; GPT (ALT): alanina amino-transferasa; TG: triglicéridos.

ÍNDICES DE FIBROSIS NO INVASIVOS		
TEST	FÓRMULA	INTERPRETACIÓN
NFS	NFS = [-1,675 + 0,037 x años + 0,094 x índice masa corporal (kg/m ²) + 1,13 x IFG/diabetes (sí = 1, no = 0) + 0,99 x cociente GOT/GPT - 0,013 x plaquetas (x10 ⁹ /l) – 0,66 x albúmina (g/dl)]	- < -1,455 ausencia o un grado de fibrosis leve
		- ≥ 0.676 fibrosis significativa
FIB-4	[Edad x GOT (U/l) / (plaquetas (x10 ⁹ /l) x (GPT (U/l)) ^{1/2})]	- < 1.3: ausencia o fibrosis leve
		- $\geq 2,67$ fibrosis significativa
HFS	$\frac{1}{1 + e^{(5.713 - 0.996 \times \text{Edad [45-64 años]} - 1.745 \times \text{Edad } [\geq 65 \text{ años}] + 0.907 \times \text{Sexo masculino} - 0.771 \times \text{Diabetes Mellitus} - 0.746 \times \text{GOT [35-69 UI/mL]} - 1.992 \times \text{GOT } [\geq 70 \text{ UI/mL}] - 0.044 \times \text{Albúmina [4-4,49 mg/dL]} - 0.944 \times \text{Albúmina } [< 4 \text{ mg/dL}] - 1.028 \times \text{HOMA [2-3,99]} - 2.087 \times \text{HOMA } [\geq 4] - 0.876 \times \text{plaquetas [155.000-219.999]} - 2.241 \times \text{plaquetas } [< 155.000])}}$	- < 0.12 ausencia o fibrosis hepática leve
		- ≥ 0.24 fibrosis significativa
APRI	[(nivel GOT / valor superior de la normalidad de la GOT) / recuento de plaquetas (10 ⁹ /L)] x 100	- < 0'5 ausencia o fibrosis leve
		- $\geq 1,5$ fibrosis significativa

Índices no invasivos de esteatosis^[3,10,14]. Resultados situados entre los valores de fibrosis leve y los de fibrosis significativa se consideran indeterminados. IFG: glucemia en ayunas alterada; HOMA: índice de resistencia a la insulina; GOT (AST): aspartato amino-transferasa; GPT (ALT): alanina amino-transferasa;

ANEXO II. EFECTOS DE LOS NUTRIENTES EN LA EHMET

NUTRIENTE	TIPO	EFECTOS	RECOMENDACIÓN
Hidratos de carbono	Fructosa, azúcares refinados	<ul style="list-style-type: none"> – Estimula la lipogénesis y bloquea la oxidación de ácidos grasos. – Aumenta el depósito de grasa visceral y hepática, la inflamación y la progresión de la fibrosis. Disbiosis de la microbiota. – Incrementa la RI. 	Desaconsejado
	Cereales	<ul style="list-style-type: none"> – Modulan la microbiota. 	Recomendado
Grasas	MUFA	<ul style="list-style-type: none"> – Efecto antioxidativo. – Reduce la EHmet – Mejoran la RI, el perfil lipídico y la presión arterial en diabéticos. 	Recomendado
	PUFA	<ul style="list-style-type: none"> – Omega 3: – Efecto antiinflamatorio. – Disminuye la EHmet, el riesgo de HCC y los FRCV 	Recomendado
		<ul style="list-style-type: none"> – Aumenta la SI y mejora el perfil lipídico. 	Recomendado
		<ul style="list-style-type: none"> – Omega 6: posible efecto proinflamatorio 	Recomendado
	Grasas saturadas	<ul style="list-style-type: none"> – Efecto prooxidativo e inflamatorio. – Acúmulo de grasa hepática y a otros niveles. 	
Grasas-trans	<ul style="list-style-type: none"> – Incremento de RI y afecta negativamente al perfil lipídico. 	Desaconsejado	
Proteínas	De carnes rojas	<ul style="list-style-type: none"> – Alto contenido en grasas saturadas y trans, aditivos, sal y los métodos de cocción. 	Desaconsejado
	Origen vegetal	<ul style="list-style-type: none"> – Efectos beneficiosos por su alto contenido en fibra y fitonutrientes 	Recomendado
Cafeína	Café	<ul style="list-style-type: none"> – Efectos hepato-protectores (reduce estrés oxidativo e inflamación) sobre la fibrosis 	Recomendado
Fibra		<ul style="list-style-type: none"> – Efectos beneficiosos por su acción indirecta sobre la microbiota y directamente por sus efectos antiinflamatorios. 	Recomendado
Micro-nutrientes	Vitamina E, C, D y polifenoles	<ul style="list-style-type: none"> – Efecto antioxidante 	Recomendado

