



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

TÍTULO

**ENSAYO CLÍNICO COMPARATIVO DE DOS DIETAS HIPOCALÓRICAS:  
DIETA CON PATRON MEDITERRÁNEO FRENTE A DIETA HIPOGRASA EN PACIENTES  
CON ESTEATOSIS HEPATICA METABOLICA (EHMET). PAPEL DEL POLIMORFISMO  
PNPLA3 EN LA RESPUESTA A LA DIETA.**

Presentada por Cristina Laserna del Gallego  
para optar al grado de  
Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Dra. Rocío Aller de la Fuente



**ENSAYO CLÍNICO COMPARATIVO DE DOS DIETAS HIPOCALÓRICAS:  
DIETA CON PATRON MEDITERRÁNEO FRENTE A DIETA HIPOGRASA EN  
PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPATICA METABOLICA (EHMET). PAPEL DEL  
POLIMORFISMO PNPLA3 EN LA RESPUESTA A LA DIETA.**

Cristina Laserna del Gallego



A mi madre



*“Cada logro que valga la pena, grande o pequeño, tiene sus etapas de fracasos y triunfos; un comienzo, una lucha y una victoria”*

Gandhi



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo agradecer el tiempo y dedicación de mi directora y tutora la Dra. Rocío Aller, por ofrecerme la oportunidad de realizar esta tesis con ella, por confiar en que podría terminarla y por todo su apoyo durante este largo camino que no ha sido fácil. Es una gran profesional y admiro su capacidad de trabajo, un ejemplo, como docente, madre y compañera, que me ha servido para finalizar mi tesis.

Agradecer a la Dra. Marta Martín Fernández su apoyo recibido durante este proceso y por atender todas mis dudas siempre.

A mi marido, por su paciencia, por darme seguridad y apoyarme en los momentos más duros, por ser la versión positiva de mi vida y por quitarse su tiempo para dármelo a mí.

A mi hija, Lucía, que vino al mundo en tiempos de pandemia, para enseñarme que la vida es maravillosa y que con esfuerzo y sacrificio todo se puede lograr.

A mi hijo, Juan, que me acompaña en estos momentos en mi vientre, por recordarme que, aunque hay miles de proyectos, crear vida es lo más grande que te puede pasar.

A mi hermano Luis, por darme cariño, ánimo, comprensión y por proteger a su hermana pequeña siempre.

A mis padres, por no soltarme nunca de la mano, por darme la mejor educación, valores y todo lo que un hijo puede desear.



En especial se la quiero dedicar a mi madre, que me impulsó para dar cada paso, no solo en la tesis, sino en toda mi carrera profesional, por acompañarme y no dejar que me hunda nunca, mi pilar, mi ejemplo a seguir.

A mi tía que, a pesar de sus 90 años, no deja de sorprenderme y porque nunca ha dudado de mí.

Y por supuesto, agradecer a la empresa Matarromera por el AOVE proporcionado a los pacientes en este proyecto.

Gracias a todos por ayudarme a seguir cumpliendo metas y no dejarme caer en el camino.

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>23</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>27</b>
1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN .....	30
1.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	31
1.3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA EHMET .....	32
1.4. CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS .....	36
1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	42
1.6. DIAGNÓSTICO .....	43
1.6.1. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN .....	46
1.7. TRATAMIENTO .....	51
1.7.1. EFECTOS DE LA PÉRDIDA DE PESO .....	51
1.7.2. TRATAMIENTO DIETÉTICO .....	52
1.7.3. EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO .....	59
1.7.4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	60
1.7.5. OTROS TRATAMIENTOS .....	63
1.8. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO .....	64
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>67</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>73</b>
3.1. HIPÓTESIS .....	75
3.2. OBJETIVOS .....	75

<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>79</b>
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	81
4.2. ÁMBITO DE REALIZACIÓN .....	81
4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	81
4.4. VARIABLES ESTUDIADAS .....	86
4.5. VISITAS Y EVALUACIONES .....	90
4.5.1. PRIMERA VISITA .....	90
4.5.2. VISITAS DE CONTROL (PRIMER Y SEGUNDO MES) .....	113
4.5.3. VISITA FINAL (TERCER MES) .....	114
4.5.4. GENOTIPADO DEL POLIMORFISMO RS738409 DEL PATATIN-LIKE PHOSPHOLIPASE DOMAIN-CONTAINING 3 (PNPLA3).....	114
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	115
4.7. TRATAMIENTO INFORMÁTICO Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS	116
4.8. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	117
<b>5. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>119</b>
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>123</b>
6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	125
6.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES POR TIPO DE DIETA .....	132
6.2.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS .....	132
6.2.2. RESULTADOS DE LA BIOPSIA HEPÁTICA .....	132
6.3. EVALUACIÓN A LOS 3 MESES POSTDIETA EN CADA RAMA DE INTERVENCIÓN .....	133
6.3.1. VARIABLES ANALÍTICAS .....	145
6.3.2. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS .....	157
6.3.3. ELASTROGRAFÍA DE TRANSICIÓN (FIBROSCAN®) .....	158
6.4. EVOLUCIÓN DE FIBROSIS .....	159
6.5. REGRESIÓN DE LA FIBROSIS SEGÚN EL PESO .....	159

6.6. ÍNDICES NO INVASIVOS DE ESTEATOSIS Y DE FIBROSIS .....	160
6.7. POLIMORFISMO DEL GEN PNPLA3 .....	166
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>169</b>
7.1. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD.....	171
7.2. FACTORES ASOCIADOS A LA EHMET .....	172
7.3. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LA EHMET .....	177
7.4. PAPEL DE LA DIETA EN LA EHMET .....	183
7.5. NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPEÚTICAS .....	188
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>191</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>195</b>
ANEXO 1: CUESTIONARIO PREDIMED.....	197
ANEXO 2: EJEMPLO DE MENÚ SEMANAL DIETA HIPOCALÓRICA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO .....	200
ANEXO 3: CARACTERÍSTICAS ACEITE VIRGEN EXTRA MATARROMERA.....	209
ANEXO 4: EJEMPLO DE MENÚ SEMANAL DE DIETA BAJA EN GRASA HIPOCALÓRICA.....	212
ANEXO 5: CUESTIONARIO DIETA-CONTROL .....	221
ANEXO 6: CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA IPAQ ...	223
ANEXO 7: APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL CLÍNICO DE VALLADOLID .....	227
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>229</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1:</b> clasificación de las diferentes causas asociadas con esteatosis hepática. . . . .	37
<b>TABLA 2:</b> Protocolo necesario para realizar RM hígado DeMILI. . . . .	47
<b>TABLA 3:</b> Variables epidemiológicas. . . . .	86
<b>TABLA 4:</b> Variables antropométricas. . . . .	86
<b>TABLA 5:</b> Variables bioquímicas. . . . .	87
<b>TABLA 6:</b> Composición de la dieta hipocalórica con patrón mediterráneo. . .	93
<b>TABLA 7:</b> Aporte de micronutrientes en dieta hipocalórica con patrón mediterráneo. . . . .	95
<b>TABLA 8:</b> Composición de la dieta baja en grasas hipocalórica. . . . .	98
<b>TABLA 9:</b> Aporte de micronutrientes de la dieta baja en grasas hipocalórica. . . . .	100
<b>TABLA 10:</b> Resumen de las variables analizadas por BIA. . . . .	108
<b>TABLA 11:</b> Interpretación índice FLI. . . . .	111
<b>TABLA 12:</b> Interpretación índice LAP. . . . .	111
<b>TABLA 13:</b> Interpretación índice HSI. . . . .	112
<b>TABLA 14:</b> Interpretación índice NFS. . . . .	112
<b>TABLA 15:</b> Interpretación índice FIB4. . . . .	112
<b>TABLA 16:</b> Interpretación índice HFS. . . . .	112
<b>TABLA 17:</b> Suma de índices. . . . .	113
<b>TABLA 18:</b> Interpretación resultados fibrosis. . . . .	113
<b>TABLA 19:</b> Características epidemiológicas basales. . . . .	125
<b>TABLA 20:</b> Variables antropométricas basales. . . . .	126
<b>TABLA 21:</b> Bioimpedancia basal. . . . .	126
<b>TABLA 22:</b> Variables analíticas. . . . .	127
<b>TABLA 23:</b> Elastografía de transición (FIBROSCAN®). . . . .	128
<b>TABLA 24:</b> Biopsia hepática. . . . .	129

<b>TABLA 25:</b> Índices no invasivos. ....	129
<b>TABLA 26:</b> Cuestionarios predimed y de actividad física.....	130
<b>TABLA 27:</b> Cuestionario Predimed. ....	131
<b>TABLA 28:</b> variables epidemiológicas en cada rama de intervención.....	132
<b>TABLA 29:</b> Variables histológicas en los pacientes de cada rama de intervención.....	133
<b>TABLA 30:</b> Cuestionario Predimed basal y a los 3 meses. ....	134
<b>TABLA 31:</b> Peso basal y a los 3 meses. ....	134
<b>TABLA 32:</b> IMC basal y a los 3 meses. ....	135
<b>TABLA 33:</b> Cintura basal y a los 3 meses.....	136
<b>TABLA 34:</b> Medida de la cadera basal y a los 3 meses.....	137
<b>TABLA 35:</b> Índice cintura/cadera basal y a los 3 meses. ....	138
<b>TABLA 36:</b> Masa grasa basal y a los 3 meses según tipo de dieta.....	139
<b>TABLA 37:</b> Masa muscular basal y a los 3 meses. ....	140
<b>TABLA 38:</b> Tensión arterial sistólica basal (TAS) y a los 3 meses. ....	141
<b>TABLA 39:</b> Tensión arterial diastólica basal (TAD) y a los 3 meses. ....	142
<b>TABLA 40:</b> Pliegue tricípital basal y a los 3 meses. ....	143
<b>TABLA 41:</b> Pliegue bicípital basal y a los 3 meses.....	144
<b>TABLA 42:</b> HOMA basal y a los 3 meses. ....	145
<b>TABLA 43:</b> Glucosa basal y a los 3 meses. ....	146
<b>TABLA 44:</b> HbA1 basal y a los 3 meses. ....	147
<b>TABLA 45:</b> GOT basal y a los 3 meses. ....	148
<b>TABLA 46:</b> GPT basal y a los 3 meses. ....	149
<b>TABLA 47:</b> GGT basal y a los 3 meses. ....	150
<b>TABLA 48:</b> Colesterol basal y a los 3 meses. ....	151
<b>TABLA 49:</b> HDL- colesterol basal y a los 3 meses. ....	152
<b>TABLA 50:</b> LDL- colesterol basal y a los 3 meses. ....	153
<b>TABLA 51:</b> Triglicéridos basal y a los 3 meses.....	154
<b>TABLA 52:</b> Ferritina basal y a los 3 meses.....	155
<b>TABLA 53:</b> PCR basal y a los 3 meses.....	156
<b>TABLA 54:</b> Ángulo de PHASE basal y a los 3 meses. ....	157
<b>TABLA 55:</b> Elastografía basal y a los 3 meses. ....	158
<b>TABLA 56:</b> Evolución de la fibrosis en ambas ramas. ....	159

<b>TABLA 57:</b> FLI basal y a los 3 meses.. . . . .	160
<b>TABLA 58:</b> LAP basal y a los 3 meses.. . . . .	161
<b>TABLA 59:</b> HSI basal y a los 3 meses. . . . .	162
<b>TABLA 60:</b> Fibrosis basal y a los 3 meses. . . . .	163
<b>TABLA 61:</b> NFS basal y a los 3 meses.. . . . .	164
<b>TABLA 62:</b> HFS basal y a los 3 meses.. . . . .	165
<b>TABLA 63.</b> Resolución del NASH ( <i>NASHRES</i> ) en función del polimorfismo del PNPLA3. . . . .	166
<b>TABLA 64:</b> Diferencias ( $\Delta$ ) entre los valores basales y a los 3 meses de la intervención dietética en función del polimorfismo G del PNPLA3.. . .	167



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1:</b> secuencia de la progresión por enfermedad de EHMET (5). . . . .	30
<b>FIGURA 2:</b> Lesiones histológicas del EHMET. . . . .	44
<b>FIGURA 3:</b> De arriba abajo y de derecha a izquierda: secuencia T2 apnea-T2 STIR y dinámico sin contraste, planos axiales centrados en el hígado y realizados en un paciente con EHMET al que se aplicó el protocolo Demili. Cortesía del Departamento de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico de Valladolid. . . . .	48
<b>FIGURA 4 :</b> Imagen procedente de la web Demilitest.com, donde se ilustra el procesamiento técnico y análisis óptico de las imágenes enviadas (derecha) y el informe resultante con los valores de esteatohepatitis (EHNAMRI) y fibrosis (FIBROMRI). Gallego-Durán y cols. han realizado estudios recientes donde se analizan estos dos marcadores. Los resultados obtenidos indicaron la precisión diagnóstica de EHNAMRI para la detección de la esteatohepatitis fue 0,83 (IC 95%: 0,73-0,93) y la precisión diagnóstica de FibroMRI para la determinación de fibrosis significativa fue 0,85 (IC 95%: 0,77-0,94) (56). . . . .	48
<b>FIGURA 5:</b> Los gráficos muestran la mayor sensibilidad y especificidad de Demili test frente a otras pruebas no invasivas (55). . . . .	49
<b>FIGURA 6:</b> Probabilidad de alcanzar resolución EHNA, regresión de la fibrosis (al menos una etapa) y mejora la esteatosis en pacientes con EHNA bajo la intervención del estilo de vida según el porcentaje de pérdida de peso (62). . . . .	51
<b>FIGURA 7 :</b> Resumen de recomendaciones nutricionales de EHMET (64) . . .	53
<b>FIGURA 8:</b> Resumen descripción del proyecto primera visita. . . . .	84
<b>FIGURA 9:</b> Resumen descripción del proyecto a los 3 meses. . . . .	85
<b>FIGURA 10:</b> Material necesario para biopsia en zona estéril. . . . .	88
<b>FIGURA 11:</b> Aguja de biopsia precargada. . . . .	89

<b>FIGURA 12:</b> Realización de la biopsia al paciente. . . . .	89
<b>FIGURA 13:</b> Distribución de macronutrientes de dieta hipocalórica con patrón mediterráneo. . . . .	93
<b>FIGURA 14:</b> Distribución de grasas e hidratos de carbono. . . . .	94
<b>FIGURA 15:</b> Porcentaje de distribución de macronutrientes en la dieta baja en grasas hipocalórica. . . . .	98
<b>FIGURA 16:</b> Distribución de grasas e hidratos de carbono. . . . .	99
<b>FIGURA 17:</b> Mediciones antropométricas en el paciente. . . . .	102
<b>FIGURA 18:</b> Báscula seca digital. . . . .	102
<b>FIGURA 19:</b> Plicómetro. . . . .	103
<b>FIGURA 20:</b> Realización de bioimpedanciometría. . . . .	105
<b>FIGURA 21:</b> Interpretación de bioimpedanciometría. . . . .	106
<b>FIGURA 22:</b> Elastografía de transición. . . . .	111
<b>FIGURA 23:</b> Evaluación del peso basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. * $p < 0.05$ . . . . .	134
<b>FIGURA 27:</b> Evaluación del IMC basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. * $p < 0.05$ . . . . .	135
<b>FIGURA 25:</b> Medida de la cintura basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. * $p < 0.05$ . . . . .	136
<b>FIGURA 26:</b> medida de la cadera basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. * $p < 0.05$ . . . . .	137
<b>FIGURA 27:</b> Evaluación del índice cintura/cadera basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. . . . .	138
<b>FIGURA 28:</b> Evaluación del índice masa grasa basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. * $p < 0.05$ . . . . .	139
<b>FIGURA 29:</b> Evaluación del índice masa muscular basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. * $p < 0.05$ . . . . .	140
<b>FIGURA 30:</b> Evaluación de la tensión arterial sistólica basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. * $p < 0.05$ . . . . .	141
<b>FIGURA 31:</b> Evaluación de la tensión arterial diastólica (TAD) basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. . . . .	142
<b>FIGURA 32:</b> Evaluación del pliegue tricípital basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. * $p < 0.05$ . . . . .	143

<b>FIGURA 33:</b> Evaluación del pliegue bicipital basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. *P<0.05.....	144
<b>FIGURA 34:</b> Evaluación del HOMA basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. ....	145
<b>FIGURA 35:</b> Evaluación de glucosa basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. *p<0.05.....	146
<b>FIGURA 36:</b> Evaluación de la HbA1 basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. *p<0.05.....	147
<b>FIGURA 37:</b> Evaluación de GOT basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. *p<0.05. ....	148
<b>FIGURA 38:</b> Evaluación de GPT basal y a los 3 meses y en función del tipo de dieta. *p<0.05. ....	149
<b>FIGURA 39:</b> Evaluación de GGT basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. ....	150
<b>FIGURA 40:</b> Evaluación del colesterol basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. * p<0.05. ....	151
<b>FIGURA 41:</b> Evaluación del HDL basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. ....	152
<b>FIGURA 42:</b> Evaluación del LDL basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. * p<0.05.....	153
<b>FIGURA 43:</b> Evaluación de los TG basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. ....	154
<b>FIGURA 44:</b> Evaluación de la ferritina basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. ....	155
<b>FIGURA 45:</b> Evaluación PCR basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. ....	156
<b>FIGURA 46:</b> Evaluación del ángulo de phase basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. ....	157
<b>FIGURA 47:</b> Evaluación de elastografía basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. *p<0.05.....	158
<b>FIGURA 48:</b> Regresión de la fibrosis según la reducción de peso.....	159
<b>FIGURA 49:</b> Evaluación de FLI basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. *p<0.05. ....	160

<b>FIGURA 50:</b> Evaluación de LAP basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. ....	161
<b>FIGURA 51:</b> Evaluación de HSI basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. * $p < 0.05$ .....	162
<b>FIGURA 52:</b> Evaluación de fibrosis basal y a los 3 meses mediante el índice fibrosis 4 (FIB-4), en función del tipo de dieta. ....	163
<b>FIGURA 53:</b> Evaluación de NFS basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. ....	164
<b>FIGURA 54:</b> Evaluación de HFS basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. ....	165

## ABREVIATURAS

<b>AF</b>	Actividad física
<b>AGI</b>	Ácidos grasos insaturados
<b>AGL</b>	Ácidos grasos libres
<b>AGMI</b>	Ácidos grasos monoinsaturados
<b>AGPI</b>	Ácidos grasos poliinsaturados
<b>AGS</b>	Ácidos grasos saturados
<b>AHA/NHLBI</b>	American Heart Association
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasa
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>AOVE</b>	Aceite de oliva virgen extra
<b>CHC</b>	Carcinoma hepatocelular
<b>DHA</b>	Docohexaenocico
<b>DM</b>	Dieta mediterránea
<b>DM1</b>	Diabetes mellitus tipo 1
<b>DM2</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>DeMILI</b>	Detection of Metabolic-Induced Liver Injury
<b>EASL</b>	European Association for the Study of the Liver
<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular
<b>ET</b>	Elastografía hepática de transición
<b>EH</b>	Esteatosis hepática
<b>EHMET</b>	Esteatosis hepática metabólica
<b>EHNA</b>	Esteatohepatitis no alcohólica
<b>EHGNA</b>	Enfermedad por hígado graso no alcohólico

<b>EPA</b>	Eicosapentanoico
<b>FIB-4</b>	Fibrosis 4 Score
<b>FLI</b>	Fatty Liver Index (Índice de Hígado Graso)
<b>FS</b>	Frutos secos
<b>GGT</b>	Gamma-glutamyl transferasa
<b>GOT</b>	Glutámico oxalacética o aspartato amino transferasa
<b>GPT</b>	Glutámico pirúvica o alanino aminotransferasa
<b>HDL</b>	Lipoproteínas de alta densidad
<b>HFS</b>	Hepamet Fibrosis Score
<b>HOMA</b>	Homeostatic Model Assesment
<b>HTA</b>	HTA
<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>NFS</b>	NAFLD Fibrosis Score
<b>PC</b>	Perímetro cintura
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PDM</b>	Patrón Dieta Mediterránea
<b>PREDIMED</b>	Prevención con Dieta Mediterránea
<b>RI</b>	Resistencia a la insulina
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>SEEDO</b>	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
<b>SM</b>	Síndrome metabólico
<b>TA</b>	Tensión arterial
<b>TAD</b>	Tensión arterial diastólica
<b>TAS</b>	Tensión arterial sistólica
<b>TAG</b>	Triacilgliceroles
<b>TC</b>	Tomografía computerizada

<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>TNF-alfa</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>US</b>	Ultrasonido
<b>VHC</b>	Virus hepatitis C
<b>VLDL</b>	Lipoproteínas de muy baja densidad



# 1. INTRODUCCIÓN





# 1. INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática metabólica (EHMET) es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en nuestro medio, que engloba una serie de lesiones en hígado que abarcan desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis, en ausencia de consumo significativo de alcohol (<20 gr/día en mujeres y <30 gr/día en hombres) (1). La EHMET y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) están asociadas con frecuencia como parte del síndrome metabólico (SM), ya que la EHMET es considerada como su manifestación hepática. Esta asociación es el resultado de mecanismos patogénicos comunes frecuentes que junto a la epidemia de obesidad constituye el factor acelerador más importante. La EHMET aumenta el riesgo de desarrollar DM2 y los pacientes corren mayor riesgo de progresar a esteatohepatitis, cirrosis o carcinoma hepatocelular (CHC).

La DM2 es metabólicamente más compleja y difícil de manejar si además existe EHMET. Una intervención individualizada e integral y un tratamiento apropiado y adaptado a su situación clínica, ayuda a mejorar el pronóstico en pacientes metabólicamente complejos (2).

En los próximos años la EHMET y la enfermedad hepática alcohólica serán las causas más prevalentes de hepatopatía crónica. La incidencia de nuevos casos de hepatopatía por hepatitis C y hepatitis B disminuirán gracias a la eficacia de los nuevos agentes antivirales de acción directa y a la vacunación universal de hepatitis B.

El cambio de estilo de vida y la intervención dietética son el pilar del tratamiento de la EHMET (3).

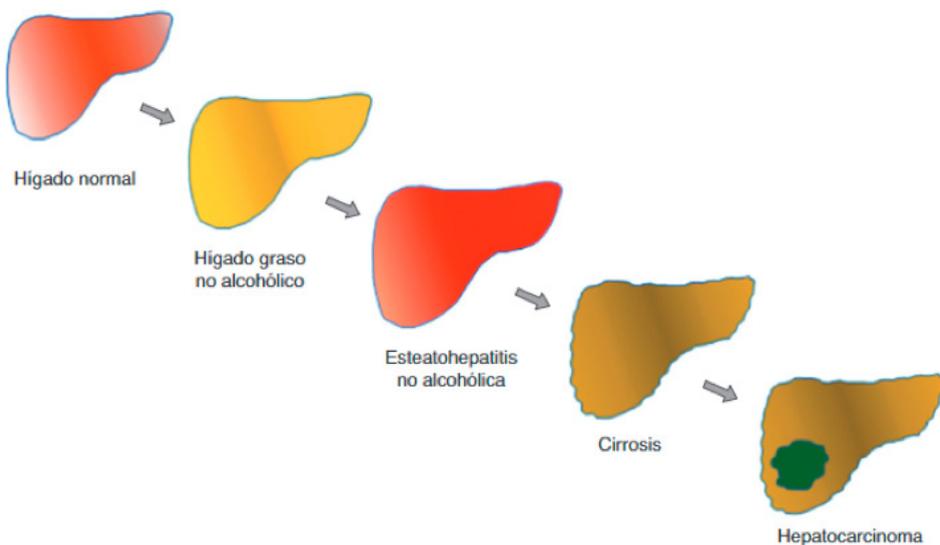
## 1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La **EHMET** se caracteriza por una acumulación excesiva de lípidos (>5%) (Ácidos grasos, TG y colesterol) en el citoplasma de los hepatocitos, asociada frecuentemente con insulinorresistencia. Es considerada la manifestación hepática del SM.

La EHMET se subdivide en dos entidades de pronóstico diferente: la esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica (**EHNA**) con diferentes estadios de fibrosis asociados.

La esteatosis simple se caracteriza por esteatosis pura o esteatosis con inflamación leve, pero sin lesión hepatocelular o bien, esteatosis con balonización, pero sin inflamación. En cambio, su progresión a EHNA se define por la existencia conjunta de esteatosis hepática, lesión hepatocelular (balonización) e inflamación lobular.

La EHNA puede progresar a fibrosis en sus diferentes estadios: fibrosis perisinusoidal (fibrosis leve o F1, significativa o F $\geq$ 2 y avanzada o F $\geq$ 3). Y finalmente puede progresar a cirrosis hepática (F4), que predispone a la aparición de CHC (4). (Figura 1).



**FIGURA 1:** secuencia de la progresión por enfermedad de EHMET (5).

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La EHMET tiene una prevalencia del 17-46% en adultos en los países occidentales, siendo la primera causa de hepatopatía crónica en nuestro medio, su prevalencia varía en relación con la población y en función de la herramienta diagnóstica utilizada (4).

Se estima una prevalencia en Europa en población adulta del 25%. La prevalencia es mayor en pacientes con SM y en especial con DM2 y obesidad en comparación con la población general (2).

En pacientes con DM2 la prevalencia de EHMET es de un 40-70% y la de EHNA de un 22% (6).

Puesto que en la población Española con DM2 tienen una prevalencia del 13,8%, la estimación de EHNA se estima en torno al 5,5-9,7% (7).

Por tanto, la prevalencia del EHMET es asumible que haya aumentado de forma global debido al aumento progresivo de obesidad y DM2 en la población general.

Existen numerosos estudios que verifican la progresión de EHNA y fibrosis hasta llegar a una cirrosis y CHC (8). Son factores de riesgo para su desarrollo, la edad y la fibrosis avanzada.

Como consecuencia, la evaluación periódica de estos pacientes para descartar CHC y factores de riesgo cardiovascular es primordial y en especial en pacientes con EHNA y con fibrosis avanzada, incluso en estadios precirróticos (9).

### 1.3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA EHMET

La evidencia actual nos indica que la EHMET es un factor de riesgo de gran importancia en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y de DM2; por otra parte, en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) alto, hipertensión o SM, la EHMET puede llegar a progresar hacia patologías complejas graves, como complicaciones cardiovasculares y las relacionadas con hepatopatía descompensada.

- **SÍNDROME METABÓLICO:** caracterizado por obesidad de distribución central definida por la circunferencia abdominal según etnia, en caucásicos varones  $\geq 94$  cm y mujeres  $\geq 80$  cm, asociado a hipertrigliceridemia ( $\geq 150$  mg/dl), valores bajos de colesterol HDL ( $< 40$  mg/dl en hombres y  $< 50$  mg/dl en mujeres), Hipertensión arterial (HTA)  $\geq 130/85$  mmHg y/o hiperglucemia (en ayunas de 100 a 125 mg/dl o HbA1c 5,7-6,4%).

Se estima una incidencia de alrededor del 25% en la población caucásica con una prevalencia paralela a la de la obesidad, que en las últimas décadas está aumentando considerablemente.

Las personas con SM tienen una prevalencia 5 veces mayor de DM2 y 2-3 veces mayor de ECV.

Se desconoce su etiopatogenia, pero juega un papel importante en su desarrollo, la resistencia a la insulina (RI) como factor patogénico principal, las adipocitoquinas como la leptina y la adiponectina así como los cambios de la microbiota intestinal y la epigenética (10).

A diferencia de las personas obesas, los sujetos delgados o con normopeso con EHMET tienen SM de características más leves pero mayor prevalencia de alteraciones metabólicas que los pacientes sanos, es decir suelen ser metabólicamente enfermos.

- **OBESIDAD:** la obesidad se considera uno de los mayores problemas de salud de los últimos tiempos, que da lugar a numerosas enfermedades crónicas como DM2, HTA, ECV y cáncer.

Los malos hábitos de vida actuales, junto al sobrepeso y la obesidad son los causantes de una progresión mayor de la EHMET.

La prevalencia de padecer EHNA se sitúa entre el 37% y el 50 % cuando el IMC es > de 35 kg/m<sup>2</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que la pérdida de peso influye en la regresión de la inflamación y de la fibrosis (11).

La distribución del tejido graso tiene un papel fundamental en el desarrollo de RI. La gran cantidad de tejido adiposo visceral en personas con obesidad mórbida (IMC >40 kg/m<sup>2</sup>) contribuye a un mayor desarrollo de EHMET. Algunos de los factores que más influyen en la progresión a la enfermedad hepática son el exceso de ácidos grasos libres (AGL) y la inflamación crónica de bajo grado por el tejido adiposo visceral. Esta inflamación a través de las vías de señalización del factor nuclear kappa B se promueven más por la secreción de adipocinas del tejido adiposo visceral, así como la acumulación de lípidos en el hígado que a través del incremento de AGL producen una mayor RI. Este estado proinflamatorio generalizado es el que lleva a un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades metabólicas.

En estos pacientes con obesidad y EHMET se deben evaluar los factores de riesgo cardiovascular ya que es la principal causa de mortalidad en estadios precirróticos (12).

La piedra angular del tratamiento son los cambios en el estilo de vida basados en la dieta y el ejercicio físico en espera de nuevos fármacos aún en fase de estudio. En pacientes con obesidad mórbida e indicación de cirugía bariátrica se ha demostrado que ésta mejora la histología hepática en pacientes con EHMET (13).

- **DM2:** es una enfermedad crónica compleja que requiere de un seguimiento continuado en el tiempo para controlar los riesgos tanto a corto como a largo plazo, más allá del control glucémico. Una educación sanitaria, detección, diagnóstico y manejo precoz afectan de manera favorable en la evolución de pacientes con DM2 (14).

La EHMET tiene una prevalencia del 70 % en pacientes con DM2, por lo que debe ser considerado como una complicación de la misma a la vez que existe mayor prevalencia de cirrosis y CHC en pacientes con DM2 ya que presentan frecuentemente hiperinsulinemia severa (15).

Las personas que padecen DM2 junto con EHMET tienen un mayor riesgo de desarrollar patologías hepáticas más graves, EHNA, fibrosis, cirrosis o CHC, además de una progresión mucho más rápida hacia formas avanzadas de enfermedad. También estos pacientes tienen un riesgo mayor de tener complicaciones cardiovasculares, insuficiencia renal crónica y retinopatía (16).

La EHMET se relaciona con mayor mortalidad dependiente y no dependiente de complicaciones hepáticas en pacientes con DM2, y de una mayor prevalencia de cirrosis y CHC.

Las personas con DM2 necesitan un plan de tratamiento individualizado y planificado. No existe un patrón de alimentación único por lo que a lo largo del tiempo a pesar de la medicación, la terapia nutricional sigue siendo de gran relevancia (17).