Efectos de los macro y micronutrientes en la EHmet y su recomendación^[5,28–30]. Elaboración propia. EHmet: Esteatosis Hepática metabólica; MUFA: ácidos grasos monoinsaturados y PUFA: ácidos grasos poliinsaturados. FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HCC: hepatocarcinoma; RI: resistencia a insulina; SI: sensibilidad a la insulina.

ANEXO III. PIRÁMIDE DE LA DIETA MEDITERRÁNEA.

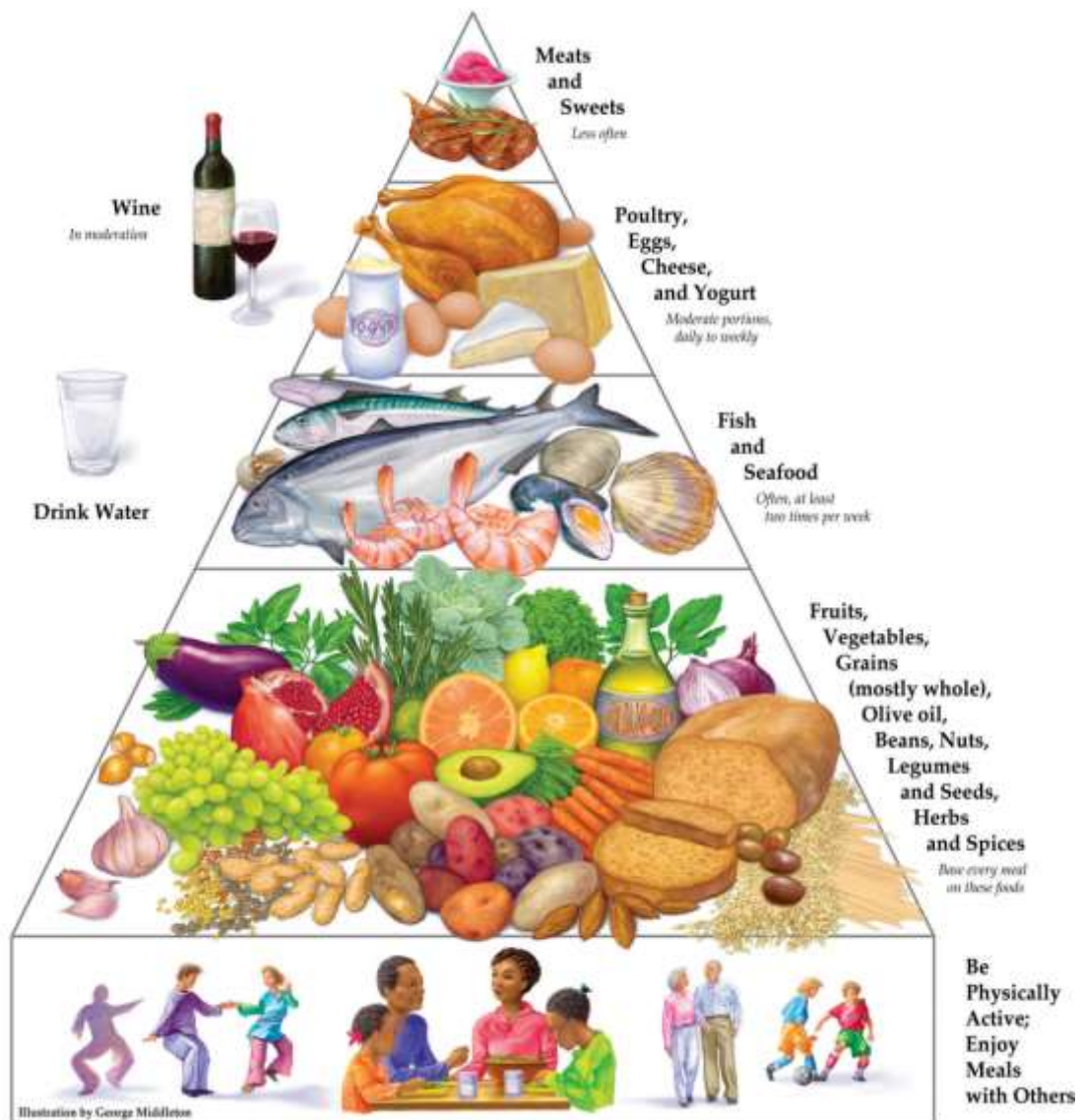


Imagen 3. Pirámide de la Dieta Mediterránea Tradicional desarrollada por Oldways. Obtenido de la fuente URL: <https://oldwayspt.org/traditional-diets/mediterranean-diet>.

ANEXO IV. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES ENTREGADAS A LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Dieta: 1500 Kcal. Composición: 35 -40% grasas (< 10 % saturadas), 40 -45 % hidratos de carbono, 20 % proteínas, fibra 30-35 g/día.

ALIMENTOS RECOMENDADOS	ALIMENTOS A EVITAR
<ul style="list-style-type: none"> - Frutos secos (nueces, avellanas, almendras) ≥ 3 porciones/semana (p/sem) - Verduras ≥ 2 porciones/día - Pescado (> pescado azul) ≥ 3 p/sem - Legumbres ≥ 3 porciones/semana - Aceite de oliva ≥ 4 cucharadas/día. - Carne blanca (pollo, pavo, conejo) 	<ul style="list-style-type: none"> - Alimentos procesados - Grasas como la mantequilla o margarina - Azúcares: dulces, repostería - Carne roja

EJEMPLO DE MENÚ SEMANAL