Los objetivos de la terapia nutricional consisten en promover patrones alimenticios saludables con alimentos ricos en nutrientes, para alcanzar un peso corporal, presión arterial, niveles lipídicos y objetivos glucémicos adecuados con el fin de prevenir complicaciones. Es necesario incidir en las necesidades nutricionales individualizadas, mantener el placer de comer y desarrollar una buena planificación.

Existen evidencias de que la pérdida de peso moderada, persistente y mantenida durante 5 años, se asocia con mejora en los niveles de HbA1C, además de retrasar la progresión de prediabetes a DM2. Se necesita una pérdida de peso de al menos el 5% para producir resultados beneficiosos en el control glucémico, lipídico y de presión arterial. Los patrones de alimentación incluyen un plan de dieta tipo mediterráneo rico en grasa monoinsaturada (a través de la utilización como grasa culinaria fundamental de aceite de oliva virgen extra), y bajo en carbohidratos simples (18).

La terapia de pérdida de peso conductual estructurada, que incluye un plan de alimentación y actividad física (AF), es de suma importancia para las personas con alto riesgo de desarrollar DM2 que tienen sobrepeso u obesidad.

- **HTA:** se define como una presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 130$ mmHg o una presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 85$  mmHg medidas en consulta. La HTA es más frecuente en edades avanzadas alcanzando una prevalencia que supera el 60% de las personas de más de 60 años y a medida que se envejezca seguirá aumentando en todo el mundo en un 15-20% en los próximos años debido al estilo de vida más sedentario y al aumento del peso corporal (19).

En un estudio se pudo observar que los pacientes con EHMET comprobada por biopsia y fibrosis significativa presentaban con mayor frecuencia DM2 e HTA y más riesgo de desarrollarla durante su evolución (20).

Un estilo de vida saludable es la base en la prevención cardiovascular y en el tratamiento de la HTA. Son medidas recomendadas: la restricción de sal, la moderación del consumo de alcohol, un alto consumo de verduras y frutas, reducción del peso en caso de sobrepeso u obesidad, AF regular y abandono del hábito tabáquico.

La restricción de sodio tiene un efecto reductor sobre la presión arterial siendo mayor en personas de raza negra, ancianos, diabéticos e individuos con SM (21).

## 1.4. CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS

En la última década del siglo XX fue corroborada la teoría “patogénesis de dos golpes” según la cual la esteatosis se produce por la RI que conducía a un aumento de depósitos de Triglicéridos (TG) en el hígado, lo que conllevaba al estrés oxidativo, depleción de ATP y producción de endotoxinas para finalmente evolucionar a EHNA, fibrosis, cirrosis y CHC.

La patogénesis de la EHMET tiene un carácter multifactorial que incluye factores genéticos, metabólicos y ambientales (tabla 1); estos factores actúan de forma paralela o secuencial en sujetos predispuestos genéticamente a presentar la enfermedad.

Un estudio reciente demuestra que el 74% de TG hepáticos en la EHMET se deriva de fuentes exógenas de ácidos grasos no esterificados de la dieta, y 26% de la lipogénesis hepática de novo.

Aunque la formación de TG es un mecanismo protector para el hígado, si hay una afluencia excesiva de ácidos grasos que llegan al hepatocito, las mitocondrias aumentan su utilización a través de la  $\beta$ -oxidación y la fosforilación oxidativa, contribuyendo también a la oxidación de los perosixomas y del stress retículo endoplásmico.

Como consecuencia se producen radicales libres de oxígeno que consumen los mecanismos antioxidantes de la célula, dañando finalmente el ADN.

En etapas más avanzadas de EHNA la función mitocondrial disminuye, por consiguiente, el estrés oxidativo y las lesiones con estímulo de regeneración constante, puede producir daños en el DNA y pueden favorecer el desarrollo de CHC (22).

**TABLA 1:** clasificación de las diferentes causas asociadas con esteatosis hepática.

<b>ENFERMEDADES GENÉTICAS Y METABÓLICAS</b>	
Obesidad	
Diabetes mellitus	
Hiperlipemia	
Enfermedad de Wilson	
Lipodistrofia	
Enfermedad de Weber Christian	
Hemocromatosis	
Enfermedad de almacenamiento de esteres de colesterol	
<b>FÁRMACOS</b>	
Corticoides	
Estrógenos	
AINE	
Antagonistas de calcio	
Amiodarona	
Tamoxifeno	
Tetraciclinas	
Cloroquina	
Antirretrovirales	
Perhexilina	
<b>TOXINAS AMBIENTALES</b>	
<b>CONDICIONES EXTRAHEPÁTICAS</b>	<b>CONDICIONES NUTRICIONALES</b>
Insuficiencia cardiaca	Bypass yeyuno-ileal
Enfermedad inflamatoria intestinal	Nutrición parenteral total
Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano	Ayuno prolongado
Hipotiroidismo	Malnutrición proteica
Síndrome de ovario poliquístico	Dieta rica en carbohidratos
Embarazo	
Enfermedad neoplásica	
<b>INFECCIONES</b>	
Hepatitis B y C	
Infección por VIH	

\*Fuente: Martín-Domínguez V, Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Rev Esp Enferm Dig. Agosto de 2013;105 (7):409-20. (23)

- **FACTORES GENÉTICOS:** desempeñan un papel clave en el desarrollo de la EHMET. Se han asociado varios genes al desarrollo y progresión de EHMET a través de diferentes vías: lipogénesis, oxidación de ácidos grasos, transporte de lipoproteínas, homeostasis de glucosa, desintoxicación e inflamación (24).

Existe una fuerte asociación de determinados polimorfismos genéticos y la posibilidad de desarrollar EHNA y fibrosis, tales como los del gen PNPLA3, I148M, TM6SF2 y E167K.

PNPLA3 es miembro de una familia de enzimas metabolizadora de lípidos y se conoce como fosfolipasa tipo palatina A2 epsilon independiente del calcio que contiene el alelo variante 3, participa en la hidrólisis de TG de los hepatocitos y estimula la liberación de retinil éster de las células estrelladas hepáticas. La variante I148M predispone también a esteatosis hepática y al daño hepático independiente de la edad, sexo, factores de riesgo metabólicos o IMC, pero parece no influir en la sensibilidad a la insulina (25). La variante más frecuente del polimorfismo PNPLA3 es la variante G (también conocida como rs738409 G). Esta variante se ha relacionado con un mayor riesgo de NAFLD y enfermedad hepática avanzada. La variante G se encuentra en una frecuencia de alrededor del 30-50% en la población general dependiendo del grupo étnico, mientras que la variante C es la forma salvaje del gen PNPLA3 y se encuentra en una frecuencia más alta, de alrededor del 50-70% en la población general dependiendo del grupo étnico.

Otro gen, el TM6F2 de la superfamilia transmembrana se ha relacionado con la esteatosis, inflamación y fibrosis, pero parece atribuir protección cardiovascular. Se asoció también a niveles más bajos de LDL colesterol, TG y fosfatasa alcalina y más altos de alanina amino transferasa (ALT) (26).

La CETP es la proteína de transferencia de éster de colesterol involucrada en el transporte inverso de los esteres de colesterol e intercambio de TG entre las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y ApoB. Una variante del gen, en concreto rs1800777 se asocia de manera independiente con presencia de esteatosis e inflamación lobulillar en personas con biopsia de EHMET (27).

Otros genes que se han relacionado con el desarrollo de EHNA son el MTTP, la variante del gen 7 MBOAT7, SREBP-1c entre otros.

- **RESISTENCIA A LA INSULINA:** es el factor fisiopatológico clave y la manifestación hepática del SM. Uno de los factores que contribuye al aumento de EHMET es la obesidad y junto con ésta la RI, que son condiciones altamente patológicas, asociadas a una disregulación metabólica general. Aún se desconoce si la RI es una consecuencia o un factor de riesgo de la acumulación de grasa en el hígado.

La causa principal de la pérdida de acción de la insulina en el tejido adiposo es debido a la lipólisis o liberación de ácidos grasos en el torrente sanguíneo. El aumento de grasa en los tejidos no adiposos es la impulsora de la RI, que confirma la teoría de la lipotoxicidad. El hígado graso acompaña a la RI tanto a nivel muscular como hepático y al defecto de producción en las células  $\beta$  de insulina. Los TG pueden desempeñar alteraciones en la señalización intracelular mediada por insulina y estos cambios podrían explicar la relación que hay entre RI y EHMET. Además, esta inflamación del hígado podría disminuir la sensibilidad a la insulina activando proteasas que van a bloquear la transmisión de pulsos intracelulares. (28)

La acumulación de grasa en hígado no está relacionada claramente con la RI. Weiss et al. Relacionó el aumento de lípidos intramiocelulares y la adiposidad visceral con la intolerancia a la glucosa en obesos (29). Caprio et al. observó una mayor tasa de intolerancia a la glucosa, menor sensibilidad a la insulina en personas con mayor adiposidad visceral en vez de acumulación de grasa subcutánea (30).

- **DIETA:** la dieta juega un papel importante en el manejo del HGNA, ya que puede ayudar a mejorar la RI, reducir la inflamación y disminuir la acumulación de grasa en el hígado (1) (31).

Se debe controlar la ingesta excesiva de carbohidratos, especialmente los refinados y los azúcares añadidos y se debe optar por los complejos como frutas, verduras, legumbres y granos enteros.

El 15 % de los TG intrahepáticos dependen de la ingesta dietética.

La ingesta de fructosa no estimula la secreción de insulina, a diferencia de la glucosa, alterando la microbiota, la permeabilidad intestinal, además de aumentar los niveles de ghrelina actuando sobre el sistema nervioso central, por lo que se recomienda no consumir bebidas ni alimentos que contengan fructosa (32).

El tipo de grasas consumidas, es más importante que la cantidad total de grasa cuando se analizan los objetivos metabólicos y el riesgo de ECV. Se debe reducir el consumo de grasas saturadas a menos del 7% del total y optar por grasas mono o poliinsaturadas. Las saturadas las podemos encontrar en carne roja, mantequilla, nata, queso y productos lácteos; así como en aceites vegetales como el de coco y el de palma; contribuyendo a elevados niveles de colesterol y acumulación de grasa en hígado (33).

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) se encuentran en alimentos como pescado, nueces, semillas y aceites vegetales como el de girasol y de linaza. Son esenciales para el cuerpo humano, ya que no pueden ser producidos por el cuerpo y deben ser obtenidos a través de la dieta. Incluyen el omega-3 y el omega-6, que tienen efectos beneficiosos para la salud cardiovascular entre otros (34).

Los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) tienen un solo enlace doble entre sus átomos de carbono, estos ácidos se encuentran en alimentos como el aceite de oliva, aguacate, nueces y algunas semillas. Se ha demostrado que una dieta rica en AGMI puede mejorar los niveles de colesterol y reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (35).

Una ingesta de proteínas adecuada además de optimizar el control glucémico en personas sin enfermedad renal diabética, contribuye a un aumento de saciedad. Las personas con enfermedad renal diabética deben mantener el aporte proteico de la dieta en 0,8 g /kg peso /día.

Aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibra que ayudan a reducir la inflamación mejorando la salud gastrointestinal. Se recomienda consumo de frutas, verduras legumbres y granos enteros.

También es recomendable el consumo de frutos secos (unos 30 g/día) crudos (no salados) o al menos 3 veces por semana, preferiblemente sin tostar ni pelar por su contenido en fibra, ácidos grasos insaturados (AGI) y aporte proteico además de inducir sensación de saciedad (36).

- **SOBREPESO Y OBESIDAD:** ambos se relacionan con el EHMET. Las hormonas y citoquinas producidas por el tejido adiposo median las interacciones endocrinas inflamatorias e inmunitarias protegiendo y favoreciendo la RI y la esteatosis hepática (37). En concreto, la adiponectina tiene un potente efecto antiinflamatorio además de aumentar la sensibilidad a la insulina.

La resistina, hormona involucrada en la glucosa y la homeostasis lipídica contribuyen al desarrollo de EHMET. También el tejido adiposo es responsable de la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , que se encuentra frecuentemente elevado en estos pacientes (38).

La adiposidad central también aumenta en pacientes con las variantes genéticas, que predisponen a desarrollar EHMET. Se ha estudiado por ejemplo el efecto de 3 variantes que codifican PNPLA3, p.I148M, TM6SF2 p.E167K y GCKR p.P446L. Esta asociación entre genotipo y adiposidad promueve el espectro de EHMET desde esteatosis, inflamación y cirrosis (39).

- **MICROBIOTA INTESTINAL:** la translocación bacteriana previene el establecimiento de un entorno proinflamatorio debido en parte a la presencia en la sangre de lipopolisacáridos (LPS) debido al aumento de permeabilidad intestinal, y en pacientes con EHMET promueve la progresión a EHNA. El hígado es uno de los órganos más expuestos a la traslocación bacteriana porque recibe sangre de la vena porta y estas sustancias interactúan con receptores que se encuentran en las células estrelladas hepáticas y las células endoteliales (40).
- **DEPÓSITOS DE HIERRO:** desarrollan un papel en la progresión de la EHMET hacia la inflamación y fibrosis.

En el estudio IIRON2 se observa una relación entre los depósitos de hierro hepático y la sensibilidad a la insulina puesto que el estrés oxidativo es un mecanismo fisiopatológico clave en la EHNA y el hierro en exceso puede

favorecer la peroxidación lipídica hepática, dañando la membrana celular y el ADN con apoptosis o necrosis de células hepáticas (41).

- **ACIDOS BILIARES:** juegan un papel en el metabolismo de los lípidos al reducir los niveles de colesterol LDL y TG; median los efectos antiinflamatorios y actúan sobre las células de Kupffer (42). Son metabolizados fisiológicamente en el intestino delgado distal y el colon y también son importantes en el metabolismo de la glucosa, puesto que favorecen la sensibilidad a la insulina, la síntesis de glucógeno e inhiben la gluconeogénesis. Por todo ello participan en el desarrollo y la progresión de la EHMET (43).
- **RELOJ CIRCADIANO:** Los ciclos de sueño/vigilia, /ayuno/alimentación están influidos tanto por el sistema inmunitario como la síntesis de ácidos biliares y las respuestas inflamatorias; el reloj circadiano coordina todos estos factores. Se ha demostrado que las mutaciones genéticas involucradas en la regulación de dicho sistema predisponen a la EHMET. Un estudio reciente en modelos animales demostró que el jet lag crónico es suficiente para inducir esteatosis hepática a través de la disfunción neuroendocrina y efectos proinflamatorios (44).

### 1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EHMET es por lo general, una enfermedad asintomática, de hallazgo casual la mayoría de las veces por una elevación de transaminasas en un análisis de rutina o una hipercogenidad hepática detectada en una ecografía de forma casual.

La existencia de factores de riesgo como el SM, obesidad, DM2, RI aumenta la posibilidad de desarrollar EHMET.

Existen algunos síntomas leves y muy inespecíficos que pueden referir algunos pacientes tales como astenia, debilidad o molestia abdominal en hipocondrio derecho. La exploración física puede ser normal en casos leves o poco avanzados, o pueden encontrarse en la cirrosis signos de hipertensión portal, ascitis, esplenomegalia o ictericia.

## 1.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de EHMET se define histológicamente como depósito de grasa  $\geq 5\%$  de los hepatocitos, generalmente macrovesicular y se clasifica según el porcentaje de hepatocitos con vacuolas grasas.

La biopsia hepática es considerada el “gold standard” pero es un método invasivo, caro y con limitaciones como errores de muestra, variabilidad en la interpretación interobservador y evalúa sólo una pequeña parte del parénquima hepático.

Sus indicaciones se pueden centrar en los siguientes supuestos

- Descartar otras causas de hepatopatía o dudas en el diagnóstico.
- Sospechas de enfermedad hepática progresiva (45).