DÍA	DESAYUNO	ALMUERZO	COMIDA	MERIENDA	CENA
L	Yogur desnatado con avena	Frutos secos o fruta	Judías verdes con patatas + bacalao a la plancha con pisto	Infusión/ café + pieza de fruta/tostadas	Huevo a la plancha + ensalada
M	Vaso de leche desnatada con pan integral y tomate rallado	Frutos secos o fruta	Ensalada mixta + pollo en pepitoria con patatas	Infusión/ café + pieza de fruta/tostadas	Filete de lomo de ternera con verduras
X	Vaso de leche desnatada (con café)	Frutos secos o fruta	Ensalada de pepino y tomate + alubias blancas con almejas	Infusión/ café + pieza de fruta/tostadas	Tortilla de calabacín y cebolla
J	Yogur desnatado con avena	Frutos secos o fruta	Guiso de garbanzos con espinacas y huevo duro	Infusión/ café + pieza de fruta/tostadas	Guisantes con jamón
V	Vaso de leche desnatada con pan integral y tomate rallado	Frutos secos o fruta	Berenjenas rellenas con queso y tomate + dorada al horno	Infusión/ café + pieza de fruta/tostadas	Pechuga de pollo a la plancha
S	Yogur desnatado con avena	Frutos secos o fruta	Coliflor gratinada + atún a la plancha con salsa de tomate	Infusión/ café + pieza de fruta/tostadas	Ensalada de garbanzos
D	Vaso de leche desnatada (con café)	Frutos secos o fruta	Paella con pollo y verduras	Infusión/ café + pieza de fruta/tostadas	Crema de calabaza

Todas las comidas y cenas incluyen 1 pieza de pan integral y 1 pieza de fruta.