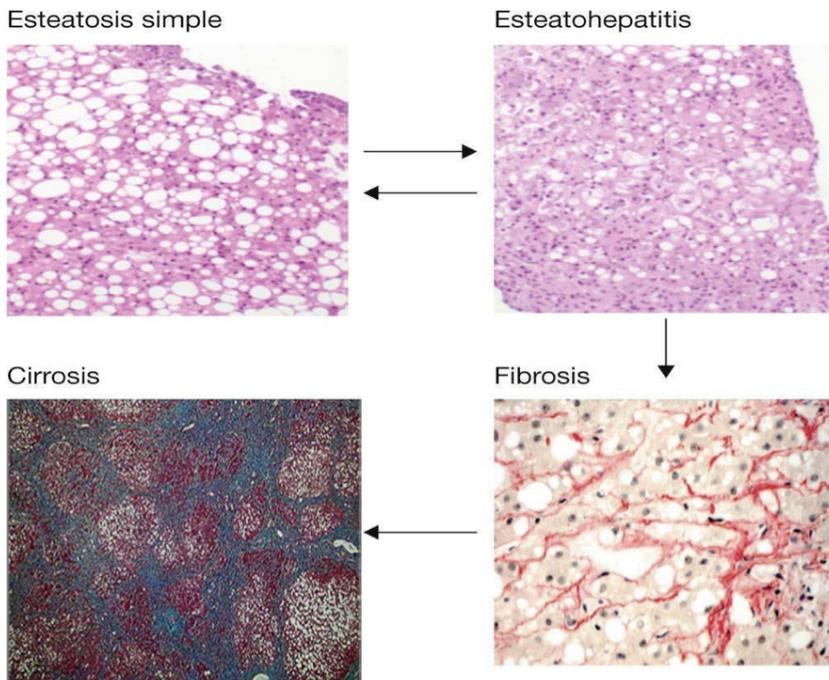
Permite clasificar la enfermedad según el grado de inflamación lobulillar y daño celular e intensidad de fibrosis que establecerá el pronóstico. El grado de actividad histológica de la EHMET se obtiene combinando la puntuación de esteatosis, inflamación y balonización hepatocitaria (46).

- Distinguimos varias fases en la **esteatosis**:
  - Grado 0, S0: Hígado normal: contiene grasa  $<5\%$  de hepatocitos.
  - Grado 1, S1: grasa  $\geq 5-33\%$  de los hepatocitos.
  - Grado 2, S2: grasa  $\geq 34-66\%$  de los hepatocitos.
  - Grado 3, S3: grasa  $>66\%$  de los hepatocitos.
- Según el grado de **inflamación lobulillar** se puntúa como:
  - Grado 0: no focos inflamatorios.
  - Grado 1:  $<2$  focos inflamatorios.
  - Grado 2: 2-4 focos inflamatorios.
  - Grado 3:  $> 4$  focos inflamatorios.
- Según el grado de **balonización hepatocitaria**:
  - Grado 0: no balonización.
  - Grado 1: escasas células balonizadas.
  - Grado 2: prominente balonización.

- Según el grado de fibrosis:
  - Grado 0: no hay fibrosis.
  - Grado 1: fibrosis perisinusoidal o portal/periportal
  - Grado 2: fibrosis perisinusoidal y portal/periportal.
  - Grado 3: puentes de fibrosis.
  - Grado 4: cirrosis

Es importante por lo tanto emplear un método diagnóstico aceptado que permita mejorar la clasificación histológica como es el Steatosis Activity and Fibrosis score (SAF) (47).

La EHMET incluye un amplio espectro de lesiones que van desde una esteatosis simple, pasando por esteatohepatitis con cambios inflamatorios y diferentes grados de fibrosis, hasta llegar a la cirrosis o el CHC (48). (Figura 2).



**FIGURA 2:** Lesiones histológicas del EHMET.

Ante un paciente con EHMET, es fundamental una adecuada anamnesis para conocer factores de riesgo tales como sobrepeso, obesidad, diabetes, dislipemia o HTA. También debemos descartar otras hepatopatías, consumo excesivo de alcohol, hepatopatías tóxicas, consumo de fármacos, hepatopatías crónicas por virus B y C, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, autoinmunes, etc.

En cuanto al perfil **ANALÍTICO**, el hallazgo más común es la elevación de transaminasas, que oscila desde un perfil normal a una discreta elevación de transaminasas con predominio de alanina-aminotransferasa (ALT) frente a aspartato-aminotransferasa (AST). Aunque ALT no es una prueba válida para pronosticar el riesgo de progresión ni la actividad de la enfermedad, ya que como hemos comentado puede cursar con enzimas hepáticas normales. Otros valores como la ferritina pueden aparecer elevados sin un aumento de la concentración intrahepática del hierro como manifestación de una hiperferritenia metabólica o como reactante de fase aguda asociada al estado de inflamación crónica de bajo grado común en estos pacientes (49). También es habitual observar patrones de colestasis, como aumento de gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) relacionado con obesidad y RI.

Los métodos de diagnóstico no invasivo para estimar el grado de esteatosis, se basa en índices no invasivos que combinan características clínicas y analíticas. El más utilizado es el **FLI (Fatty liver index)** (índice que evalúa el perímetro abdominal, IMC, nivel de TG en sangre y GGT). Un paciente con un FLI  $\geq 60$  tiene mayor probabilidad de esteatosis y un FLI  $<30$  excluye el diagnóstico (25).

También se emplean índices no invasivos de fibrosis hepática como el NAFLD **Fibrosis Score (NFS)** y **FIB-4** (basado en recuento de plaquetas, aminotransferasa y albúmina). Ambos útiles para descartar la presencia de fibrosis avanzada adaptados a la edad, tienen un elevado valor predictivo negativo (50).

Recientemente el índice Hepamet Fibrosis Score (HFS) ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EHMET con menor zona gris (51).

### 1.6.1. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

La EHMET puede diagnosticarse por varios métodos, entre los más comunes:

- **ECOGRAFÍA.** Prueba de bajo coste, segura y ampliamente disponible. Tiene una sensibilidad del 93% cuando la esteatosis en >33% de los hepatocitos (52).

Criterios ecográficos de esteatosis:

- Aspecto hiperecogénico del hígado en comparación con el parénquima renal o esplénico. Se visualiza más brillante.
  - Atenuación del haz de ultrasonidos a los segmentos posteriores del hígado. En grados leves no hay atenuación.
  - Disminución en la visualización de las ramas del árbol vascular intrahepático y vesícula biliar. A mayor grado de esteatosis, mayor borrosidad.
- **TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC),** es una prueba de imagen costosa y expone más a la radiación al paciente. Si es esteatosis leve, su sensibilidad no mejora por lo que se desaconseja su uso. Tiene una sensibilidad que oscila entre 73-100% y especificidad 95-100% (53). El grado de fibrosis es más preciso por TC que por ecografía, pero no se utiliza con este fin.
  - **RM NUCLEAR (RMN),** es una prueba segura, sin radiación ionizante y con pocas contraindicaciones. No requiere contraste y permite diagnosticar esteatosis superiores al 15 %. Otro tipo de Resonancia es la **ESPECTROSCÓPICA,** algo limitada por su coste y escasa disponibilidad y necesita de un software especializado. Permite separar el espectro de la curva de agua del de los lípidos del hígado. Se puede distinguir el pico de agua de varios picos que producen los TG y otros metabolitos. Valora el contenido hepático de grasa >5% después de una disminución en el peso (54).

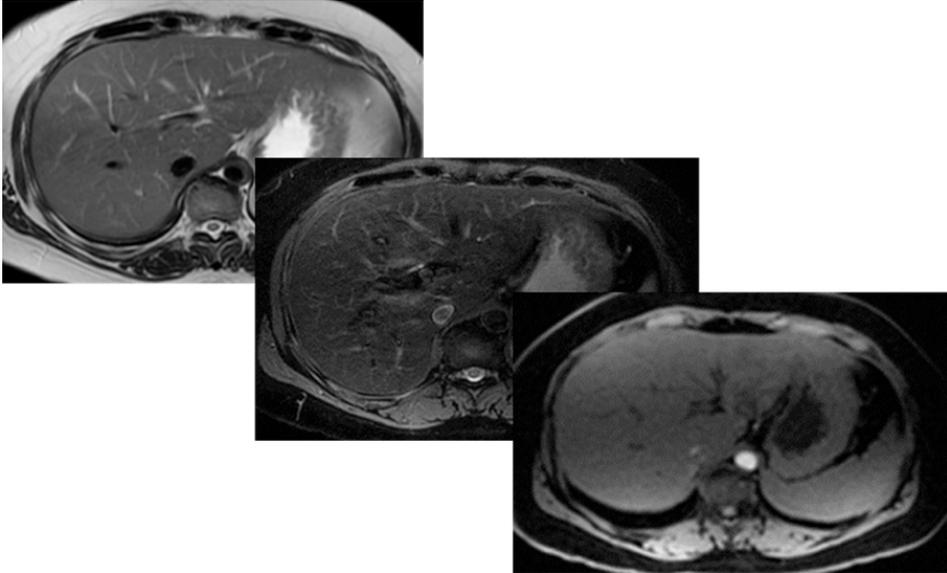
Un nuevo sistema basado en la resonancia magnética llamado **DeMILI** (Detection of Metabolic-Induced Liver Injury), sirve para analizar mediante un método de procesamiento óptico aplicado a imágenes convencionales de RM hepática, biomarcadores que permiten detectar la EHNA (NASH-MRI) y la fibrosis hepática (fibro-MRI) (55). El informe señala el resultado de estos biomarcadores mostrando dos índices comprendidos entre 0-1 que indican la presencia de EHNA y de fibrosis (Figura 5).

Esta RM debe incluir secuencias hepáticas T2 apnea, T2 STIR (Tabla 2) y estudio dinámico sin contraste intravenoso (Figura 3 y 4).

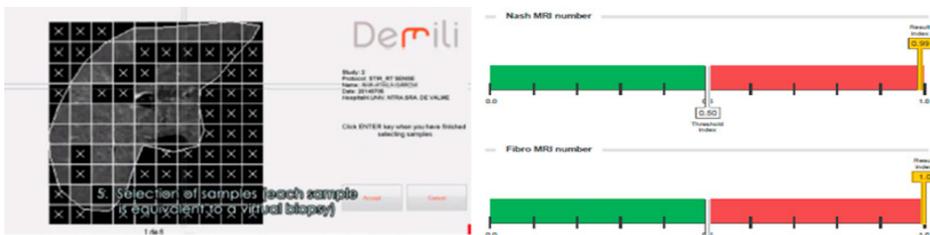
**TABLA 2:** Protocolo necesario para realizar RM hígado DeMILI.

IMAGING PARAMETERS	SSFSE-T2	FAST-STIR	IN AND OUT OF PHASE	DYNAMIC
SCAN PLANE	AXIAL	AXIAL	AXIAL	AXIAL
IMAGING OPTIONS	BREATH HOLD	BREATH HOLD	BREATH HOLD	BREATH HOLD
TIME (SEC)	29,76 ±10,05	340,98±104,10	38,10±6,66	35,44±90,33
FOV (MM)	450	400	410	375
MATRIX SIZE (PX)	512X512	448X448	432X432	192X192

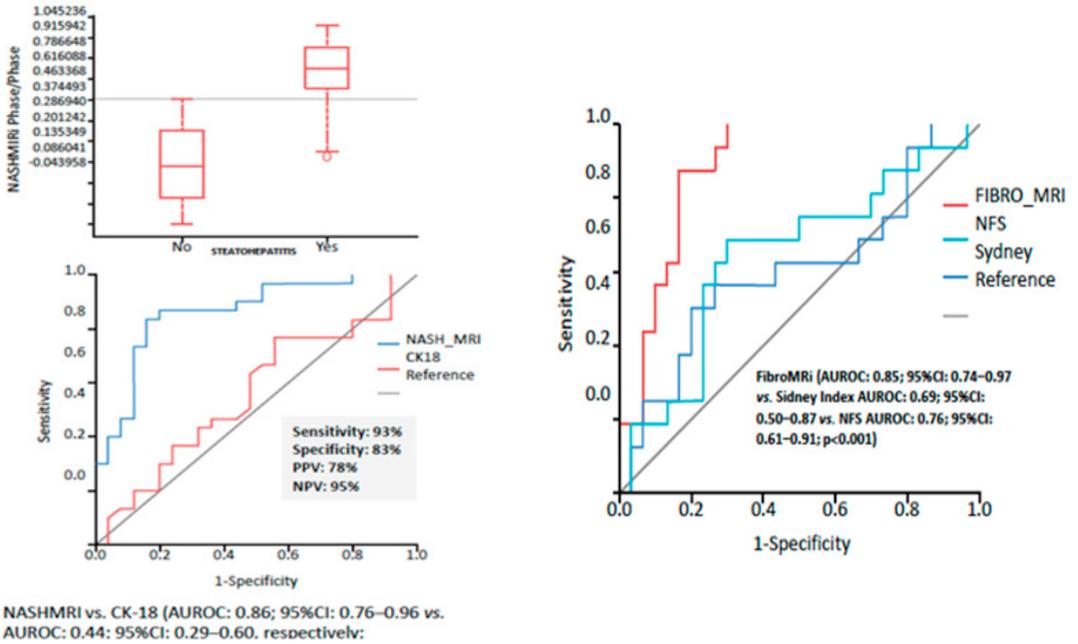
\*Sec: seconds; FoV: Field of View; mm: millimeters; Px: pixel.



**FIGURA 3:** De arriba abajo y de derecha a izquierda: secuencia T2 apnea-T2 STIR y dinámico sin contraste, planos axiales centrados en el hígado y realizados en un paciente con EHMET al que se aplicó el protocolo Demili. Cortesía del Departamento de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico de Valladolid.



**FIGURA 4 :** Imagen procedente de la web Demilitest.com, donde se ilustra el procesamiento técnico y análisis óptico de las imágenes enviadas (derecha) y el informe resultante con los valores de esteatohepatitis (EHNAMRI) y fibrosis (FIBROMRI). Gallego-Durán y cols. han realizado estudios recientes donde se analizan estos dos marcadores. Los resultados obtenidos indicaron la precisión diagnóstica de EHNAMRI para la detección de la esteatohepatitis fue 0,83 (IC 95%: 0,73-0,93) y la precisión diagnóstica de FibroMRI para la determinación de fibrosis significativa fue 0,85 (IC 95%: 0,77-0,94) (56).



**FIGURA 5:** Los gráficos muestran la mayor sensibilidad y especificidad de Demili test frente a otras pruebas no invasivas (55).

Los valores que se obtienen son:

- EHNA-MRI (media de inflamación):  
Si el valor es  $<0,5$ , indica ausencia de EHNA; por el contrario, si el valor es  $>0,5$ , indica presencia de EHNA.
- FIBRO-MRI (medida de fibrosis)  
Si el valor es  $>0,5$ , indica fibrosis significativa; y si el valor es  $<0,5$  indica ausencia de fibrosis significativa.

- La **ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA DE TRANSICIÓN (ET)** es la prueba más utilizada en la práctica clínica habitual, que estima el grado de elasticidad o rigidez hepática, muy sencilla, barata e indolora. Consiste en la medida de la penetración de los haces de ultrasonidos en varios puntos del hígado que miden la dureza y cuantifican la fibrosis. Se puede hacer de forma periódica para controlar la evolución del paciente y segura, ya que para ello utiliza una sonda emisora-receptora similar a la ecografía, se procesa la información y se genera el valor de rigidez medido en kilopascales (KPa). Se realizan en total 10 determinaciones y se calcula la mediana, se obtienen los grados posteriormente de fibrosis (F), que son 4, siendo F0= no fibrosis y F4= máxima fibrosis o cirrosis y los grados quedan: F0-F1= <7,6 KPa, F2= 7,7-9,4 KPa, F3= 9,5-14 KPa, F4= superior a 14 KPa. Presenta alguna limitación en pacientes con ascitis o pacientes muy obesos los valores pueden no ser fiables y además la inflamación del hígado o dilatación de vías biliares puede elevar los valores de elasticidad hepática sin tener relación con fibrosis (57).
- Otra técnica que se realiza asociada a la Elastografía hepática de transición y que se encuentra en los modelos de última generación es el **CONTROLLED ATTENUATION PARAMETER (CAP)**, es una prueba sencilla y que de forma inmediata determina el grado de atenuación de la onda de ultrasonidos transmitida a través del hígado a la frecuencia central del transductor habitual, esto es proporcional a la cantidad de grasa hepática. Numerosos estudios indican que consigue unos resultados mejor que la biopsia hepática ya que determina un volumen de hígado mayor y es capaz de diagnosticar estadios leves <10% y esteatosis en hepatopatías crónicas.

Estos cortes oscilan dependiendo del grado de esteatosis entre 248 dB/m para S1 (sensibilidad del 69%) hasta 280 dB/m para S3 (sensibilidad del 88%) (58).

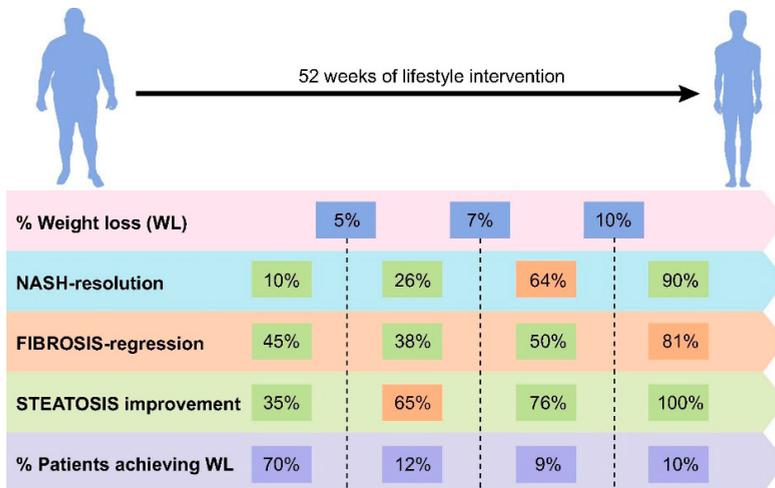
## 1.7. TRATAMIENTO

### 1.7.1. EFECTOS DE LA PÉRDIDA DE PESO

Un aumento de peso con un consumo alto de calorías independientemente del IMC predice el desarrollo de la enfermedad, incluso con sólo un aumento de 3-5 kg. (59).

La reducción de peso mediante restricción calórica, con o sin AF mejora las enzimas hepáticas séricas, la grasa hepática y el grado de inflamación y fibrosis (60). Tiene también un impacto favorable en la obesidad abdominal, en las complicaciones CV y neoplasias extrahepáticas.

Una pérdida de peso del 7-10 % induce a una mejora de los componentes de esteatosis e inflamación, mientras que la regresión de la fibrosis se consigue con pérdidas superior al 10% del peso. Una pérdida de peso moderada y mantenida en el tiempo del 5% del peso inicial corporal nos lleva a reducir la esteatosis y beneficia la salud con la reducción de valores como TG, glucosa en sangre, HA1c y hasta el desarrollo de DM2 (61). (Figura 6).



**FIGURA 6:** Probabilidad de alcanzar resolución EHNA, regresión de la fibrosis (al menos una etapa) y mejora la esteatosis en pacientes con EHNA bajo la intervención del estilo de vida según el porcentaje de pérdida de peso (62).

Estos pacientes necesitan adoptar una motivación para cambiar su estilo de vida ya que en general no perciben la enfermedad como una pérdida de salud. Es de gran importancia que se realice un seguimiento mantenido para evitar la recuperación de peso, por lo que la adherencia a la dieta es un factor clave para el éxito terapéutico. Aunque se produzca una recuperación de peso limitada en el tiempo, si se mantienen los cambios en el estilo de vida, la evolución será más favorable (63).

Por lo tanto, un cambio en el estilo de vida es la base de la terapia para el manejo de EHMET.

### 1.7.2. TRATAMIENTO DIETÉTICO

#### IMPORTANCIA DE LA COMPOSICIÓN DE LA DIETA

La EHMET, se relaciona con una alimentación poco saludable (rica en grasas-trans, grasas saturadas, alimentos procesados o ultraprocesados y bebidas azucaradas) que estimula la acumulación hepática de grasas incrementando la adiposidad visceral y progresando hacia la EHNA.

En general, cualquier forma de dieta saludable y en concreto la basada en patrón mediterráneo, que presente una restricción calórica en torno a 500 kcal/día, es eficaz ya que la mayoría de los pacientes son obesos o tienen sobrepeso. (Figura 7).

#### RESUMEN DE RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN LA EHMET

Entre los factores conocidos que se asocian con la EHMET el papel patogénico de los macronutrientes está bien establecido. Sin embargo, la contribución de los micronutrientes a la patogénesis del EHMET está menos estudiado.

Tipo	Fuente	Evidencia	Recomendación
<b>GRASAS</b>			
<b>Grasa saturada</b>	Animal (carne roja, manteca) Vegetal (aceite de coco/palma) Comidas procesadas	La sustitución de grasas saturadas por PUFAs el menos un año disminuimos el riesgo de eventos coronarios <sup>51</sup>	Desaconsejado
<b>Grasas monosaturadas</b>	Aceite oliva, aguacate, nueces	Sus compuestos fenólicos se asocian a bajo riesgo de síndrome metabólico <sup>52</sup> . Reducen la grasa hepática <sup>53</sup> y mejoran el control glucémico en diabetes tipo 2 <sup>54</sup>	Consumo moderado
<b>Grasas poliinsaturadas omega 6</b>	Aceites vegetales (canola, aceite de algodón) cereales (trigo, maíz, arroz) y nueces	El exceso de omega 6 se asocia a riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedades inmunomediadas <sup>55</sup>	Desaconsejado
<b>Grasas poliinsaturadas omega 3</b>	Pescados y mariscos, ciertos aceites vegetales (aceite de pulpa) y, en menor medida, huevos y carne	Mejoría en las transaminasas <sup>56</sup> , triglicéridos <sup>57</sup> . No evidencia suficiente sobre la disminución del contenido hepático de grasa <sup>58</sup> ni de la sobre la fibrosis	Recomendado incrementar ingesta de omega para una ratio omega6/omega 3 de 1-2/1
<b>Grasas trans</b>	Aceites vegetales parcialmente hidrogenadas, postres, grasas sólidas o cremosas	Se asocia a hiperinsulinemia, acúmulo de grasa <sup>59</sup> y necroinflamación hepática <sup>60</sup>	Desaconsejado
<b>PROTEINAS</b>			
<b>Proteínas animales</b>	Carne roja y procesadas (salsas)	Se asocia a la EMHG debido a su alto contenido en sodio, conservantes, aditivos y grasas saturadas y trans <sup>61</sup>	Desaconsejado
<b>Proteínas de origen vegetal</b>	Granos integrales, cereales, semillas, nueces, legumbres, verduras, soja, guisantes	La dieta con patrón mediterráneo se considera de elección en el tratamiento nutricional de los pacientes con EMHG	Recomendado
<b>CARBOHIDRATOS</b>			
<b>Hc simples</b>	Fructosa (bebidas azucaradas y zumos) HC refinados (azúcar miel, jarabe de maíz)	Incrementa la grasa hepática, visceral y muscular <sup>62</sup> así como el estadio de fibrosis <sup>63</sup> , lipogénesis de novo y sobrecrecimiento bacteriano intestinal <sup>63</sup>	Desaconsejado
<b>Fibra</b>	HC no digeribles procedentes de Ajos, espárragos, puerros, cebollas y cereales.	Modulan la microbiota, reducen el peso y descienden las transaminasas así como mejoría en el control glicolipídico <sup>64</sup>	Recomendado
PUFAs: grasas poliinsaturadas. EMHG: enfermedad metabólica hepática grasa.			

**FIGURA 7** : Resumen de recomendaciones nutricionales de EHMET (64)

- **Efecto del tipo de grasa**

La sustitución de las grasas saturadas de la dieta para mejorar el perfil lipídico y, por tanto, el estado de salud, sigue siendo una de las bases del tratamiento nutricional. En una revisión reciente, se ha llegado a la conclusión de que los AGMI en la dieta son beneficiosos para los pacientes con EHMET (65).

En el estudio KANWU, se demostró un cambio en las proporciones de los ácidos grasos (disminuyendo los AGS y aumentando los AGMI) mejoró la sensibilidad a la insulina pero no tiene un efecto sobre la secreción de insulina (66) o en el más reciente estudio RISCK, no apoyó la hipótesis de que un reemplazo de AGS con AGMI o carbohidratos tuviese un efecto favorable sobre la sensibilidad a la insulina. Sí que mejoró las concentraciones de TG y de LDL colesterol. (67).

- **Efecto del tipo de carbohidratos.**

El exceso de hidratos de carbono en la dieta aumenta las calorías y ésta puede ser la causa del aumento del contenido de grasa hepática según estudios comparativos.

La ingesta de fructosa ha aumentado notablemente durante las últimas décadas, principalmente derivada de la sacarosa y del jarabe de maíz (68). En Estados Unidos, la fructosa constituye el 10% de la ingesta calórica total, y un tercio de ella procede de las bebidas azucaradas (69).

Un análisis transversal de 427 pacientes con EHMET comprobada por biopsia de la base de datos de la Red de Investigación Clínica de EHNA de EEUU mostró que la ingesta de 7 o más bebidas azucaradas a la semana se asociaba a una fibrosis e inflamación hepática significativamente mayores (70).

Un estudio reciente en 47 pacientes con sobrepeso sometidos a una ingesta diaria de 1 litro de refrescos azucarados al día durante 6 meses presentó un aumento significativo de la grasa hepática, la grasa muscular, la grasa del tejido adiposo visceral, los TG séricos y el colesterol (71).

- **Efecto de las proteínas**

En una publicación reciente se observó que las mujeres obesas sedentarias que consumían 60 g/día de proteína de suero de leche y que, por lo demás, seguían una dieta equilibrada normal, presentaban una reducción del 20% de TG intrahepáticos.

Datos en modelos animales murinos demuestran más claramente las adaptaciones hepáticas y metabólicas al aumento de la ingesta de proteínas en la dieta en relación con la teoría de la palanca de proteínas. En particular, se ha demostrado repetidamente que la ingesta de proteínas de suero de leche y de soja en la dieta previene o retrasa la acumulación de grasa en el hígado y la EHMET (72).

## PAPEL DE LA DIETA MEDITERRÁNEA (DM)

### A. MACRONUTRIENTES

El patrón dietético más recomendado para reducir la grasa del hígado incluso sin pérdida de peso y mejorar la EHMET durante un periodo mantenido en el tiempo, es la DM. Tiene un papel beneficioso en el perfil metabólico del paciente, reduciendo el riesgo de ECV y la DM2.

Este patrón dietético presenta las siguientes características: reducción de carbohidratos (40% frente a 50-60% de una dieta baja en grasa) evitando los azúcares refinados y los simples. Esta dieta es rica en AGMI y omega-3. Además se caracteriza por un consumo alto de **aceite de oliva virgen extra (AOVE)** rico en AGMI que produce mejoría en el perfil lipídico, sensibilidad a la insulina, reduce transaminasas y regula los genes asociados con la lipogénesis hepática, disminuyendo la expresión de citosinas proinflamatorias por lo que reduce el estrés oxidativo en el hígado (73).

Además, por su alto contenido de hidroxitirosol, recupera la señalización del receptor de la insulina al moderar el estrés del retículo endoplásmico en hígado y tejido adiposo disminuyendo tanto el depósito de lípidos en el hígado como el daño ultraestructural (74).

Por otro lado, la DM contiene también legumbres, fruta fresca rica en antioxidantes, verduras, pescados azules y frutos secos (en especial las nueces) y una mínima cantidad de carnes rojas, alimentos procesados y dulces.

Un 40 % de calorías de esta dieta que favorecen al perfil lipídico derivan de grasas como son AGMI, AGPI y omega-3. Los omega-3 mejoran las enzimas hepáticas, dentro de ellos los más beneficiosos son el DHA (Docohexaenocico) y el EPA (eicosapentanoico) (75).

Se ha conseguido demostrar con esta dieta una mejoría de la sensibilidad a la insulina y reduce significativamente la esteatosis un 39% frente a un 7% comparado con una dieta baja en grasas y elevadas en hidratos de carbono incluso sin pérdida de peso (76).

En cuanto a los alimentos ricos en **hidratos de carbono**, los de alto índice glucémico (>58) son los que más influyen sobre los depósitos de grasa en el hígado y posibilidad de desarrollar esteatosis hepática. También se ha demostrado que el consumo de fructosa aumenta el tejido adiposo visceral, los niveles de TG y la RI debido en parte a la lipogénesis de novo (77).

Otro componente a considerar en la dieta es el **café**. La cafeína actúa sobre las vías de señalización que conducen a la reducción de la actividad del factor de crecimiento del tejido conectivo, considerado un importante estimulador de la fibrosis hepática. Un metaanálisis reciente demostró que, aunque el consumo total de cafeína no está relacionado con la prevalencia de la EHMET el consumo regular de café con cafeína puede reducir significativamente la fibrosis hepática en pacientes con EHMET (78). Teniendo en cuenta los beneficios potenciales del café, podemos recomendar su consumo regular en pacientes con EHMET señalando que se recomienda el consumo de café con cafeína, pero no la cafeína sola derivada de otras fuentes diferentes del café (79).

Sin embargo, el consumo de **té** no ha demostrado que sea beneficioso en pacientes con EHMET, la única cualidad demostrada es su propiedad antioxidante por las catequinas que contiene. Existen casos de hepatotoxicidad en personas que consumían té (80).

El consumo de **alcohol** no está recomendado en pacientes con problemas hepáticos tales como cirrosis que puedan llevar a desarrollar CHC; aunque en el contexto

de la dieta mediterránea se contempla el consumo de vino tinto con moderación (un vaso al día), no está del todo claro si en los pacientes con EHMET deben o no tomar vino. Se puede recomendar ocasionalmente en pacientes con EHMET sin EHNA o fibrosis un consumo moderado de vino tinto <21 UBE/semana en hombres y <14 UBE/semana en mujeres (81).

Las **nueces** debido a su alto contenido en AGPI mejoran la inflamación, el perfil lipídico y la esteatosis hepática. El consumo de frutos secos se asocia de forma positiva con un patrón nutricional y un estilo de vida saludable (82).

## B. MICRONUTRIENTES

En cuanto a la **vitamina E** actúa sobre el estrés oxidativo y sobre el factor de crecimiento tisular. En el ensayo clínico PIVEN (83) se confirmó que la vitamina E, tiene efecto beneficioso en la EHMET puesto que mejora los índices bioquímicos séricos y se asoció con mejoría histológica en pacientes con EHMET. Se desconoce su efecto a largo plazo y su efecto en prevenir la cirrosis. Su empleo debe restringirse a cortos periodos de tiempo y debe evitarse en pacientes con cirrosis, diabetes y sin evidencia histológica de EHMET. Además, hay que tener en cuenta que la vitamina E a altas dosis se ha asociado a cáncer de próstata y a accidentes vasculares hemorrágicos (75), por lo que en la práctica clínica su uso está muy limitado.