Identificador del participante:

Rede C.Salud Médico Paciente Visita

Nota: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocio / 04. Baleares /
05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3 años

Fecha del examen

____ / ____ / 200____
Día Mes Año

- | | | |
|---|--|--------------------------|
| 1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? | Sí = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? | 4 o más cucharadas = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g. | 2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? | 3 o más al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g) | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12 g) | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día? | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? | 7 o más vasos a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g) | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco) | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana? | menos de 2 a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g) | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g) | Sí = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? | 2 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |



Encuesta nutricional obtenida de URL:

http://www.predimed.es/uploads/8/0/5/1/8051451/p14_medas.pdf

X. BIBLIOGRAFÍA DE ANEXOS.

27. Arteaga I, Buezo I, Expósito C, Pera G, Rodríguez L, Alumà A, et al. Marcadores no invasivos de fibrosis en el diagnóstico del hígado graso no alcohólico. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37(9):503-10.
28. Ullah R, Rauf N, Nabi G, Ullah H, Shen Y, Zhou YD, et al. Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. *Int J Biol Sci* 2019;15(2):265-76.
29. Vancells Lujan P, Viñas Esmel E, Sacanella Meseguer E. Overview of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and the Role of Sugary Food Consumption and Other Dietary Components in Its Development. *Nutrients* 2021;13(5):1442.
30. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and Sugar: A Major Mediator of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Hepatol* 2018;68(5):1063-75.



EFFECTO DE UNA DIETA HIPOCALÓRICA EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

Autora: Ángela Guitián Pinilla.

Tutores: Rocío Aller de la Fuente y Marta Martín Fernández

Facultad de Medicina. Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.



INTRODUCCIÓN

Incremento de la prevalencia de EHmet secundaria al estilo de vida occidental. Es la causa más frecuente de hepatopatía crónica y afecta al 20-30% de la población

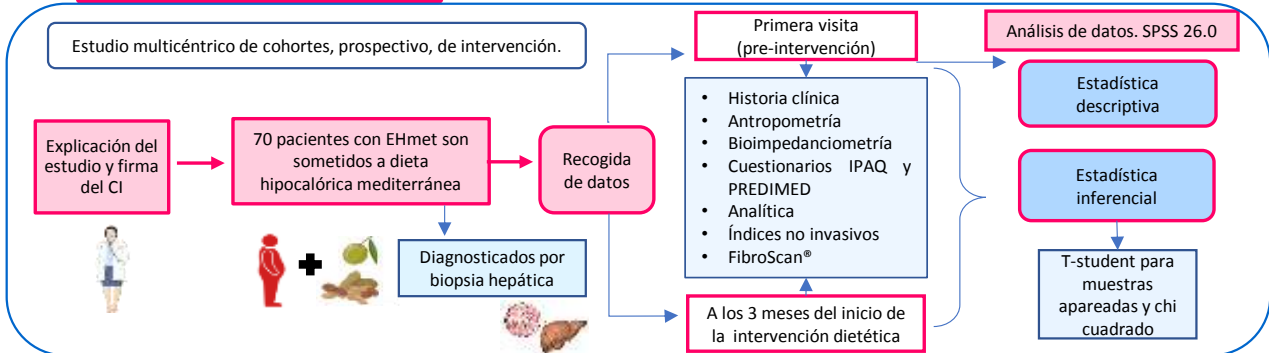
El tratamiento se basa en modificación del estilo de vida. No existen fármacos aprobados para EHmet

Dieta hipocalórica y actividad física

OBJETIVOS

1. Demostrar la mejoría de los factores de riesgo cardio-vascular (obesidad, DM2 e HTA), de los parámetros antropométricos y de la composición corporal, y evaluar la pérdida de peso (medido en %) en pacientes con EHmet tras la intervención.
2. Analizar la mejoría de los parámetros analíticos: perfil glucémico, lipídico y bioquímica hepática tras la dieta.
3. Estudiar los cambios en los índices no invasivos de esteatosis y fibrosis hepática.
4. Analizar la mejoría de la fibrosis hepática medida por elastografía de transición.

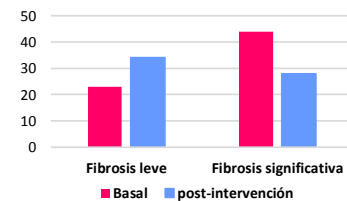
MATERIAL Y MÉTODO



RESULTADOS

VARIABLE	BASAL	3 MESES	p VALOR	VARIABLE	BASAL	3 MESES	p VALOR
ANTROPOMETRÍA				ÍNDICES NO INVASIVOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA			
Peso (Kg) [media (DS)]	94,11 (20,70)	91,75 (21,34)	0,001	FLI [media (DS)]	88,75 (12,35)	85,11 (15,68)	0,002
IMC [media (DS)]	34,97 (6,1)	33,80 (6,38)	0,001	LAP [media (DS)]	4,38 (0,56)	4,35 (0,58)	0,517
Cadera (cm) [media (DS)]	115,11 (12,65)	111,25 (17,87)	0,018	HSI [media (DS)]	46,04 (7,46)	44,43 (6,92)	0,002
Cintura (cm) [media (DS)]	114,18 (13,42)	111,04 (13,21)	0,001	ÍNDICES NO INVASIVOS DE FIBROSIS HEPÁTICA			
Pliegue tricúspital (mm) [media (DS)]	22,03 (8,98)	19,98 (7,97)	0,001	NFS [media (DS)]	-1,29 (1,34)	-1,34 (1,35)	0,483
BIOIMPEDANCIOMETRÍA				FIB-4 [media (DS)]	1,37 (1,35)	1,33 (0,70)	0,350
Ángulo de fase [media (DS)]	6,08 (0,86)	6,10 (0,88)	0,638	HFS [media (DS)]	0,46 (1,14)	0,57 (1,35)	0,462
Masa grasa (Kg) [media (DS)]	35,82 (12,76)	32,02 (12,76)	0,001	APRI [media (DS)]	0,51 (0,44)	0,42 (0,4)	0,024
% de grasa corporal (%) [media (DS)]	37,85 (7,54)	34,42 (8,34)	0,001	ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN			
PARÁMETROS ANALÍTICOS				FibroScan® (kPa) [media (DS)]	12,92 (11,87)	9,27 (6,51)	0,010
Glucosa (mg/ml) [media (DS)]	114,98 (33,50)	109,10 (24,30)	0,048				
HbA1c (%) [media (DS)]	6,22 (1,04)	5,93 (0,71)	0,006				
HOMA-RI [media (DS)]	6,29 (3,94)	6,14 (4,24)	0,653				
Colesterol total (mg/dl) [media (DS)]	185,88 (36,24)	175,03 (32,43)	0,002				
LDL-colesterol (mg/dl) [media (DS)]	108,22 (35,22)	95,53 (33,24)	0,002				
Triglicéridos (mg/dl) [media (DS)]	153,03 (73,12)	166,29 (87,84)	0,147				
AST (UI/L) [media (DS)]	39,27 (31,34)	29,34 (15,85)	0,005				
ALT (UI/L) [media (DS)]	49,42 (43,54)	38,3 (27)	0,004				

Figura 1. Número de pacientes según el grado de fibrosis pre y post-intervención



CONCLUSIONES

1. Observamos a los 3 meses de la intervención nutricional una mejoría de los factores de riesgo cardio-vascular, de los parámetros antropométricos y una pérdida de peso a expensas del componente corporal graso.
2. No se observó mejoría en la resistencia a la insulina, pero sí en el perfil lipídico (colesterol total, LDL-c), en la bioquímica hepática (descenso de transaminasas) y en el control glucémico a largo plazo (HbA1c).
3. Los índices no invasivos revelaron una mejoría significativa del grado de esteatosis hepática, aunque no de la fibrosis, salvo el índice APRI.
4. La fibrosis hepática valorada mediante elastografía de transición mejoró significativamente, con regresión de la fibrosis en un alto porcentaje de pacientes.

Los resultados obtenidos con una pérdida de peso inferior a la recomendada por las guías actuales reflejan la importancia no solo de la pérdida ponderal, sino de la calidad de los nutrientes de la dieta, demostrando los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea.

BIBLIOGRAFÍA

- Aller R, Fernández-Rodríguez C, Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. Gastroenterol Hepatol 2018;41(5):328-49.
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Olmas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology 2015;149(2):367-378.e5.
- Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. J Hepatol 2017;67(4):829-46.