Respecto a la **vitamina D** se encuentra en pescados grasos como el atún, salmón, caballa y aceites de hígado de pescado. Los niveles bajos de Vitamina D en suero se correlacionan con la severidad de la esteatosis y daño necroinflamatorio (84).

Así mismo, la **vitamina A** se absorbe y transporta como ésteres de retinilo en los quilomicrones, hasta el hígado, donde hidrolizan para formar retinol que se almacena en las células hepáticas estrelladas (85). Se encuentra en verduras de hoja verde, zanahoria, huevos, pescado hígado, etc. No hay estudios que apoyen el valor terapéutico de la vitamina A en la EHMET.

La **colina** mejora las transaminasas hepáticas en pacientes con EHMET y aumenta la beta-oxidación mitocondrial hepática en estudios experimentales (86). Una fuente de colina son los huevos y es necesaria en el metabolismo de los ácidos nucleicos y

aminoácidos. Su falta está relacionada con la EHMET, la atrofia de músculo esquelético y enfermedad neurovegetativa (87).

La celulosa, un tipo de **fibra** insoluble no fermentable, presenta efectos protectores antiinflamatorios a través de la alteración de la microbiota (88). Por el contrario, las dietas ricas en celulosa reducen la IL-1 $\beta$  y el TNF-alpha, ambos mediadores de la inflamación (89). Además, la mayoría de las fibras solubles son fermentadas por la microbiota intestinal para producir metabolitos que afectan a los procesos metabólicos. Por ejemplo, la inulina es un tipo de fibra soluble cuya actividad depende de su estructura química y la presencia de inulina en la dieta de pacientes con sobrepeso y no diabéticos induce una reducción de la resistencia a la insulina, coincidiendo con un cambio en la población bacteriana intestinal (90).

Las principales **isoflavonas** de la soja son la genistina y la daidzina, habiéndose realizado la mayoría de los estudios con uno de estos componentes. Todavía no se han realizado estudios de intervención en humanos, pero en los realizados en animales las isoflavonas han demostrado mejorar la EHMET (91).

La **curcumina** por su poder antioxidante puede reducir algunos parámetros alterados como las transaminasas, el perímetro abdominal y la esteatosis; aunque faltan estudios sobre la dosis efectiva (92).

En cuanto a los **Omega 3**, reducen la grasa en el hígado medida por ecografía y biopsia mejorando las enzimas hepáticas (93). Los AGMI reducen la expresión de los genes con la lipogénesis hepática y la proteína de unión de elementos reguladores del esterol, según un estudio, en ratas obesas (94).

En 5 ensayos clínicos aleatorizados se documenta la mejoría de la esteatosis y la fibrosis hepática entre los grupos de suplementos de omega-3 (95).

Se observa un deterioro progresivo de la homeostasis de ciertos minerales en los pacientes con EHMET, reflejando un mayor estrés oxidativo e inflamación.

Una dieta rica en fructosa puede provocar una deficiencia de **cobre** y acelerar la acumulación de grasa en el hígado y daño hepático (96).

Se ha visto en modelos experimentales que los suplementos de **selenio** provocan una disminución de la expresión de colágeno inducida por el TGF- $\beta$ 1 y de la producción de IL-8, así como una sobreexpresión de enzimas antioxidantes (97).

La **hiperferritinemia** se asocia generalmente a la EHMET y al daño hepático, mientras que la depleción de hierro mediante flebotomía en pacientes con sobrecarga leve de hierro podría añadir beneficios a los cambios de estilo de vida por sí solos en la normalización de las enzimas hepáticas y la resistencia a la insulina (98).

### 1.7.3. EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO

El estilo de vida sedentario es un problema que está creciendo en nuestra población y es mayor en las personas con SM, DM2 y obesidad. Esta inactividad física se asocia a un aumento en la circunferencia de la cintura y el riesgo cardio-vascular relacionándose con un aumento en la mortalidad (60).

Está comprobado que un aumento en los tiempos de inactividad física o de sedentarismo es un factor de riesgo para la EHMET, independientemente de la AF (99).

Como ya sabemos, la AF rutinaria está asociada a la salud; pero el ejercicio físico lo está en mayor grado sobre todo en las personas con EHMET, teniendo en cuenta que se mide con cuestionarios que tienen limitaciones y son inexactos para determinar parámetros como frecuencia, duración o intensidad (100). Se ha demostrado que un estilo de vida activo previene la intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (101).

Cualquier forma de ejercicio (aeróbico, de resistencia, de alta intensidad) ejercen efectos parecidos sobre la grasa del hígado sin necesidad de aumentar su volumen; siempre es necesario un ejercicio físico continuo, como caminar o correr durante 150-200 minutos a la semana, dividido en tres sesiones, puesto que, si se abandona en el tiempo, los beneficios se pierden.

Numerosos estudios nos demuestran como el ejercicio tiene efecto (20-30%) reductor de lípidos hepáticos; a su vez tiene un efecto reductor de peso mayor del 80 % de grasa hepática, por tanto el ejercicio y la intervención dietética no deben disociarse (102).

### 1.7.4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En principio, el tratamiento con fármacos debe indicarse en pacientes con esteatohepatitis y fibrosis significativa que no consiguen una resolución de la EHNA con dieta y ejercicio físico durante un año. A continuación, mostramos las posibilidades terapéuticas con fármacos existentes.

## CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS SEGÚN EL MECANISMO DE ACCIÓN:

### A. METABOLISMO

- Agonistas FXR: el FXR reduce la respuesta inflamatoria de las células inmunes; es por un lado regulador del metabolismo del colesterol y por otro, un antiinflamatorio hepático que suprime el factor nuclear (NFκB) siendo además reductor de citoquinas proinflamatorias en los macrófagos (103).

El ácido obeticolico circula unido a proteínas plasmáticas y alcanza a las dos horas la concentración plasmática máxima; debido a que se metaboliza en el hígado aumenta su nivel en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, en quienes hay que disminuir la dosis.

El estudio FLINT demostró que con una dosis de 25 mg/día durante 72 semanas se produce una mejoría histológica  $\geq 2$  puntos en NAS score y mejoría en pacientes con inflamación, balonización hepatocitaria y fibrosis. Existió también una disminución de transaminasas. No obstante, se encontraron efectos adversos como aumento de colesterol total, LDL y disminución de HDL y prurito (104).

En cuanto a la función renal, los pacientes tratados con ácido obeticólico presentaron una disminución del filtrado glomerular; por tanto, se recomienda monitorización de la función renal.

- Agonistas PPAR: Los PPAR son receptores que transcriben y regulan la respuesta inflamatoria modulando IL-6 y regulan la expresión de genes antiinflamatorios como IL-1ra y IKB $\alpha$ . En el caso específico de los PPAR $\delta$  mejoran:
  - La sensibilidad a la insulina.
  - Disminuye la lipogénesis.
  - Aumenta el transporte y la oxidación de ácidos grasos.
  - Actividad antiinflamatoria en células de Kupffer (105).

En este grupo podemos situar al Elafibranor que reduce la concentración de TG plasmáticos, aumenta HDL y mejora la sensibilidad a la insulina en hígado, músculo, tejido adiposo y los niveles de transaminasas.

En 2013 en un estudio con pacientes no cirróticos durante un año y una dosis de 120 mg/día de elafibranor, se demostró una mejoría en la resolución histológica de esteatohepatitis y EHNA score, observándose un ligero aumento de creatinina tan solo (106).

- Agonistas GLP-1R: La incretina GLP-1 (Glucagon like peptide-1) es una hormona intestinal que aumenta la síntesis de insulina e inhibe el glucagón. La Liraglutida es un agonista GLP-1 de larga duración, seguro y bien tolerado que fue aprobado para el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 y sobrepeso; según el estudio LEAN 52 pacientes fueron tratados durante 48 semanas observándose una mejoría en peso del 39 % y resolución completa de su esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis (107).
- Inhibidores DPP-4 (dipeptidil peptidasa tipo IV): en este grupo se incluyen fármacos como la Sitagliptina y Vildagliptina. Estos fármacos no están recomendados en el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica, ni mejoraron

la esteatosis ni NASH score o fibrosis en un estudio de prediabéticos y diabéticos con EHMET (108).

- Aranchol: es un ácido sintético mixto (graso-biliar) que inhibe la enzima que cataliza la producción de grasas monoinsaturadas a partir de los ácidos grasos del hígado.

Un ensayo en 60 pacientes de EHMET que recibieron 300 mg/día, demostró que este fármaco fue seguro y efectivo en la reducción de la concentración de grasa hepática durante 12 semanas de tratamiento y medido mediante espectroscopia, también se asoció a un aumento de nivel de adiponectina (109).

### **B. ESTRÉS OXIDATIVO-INFLAMACIÓN**

Existen dos receptores (CCR2 y CCR5) que son los implicados en la inflamación y la fibrosis en la esteatohepatitis. Estas vías de señalización proinflamatorias en el hígado producen un daño al activarse las células Kupffer (110).

El fármaco CENICRIVIROC es un antagonista de dichos receptores y los datos del ensayo Centaur (289 pacientes con NAS score >2) mostraron una mejoría en la balonización y la inflamación lobulillar; por otra parte en pacientes con NAS score >5 mejoró la fibrosis hepática y se reducen también los niveles de marcadores de inflamación IL-1 $\beta$ , IL- 6 y PCR (111).

El fármaco EMRICASAN es un inhibidor de las enzimas caspasas, implicadas en la inflamación EHMET, ha demostrado mejorar los biomarcadores de la inflamación, disminuyendo los niveles de ALT (72).

El fármaco SELONSERTIB es un inhibidor de la ASK1 (proteína que interviene en la apoptosis bajo condiciones de estrés oxidativo), se ha evaluado en el tratamiento de la esteatohepatitis, mostrando un grado de reducción del grado de fibrosis hepática en un 43 % (112).

### C. FIBROSIS HEPÁTICA

Es el objetivo principal del tratamiento de EHMET. El fármaco SIMTUZUMAB es un anticuerpo monoclonal contra la Lysyl oxidase like-2 (LOXL2) o enzima profibrótica de los hepatocitos, que ha demostrado su eficacia en reducir la fibrosis en modelos experimentales pero falta evidencia en ensayos clínicos (113).

### D. OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Los Ácidos grasos omega-3 mejoran los niveles de TG en sangre y reducen los efectos proinflamatorios del hígado, favorece la sensibilidad periférica a la insulina, mejorando las cifras de transaminasas en concreto ALT y niveles de HDL colesterol. Pero no existen estudios que avalen la eficacia en EHMET (114).

## 1.7.5. OTROS TRATAMIENTOS

En pacientes con intentos fallidos de cambios de estilo de vida e importantes comorbilidades se puede indicar procedimientos quirúrgicos para tratar la obesidad como la cirugía bariátrica con el fin de disminuir el peso corporal como alternativa con un IMC  $>40\text{Kg}/\text{m}^2$  o  $>35\text{Kg}/\text{m}^2$ ; no significa que la EHMET por si solo se considere indicación de cirugía bariátrica.

Siempre se debe valorar previamente la gravedad de la enfermedad hepática antes de ser tratada con cirugía bariátrica, puesto que si el paciente tiene una cirrosis descompensada sería una contraindicación para la cirugía bariátrica (115).

Cuando se trata de esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica avanzada, la cirugía bariátrica ha demostrado efectos beneficiosos ya que estas revierten de manera coste-efectiva. Se ha demostrado mejoría histológica en relación a la inflamación lobulillar, balonización y fibrosis después de un año de la intervención (22).

El tipo de cirugía bariátrica debe individualizarse en función del índice de masa corporal, factores de riesgo cardiovascular asociados y otras comorbilidades asociadas.

## 1.8. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La evolución de fibrosis en pacientes con EHMET y EHNA es del 33,6% siendo mayor en los pacientes con EHNA (116).

La DM2 es el factor principal de riesgo de progresión, con una tasa de EHNA del 80 % y de fibrosis avanzada 30-40% (117). La RI desempeña un papel fundamental en la progresión de EHMET que debe ser controlada.

La obesidad central, la HTA y la dislipemia aterogénica son factores que condicionan también la evolución.

Un metaanálisis reciente pone de evidencia que la EHMET está asociada con un aumento de riesgo y de la gravedad de la enfermedad renal crónica (79).

El síndrome de apnea del sueño se asocia a que la hipoxia intermitente hace descender el metabolismo lipídico (118).

Por otra parte, el cáncer, tanto gastrointestinal (estómago, páncreas, colon y esófago) como extraintestinales (riñón y mama) es la segunda causa de muerte en pacientes con EHMET.

El factor que más impacta en el pronóstico de los pacientes con EHMET es la fibrosis hepática. Se estima que con un estadio F2, un 13 % desarrolla cirrosis y con un estadio F3, el 25% y llega a CHC en ausencia de cirrosis (119).

Por lo tanto, es necesario hacer un seguimiento a estos pacientes en función del grado de fibrosis:

- Pacientes con EHMET sin factores de riesgo ni fibrosis hay que revalorar la fibrosis cada 4-5 años o si desarrolla DM2.
- Pacientes con EHNA sin fibrosis significativa cada año, calculando NFS y/o FIB-4 y realizar ET y ecografía abdominal.
- Pacientes con fibrosis significativa, seguimiento semestral y screening de CHC.



## 2. JUSTIFICACIÓN





## 2. JUSTIFICACIÓN

La EHMET ha alcanzado dimensiones de pandemia y el primer escalón para su tratamiento es la modificación del estilo de vida mediante la realización de ejercicio físico y recomendaciones dietéticas. Hasta la fecha se ha estudiado el efecto de varios tipos de dietas, pero los diseños no son homogéneos y no siempre se evalúa la EHMET con la misma herramienta diagnóstica, lo que dificulta la extracción de conclusiones consistentes.

La EHMET es la causa más común de patología hepática crónica en el mundo desarrollado y la progresión de esta enfermedad desde esteatosis simple a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis que representa un problema emergente de salud pública. La prevalencia es creciente en el mundo occidental y varía entre un 20% -30% en la población adulta en general en nuestro medio.

Además de los factores ambientales están involucrados factores genéticos, uno de los más conocidos el polimorfismo del PNPLA3, pero aún no hay evidencia suficiente sobre el impacto de este polimorfismo en la respuesta a la dieta, aunque sí es conocida su implicación en formas de EHMET más severas.

Es bien sabido que la dieta con patrón mediterráneo presenta beneficios para la salud y puede prevenir la obesidad, la diabetes y afecciones cardiovasculares (120). Es una dieta muy apetecible y favorable y puede conducir a una mayor adherencia entre las personas que hacen dieta a largo plazo. El beneficio de la DM sobre la EHMET, deriva fundamentalmente del aporte de energía procedente de la ingesta de AGMI presentes por ejemplo en el AOVE y en los frutos secos.

Por otra parte, más del 90% de los pacientes con EHMET presentan obesidad, por lo que creemos que en nuestro estudio los modelos de intervención dietética además de un patrón mediterráneo, deben ser hipocalóricos, ya que la pérdida de

peso se relaciona de manera directa con la mejoría de la histología hepática de pacientes con EHMET como ya se ha demostrado en varios estudios. Nos planteamos la necesidad de realizar un estudio basado en un diseño de ensayo clínico aleatorizado comparando la DM con una dieta isocalórica hipograsa sin AOVE ni frutos secos, para poder evaluar el efecto de la composición de la dieta más allá de la restricción calórica en la evolución de los pacientes con EHMET, así como la influencia del polimorfismo del PNPLA3 en la respuesta a la dieta.





### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





## 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 3.1. HIPÓTESIS

La intervención dietética asociada a pérdida de peso presenta efectos beneficiosos y terapéuticos en pacientes diagnosticados de EHMET siendo la piedra angular del tratamiento. El polimorfismo genético I148M del PNPLA3 influye en la respuesta a la dieta en pacientes con EHMET.

### 3.2. OBJETIVOS

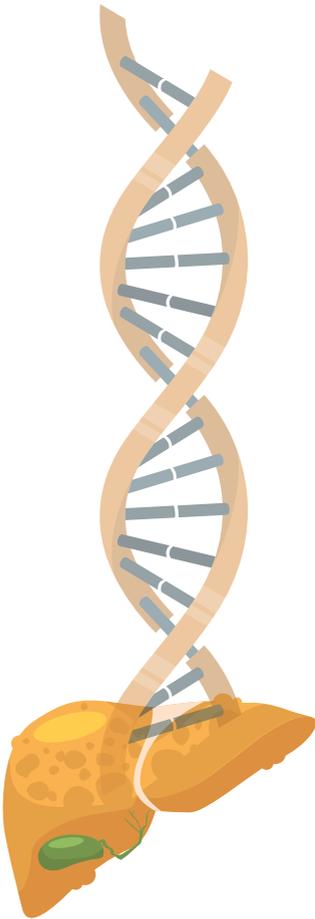
- **Objetivo primario:**
  - Comparar los efectos de una dieta hipocalórica con patrón de mediterráneo rica en AOVE y frutos secos, frente a una dieta hipocalórica baja en grasa durante 3 meses sobre la mejoría del perfil hepático y antropométrico de los pacientes con EHMET.
- **Objetivos secundarios:**
  - Analizar los cambios dinámicos de algunos paneles de biomarcadores séricos o índices clínico-analíticos no invasivos de esteatosis (FLI, HSI, LAP), y de fibrosis hepática (NAFLD-FS, FIB-4, HEPAMET fibrosis score) tras las dos intervenciones dietéticas.
  - Evaluar la mejoría de la fibrosis hepática valorada mediante elastografía de transición tras la intervención dietética y su relación con la pérdida de peso alcanzada.

- Analizar el efecto de la intervención dietética sobre los factores de riesgo cardiovascular clásicamente asociados a la EHMET (perfil glucémico, lipídico, SM).
- Analizar el papel del polimorfismo genético I148M del PNPLA3 en la respuesta a la intervención dietética valorado por la resolución del NASH (NASH resolution).





## 4. MATERIAL Y MÉTODOS





## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, observacional, multicéntrico, de intervención y aleatorizado basado en intervención nutricional con dos dietas hipocalóricas en pacientes con EHMET diagnosticada histológicamente. (Figura 8 y 9).

### 4.2. ÁMBITO DE REALIZACIÓN

El estudio se ha realizado en pacientes atendidos en las consultas de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) y del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla diagnosticados de EHMET por biopsia hepática.

### 4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

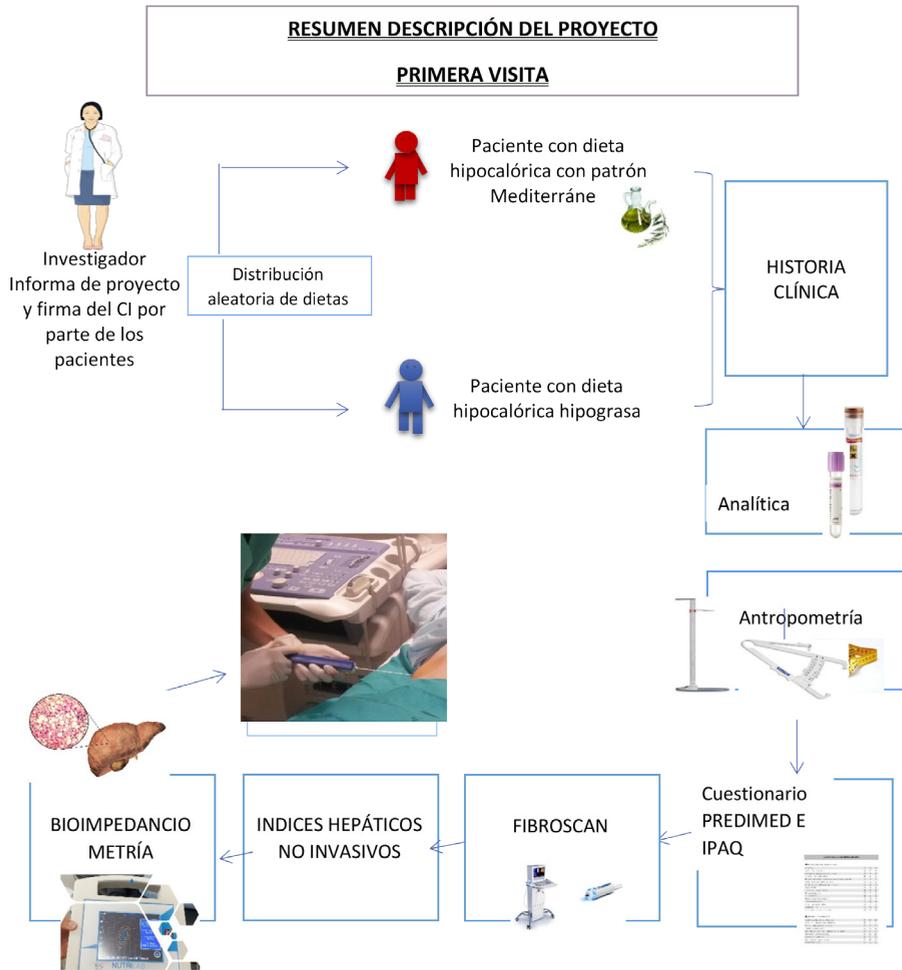
Se incluyeron pacientes de edades comprendidas entre 18 y 80 años, diagnosticados de EHMET con biopsia hepática según práctica clínica habitual atendidos en las consultas de los Hospitales: HCUV (n=54) y Hospital Virgen del Rocío (n=16). Previa a su participación, los pacientes debían cumplir los criterios de inclusión y no presentar ninguno de los de exclusión, detallados a continuación. Los pacientes firmaron consentimiento informado y recibieron la hoja de información al paciente y el investigador responsable se aseguró de que comprenden el estudio. Los pacientes incluidos en este estudio fueron diagnosticados de EHMET por biopsia hepática, incluyendo pacientes con y sin NASH y con todos los estadios de fibrosis hepática.

### Criterios de inclusión

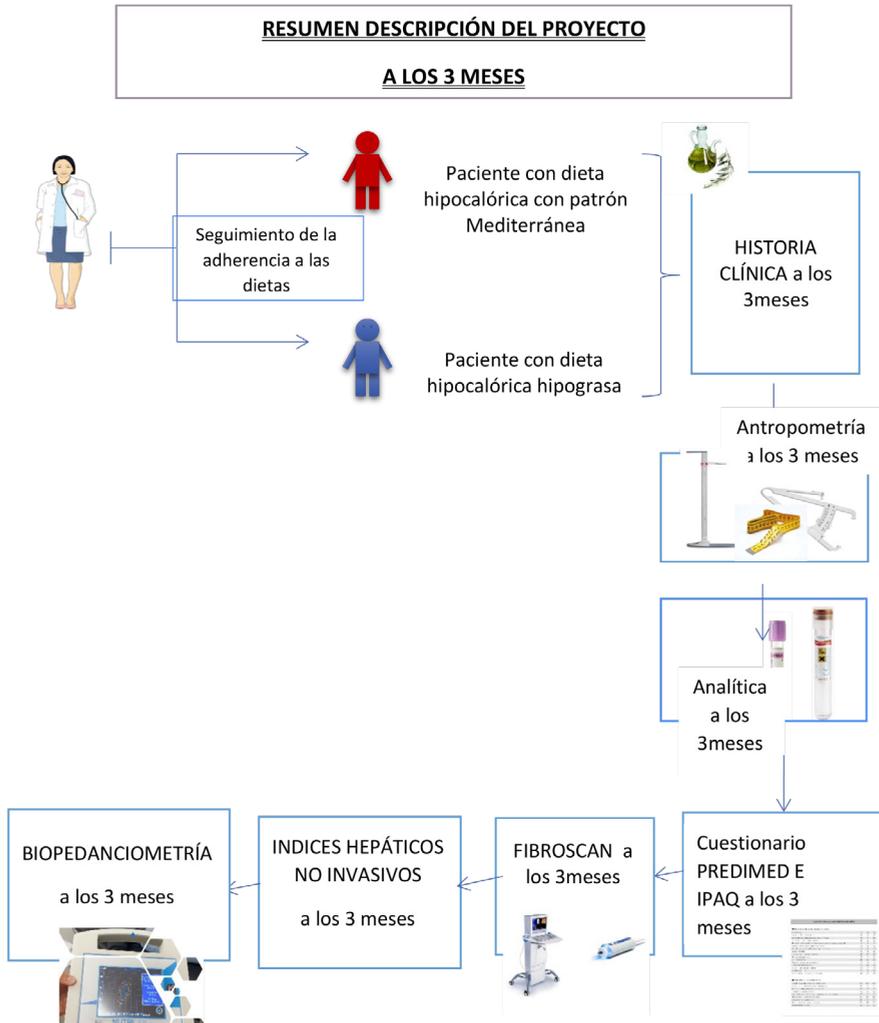
- Edad entre 18 y 80 años.
- IMC  $\geq$  25 Kg/m<sup>2</sup>.
- Diagnóstico de EHMET en la biopsia hepática un máximo 6 meses antes del estudio con presencia de:
  - esteatosis macrovesicular  $>5\%$ , inflamación lobular o degeneración balonizante.
- En caso de presencia de DM2, ésta debe ser estable y controlada (HbA1c  $<$  9% y dosis estables de fármacos antidiabéticos durante los últimos 3 meses).
- Pacientes que no hayan participado previamente en ningún ensayo clínico para esta patología.
- Pacientes que sin control dietético con intención de perder peso en al menos 6 meses previos a su participación.
- Ausencia de consumo de alcohol en su historia clínica.

## Criterios de exclusión

- Hepatopatía de otra causa como hepatitis virales, autoinmunes, hepatotoxicidad, hemocromatosis, enfermedad de Willson o déficit de alfa-uno antitripsina o uso de drogas esteatogénicas.
- Cirrosis descompensada o hepatocarcinoma.
- Cirugía bariátrica previa.
- Consumo significativo de alcohol (> 1 bebida estándar por día).
- Enfermedad tiroidea no controlada.
- Consumo de fármacos con potencial beneficio para la EHMG (ej. vitamina E).
- Diabetes tipo I.
- Insuficiencia renal crónica.
- Embarazo o lactancia.
- Participación en un programa de pérdida de peso activo.
- Empleo de medicamentos para perder peso o pioglitazona.
- Pérdida de > 5% del peso antes de la randomización.
- Problemas psiquiátricos importantes.
- Alergias a frutos secos.



**FIGURA 8:** Resumen descripción del proyecto primera visita.



**FIGURA 9:** Resumen descripción del proyecto a los 3 meses.

## 4.4. VARIABLES ESTUDIADAS

Se estudiaron variables epidemiológicas, antropométricas y bioquímicas que aparecen representadas en las tablas 3, 4 y 5:

**TABLA 3:** Variables epidemiológicas.

NOMBRE DE LA VARIABLE
Sexo
Edad
Comorbilidades previas
Hábitos tóxicos
Tratamiento farmacológico

**TABLA 4:** Variables antropométricas.

VARIABLES ANTROPOMETRICAS		
Altura	m	Estadímetro
Peso	kg	Báscula seca
IMC	kg/m <sup>2</sup>	(Peso/talla <sup>2</sup> )
Perímetro de cintura	cm	Cinta métrica
Perímetro de cadera	cm	Cinta métrica
ICC	-	Perímetro de cintura/Perímetro de cadera
Masa grasa	Kg	Bioimedanciometria

TABLA 5: Variables bioquímicas.

VARIABLES BIOQUIMICAS	Unidades	Valores de referencia
Glucemia	mg/dL	60 - 110 mg/dL
Colesterol total	mg/dL	110 – 220 mg/dL
HDL-Colesterol	mg/dL	35 – 70 mg/dL
LDL-Colesterol	mg/dL	130 – 160 mg/dL
Triglicéridos	mg/dL	50 - 170 mg/dL
Ácido úrico	mg/dL	2,4-5,7 mg/dL
Urea	mg/dL	10 - 50 mg/dL
Creatinina	mg/dL	0.6 - 1,1 mg/dL
GOT	U/L	1 – 37 UI/L
GPT	U/L	1 - 40 UI/L
GGT	U/L	1 – 50 UI/L
Fosfatasa alcalina	U/L	98 – 279 UI/L
Bilirrubina	mg/dL	0,3 - 1,4 mg/dL
Proteínas totales	g/dL	6,6 - 8,7 g/dL
Albumina	g/dL	3,5-5 mg/dl
Ferritina	ng/mL	15-150 ng/mL
HbA1c	%	4,5-5,7 %
Insulina basal	μU/mL	2 – 30 μU/mL
PCR	mg/dL	0 - 8 mg/L
Hemoglobina	μL	4,2-5,2x10 <sup>6</sup> / μL
Leucocitos	μL	4-10 x10 <sup>3</sup> / μL
Linfocitos	μL	0,9-5,2 x10 <sup>3</sup> / μL
Neutrófilos	μL	1,8-8 x10 <sup>3</sup> / μL
Na	mEq/L	135-153 mEq/L
Cl	mEq/L	90-110 mEq/L
Ca	mg/dL	8-11 mg/dL
K	mEq/L	4,4 mEq/L
Fe	g/dl	50-150 g/dl
P	mg/dl	2,7-4,5 mg/dl

\*HDL: High density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; GOT: Transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica; GGT: Gamma-glutamyl transferasa; HB1AC: Hemoglobina glicosilada; PCR: Reacción en la cadena de la polimerasa; Na: Sodio; CL: Cloro; Ca: Calcio; K: Fósforo; Fe: Hierro; P: potasio.

## BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA

La biopsia es un procedimiento por el cual se extrae una pequeña muestra de tejido hepático a través de una aguja por el abdomen, para examinarlo en busca de signos de enfermedad o lesión.

Se realizó en todos los pacientes incluidos en el ensayo, previo consentimiento informado y preparación para el procedimiento.

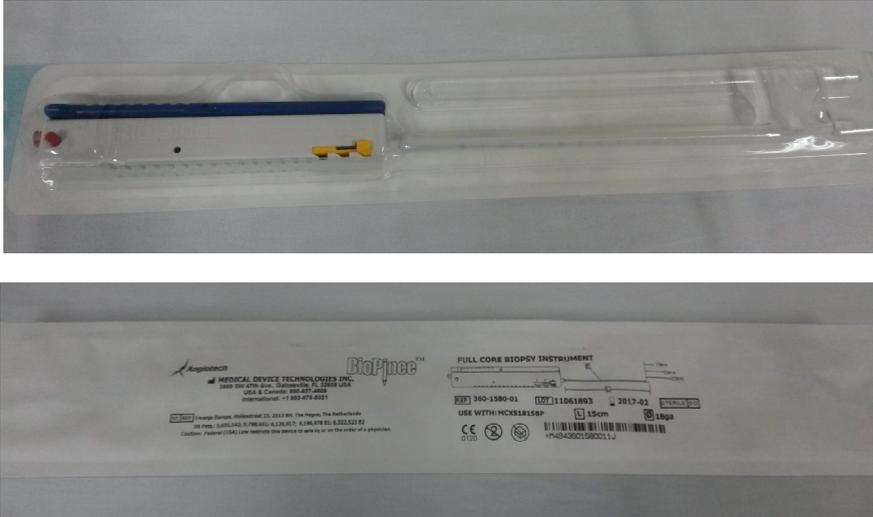
La técnica consiste en colocar al paciente en decúbito supino con mano derecha detrás de la cabeza para localizar el punto de máxima matidez hepática que se halla en octavo arco costal. Con la sonda del ecógrafo se confirma el punto donde proceder a la biopsia marcado sobre la piel del paciente.

El campo de trabajo siempre tiene que ser un punto estéril, con paño y zona de piel limpia (figura 10). Tras desinfección de la zona, se inyecta sobre el borde superior de la costilla, en espacio intercostal, solución anestésica mepivacaína al 2%, 20 ml. Tras anestesiar la zona se procede a introducir la aguja (figura 11), en ocasiones con una pequeña incisión con bisturí para facilitar apertura, se atraviesa tejido subcutáneo, peritoneo parietal hasta hígado.

El cilindro que se extrae del tejido hepático es de 29 mm de longitud, con un golpe de aguja de 33 mm. El paciente debe mantener en todo momento una fase de espiración mientras se procede a ello, se realiza en escasos segundos (figura 12). La muestra es analizada en el Servicio de Anatomía Patológica.



**FIGURA 10:** Material necesario para biopsia en zona estéril.



**FIGURA 11:** Aguja de biopsia precargada.



**FIGURA 12:** Realización de la biopsia al paciente.

## 4.5. VISITAS Y EVALUACIONES

Las visitas y evaluaciones a todos los pacientes se realizaron en el momento basal tras la realización de la biopsia hepática y a los 3 meses tras iniciar el tratamiento con la dieta correspondiente; se recogieron las variables clínicas, nutricionales, AF y antropométricas que se indican en apartado 3.4 y se les realizó un análisis bioquímico en sangre. También se realizó un Fibroscan® y se calcularon los índices no invasivos de esteatosis y de fibrosis. Entre la visita inicial (basal) y final (3 meses) se realizaron dos visitas intermedias (mes 1) y (mes 2) con determinación de las encuestas nutricionales, medidas antropométricas básicas y AF y para garantizar la adherencia a la dieta.

### 4.5.1. PRIMERA VISITA

En una entrevista inicial presencial, se informó a los pacientes del estudio, características, ventajas e inconvenientes. Después de que los participantes firmasen el consentimiento informado, se aleatorizó a uno de los dos tipos de dieta (tabla de números aleatoria), las cuales fueron explicadas con detalle por un Nutricionista.

En la primera visita médica se valoraron: Antecedentes familiares de enfermedad hepática, antecedentes personales de DM, HTA, cirugía bariátrica, consumo de tabaco y alcohol, AF, medicamentos hepatotóxicos, parámetros antropométricos en la exploración física como peso, talla, IMC, presión arterial, cintura, cadera y pliegues subescapular, tricpital, oblicuo y bíceps.

En esta visita se realizó:

- A. Cuestionario de adherencia a DM (Predimed).
- B. Entrega de dietas.
- C. Cuestionario Dieta-Control.
- D. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ).
- E. Mediciones Antropométricas.
- F. Impedanciometría multifrecuencia octopolar.
- G. Analítica.
- H. Elastografía hepática o Fibroscan.
- I. Índices no invasivos de esteatosis y de fibrosis.

## A) CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A DM

Se le entregó al paciente un **CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A DM (PREDIMED) (ANEXO1)**. Es un instrumento de valoración dietética que está formado por un conjunto de preguntas en total 14 que pretenden dar información sobre la adherencia del paciente a la DM.

## B) DIETAS:

El dietista personalizó el mensaje adaptándolo a la condición clínica, las preferencias, las creencias del participante y se aleatorizó a DM o una dieta baja en grasas:

### B.1. DIETA HIPOCALÓRICA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO

**Se le entregaron y explicaron las siguientes recomendaciones:**

#### 1. Recomendaciones grupo DM

Si el consumo de vino/ cerveza es habitual, se recomendará tomar una copa de vino por día para los hombres, 150 ml y para las mujeres, 100 ml) durante las comidas.

Se permitirá el consumo moderado para los siguientes alimentos: nueces, almendras y avellanas (crudas y sin sal), aceite de oliva, pescado azul (recomendado para la ingesta diaria), mariscos, queso bajo en grasa, chocolate (solo chocolate negro, con más de 75% de cacao). Se aconseja un consumo limitado ( $\leq 1$  porción por semana) para el jamón curado, la carne roja (después de eliminar toda la grasa visible) y los quesos curados o grasos. Evitar consumo de salsas.

#### RECOMENDADO

- Aceite de oliva  $\geq 4$  cucharadas / día.
- Nueces, avellanas, almendras  $\geq 3$  porciones / semana.
- Frutas frescas  $\geq 3$  porciones / día.
- Verduras  $\geq 2$  porciones / día.

- Pescado (especialmente pescado graso) y mariscos  $\geq 3$  porciones / sem.
- Legumbres  $\geq 3$  porciones / sem.
- Sofrito  $\geq 2$  porciones / sem.
- Carne blanca (pollo, pavo, conejo) en lugar de carne roja.
- Vino con comidas (opcionalmente solo para bebedores habituales)  $\geq 7$  vasos / sem.

#### DESACONSEJADO

- Productos comerciales de panadería, dulces y repostería; 3 porciones / sem.
- Grasas tipo mantequillas o /margarinas; 1 porción / día.
- Carne roja y procesada; 1 porción / día.

#### PLANIFICACIÓN DEL MENÚ

Objetivo: Dieta de 1500 kilocalorías, con 35%-40% del valor calórico total proveniente de grasas, 40-45% de hidratos de carbono y aproximadamente un 20% del total de la energía de proteínas. Fibra dietética entre 30 y 35 g.

Pauta para el menú: 45% hidratos de carbono, 35% grasa, 20% proteínas.

#### EJEMPLO DE MENÚ SEMANAL DIETA HIPOCALÓRICA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO (ANEXO 2).

## ANÁLISIS GLOBAL

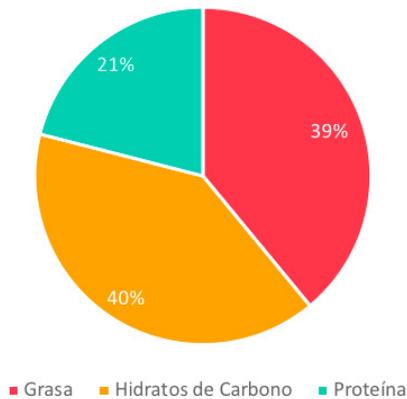
Dieta con un total de 1487 Kcal, compuesta por 57 g de grasas, 147 g de hidratos de carbono, 74 g de proteína y 34 g de fibra alimentaria (tabla 6).

**TABLA 6:** Composición de la dieta hipocalórica con patrón mediterráneo.

<b>1487</b> kcal Energía	<b>57</b> g Grasa	<b>147</b> g H. Carbono	<b>74</b> g Proteína	<b>34</b> g Fibra alimentaria
-----------------------------	----------------------	----------------------------	-------------------------	-------------------------------------

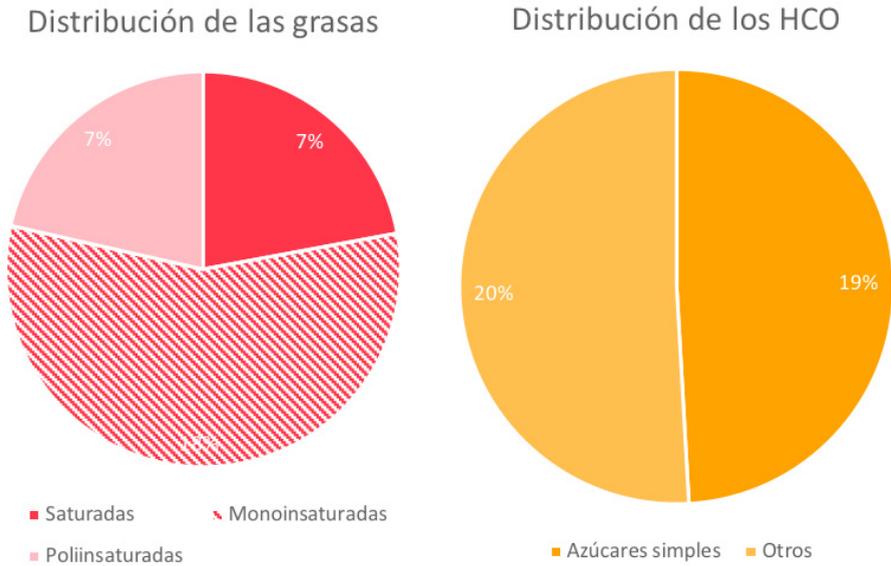
En cuanto a la distribución de macronutrientes hay que destacar que un 40 % eran hidratos de carbono, 39% grasas y un 21 % proteínas (figura 13):

Distribución de macronutrientes



**FIGURA 13:** Distribución de macronutrientes de dieta hipocalórica con patrón mediterráneo.

En el siguiente esquema se observa la distribución de grasas saturadas (7%), monoinsaturadas (13%), poliinsaturadas (7%) y de hidratos de carbono en azúcares simples (20%) y otros (19%). (Figura 14).



**FIGURA 14:** Distribución de grasas e hidratos de carbono.

### APORTE DE MICRONUTRIENTES

Existen nutrientes necesarios para el organismo en la mayoría de las funciones celulares en pequeñas cantidades de vitaminas y minerales derivados de la ingesta de alimentos. Aquí se presentan los aportados en la dieta con patrón mediterráneo (tabla 7).

**TABLA 7:** Aporte de micronutrientes en dieta hipocalórica con patrón mediterráneo.

	PROMEDIO SEMANA	IDR*	% CUMPLIMIENTO
<i>Tiamina (mg)</i>	1,34	1,1	122,1
<i>Riboflavina (mg)</i>	1,34	1,7	79,0
<i>Niacina (mg)</i>	18,64	19	98,1
<i>Vit. B6 (mg)</i>	No hay datos	1,8	–
<i>Ác. Fólico (µg)</i>	No hay datos	400	–
<i>Vit. B12 (µg)</i>	1,85	2	92,5
<i>Vit. C (mg)</i>	277,90	60	463,2
<i>Vit. A (µg)</i>	763,76	1000	76,4
<i>Vit. D (µg)</i>	2,17	5	43,3
<i>Vit. E (mg)</i>	12,67	12	105,6
<i>Ca (mg)</i>	661,51	800	82,7
<i>P (mg)</i>	1191,10	700	170,2
<i>K (g)</i>	No hay datos	3500	–
<i>Mg (mg)</i>	355,33	350	101,5
<i>Fe (mg)</i>	12,77	10	127,7
<i>Zn (mg)</i>	8,50	15	56,7
<i>I (µg)</i>	No hay datos	140	–
<i>Se (µg)</i>	No hay datos	70	–

Ca: Calcio; P: Fósforo; K: Potasio; Mg: Magnesio; Fe: Hierro; Zn: Zinc; I: iodo; Se: Selenio.

\* Ingestas Dietéticas de Referencia para Hombres entre 40-49 años de edad.

**Las pautas generales para seguir la DM** que los dietistas/médicos proporcionaron a los participantes incluyeron las siguientes recomendaciones positivas:

- a) Uso de aceite de oliva para cocinar y aderezar platos (una cucharada sopera por persona y comida; 2 cucharadas soperas de aceite de oliva cada día);
- b) Consumo de  $\geq 2$  porciones diarias de vegetales (al menos uno de ellos como vegetales frescos en una ensalada), descontando las guarniciones;
- c)  $\geq 2$ -3 raciones diarias de frutas frescas;
- d)  $\geq 3$  porciones semanales de legumbres;
- e)  $\geq 3$  porciones semanales de pescado blanco (al menos una de pescado graso); marisco (recomendado ocasionalmente);

- f)  $\geq 1$  porción semanal de nueces o frutos secos crudos (porciones de 30 gramos, un puñado);
- g) Seleccione carnes blancas (aves de corral sin piel o conejo) en lugar de carnes rojas o carnes procesadas (hamburguesas, salchichas);
- h) Cocinar regularmente (al menos dos veces a la semana) con tomate, ajo y cebolla agregando o no otras hierbas aromáticas. Esta salsa se hace hirviendo a fuego lento los ingredientes picados con abundante aceite de oliva. Añadir esta salsa a comidas con verduras, pasta, arroz y otros platos;
- i) Beber abundante agua, al menos 2 litros al día;
- j) Consumir 3-4 huevos a la semana.

También se dieron **recomendaciones restrictivas** para eliminar o limitar el consumo de crema, mantequilla, margarina, carne fría, paté, pato, bebidas carbonatadas y / o azucaradas, pasteles, productos de panadería industrial (como pasteles, donas o galletas), postres industriales (budines, natillas), patatas fritas y pasteles y dulces, precocinados como las pizzas, canelones, etc.

Si el consumo de vino/ cerveza era habitual, se recomendó tomar una copa de vino por día (más grande para los hombres, 150 ml, y para las mujeres, 100 ml) durante las comidas o un vaso de cerveza de 200-250 ml.

Se permitió el consumo moderado para los siguientes alimentos: nueces, almendras y avellanas (crudas y sin sal), aceite de oliva, pescado azul (recomendado para la ingesta diaria), mariscos, queso bajo en grasa, chocolate (solo chocolate negro, con más de 75% de cacao). Se aconsejó un consumo limitado ( $\leq 1$  porción por semana) para el jamón curado, la carne roja (después de eliminar toda la grasa visible) y los quesos curados o grasos. Evitar consumo de salsas.

- » A los pacientes de la rama de DM rica en aceite de oliva se les proporcionó el aceite de oliva necesario para los 3 meses según la dieta establecida (“Oli-duero Prestigio”, Grupo Matarromera) cuyas características se especifican en el **ANEXO 3**.

## B.2. DIETA BAJA EN GRASA HIPOCALÓRICA

### RECOMENDADO

- Productos lácteos bajos en grasa  $\geq 3$  porciones / día.
- Pan, patatas, pasta, arroz  $\geq 3$  porciones / día.
- Frutas frescas  $\geq 3$  raciones / día.
- Verduras  $\geq 2$  raciones / día.
- Pescado y marisco magro  $\geq 3$  raciones / semana.

### DESACONSEJADO

- Aceites vegetales (incluido el aceite de oliva)  $\leq 2$  cucharadas / día.
- Productos de panadería, dulces y pastelería comerciales  $\leq 1$  porción / semana.
- Nueces, avellanas, almendras y refrigerios fritos  $\leq 1$  porción / semana.
- Carne roja y procesada grasos  $\leq 1$  porción / semana.
- Grasa visible en la carnes y sopas: eliminar siempre.
- Pescados grasos, mariscos enlatados en aceite  $\leq 1$  porción / semana.
- Grasas para untar tipo mantequilla, margarinas propagadas  $\leq 1$  porción / semana.
- Sofrito  $\leq 2$  porciones / semana.

### PLANIFICACIÓN DEL MENÚ

Objetivo: Dieta de 1500 kilocalorías, con  $< 30\%$  del valor calórico total proveniente de grasas. Pauta para el menú: 55% hidratos de carbono, 25% grasa, 20% proteínas.

### EJEMPLO DE MENÚ SEMANAL DE DIETA BAJA EN GRASAS HIPOCALÓRICA (ANEXO 4).

## ANÁLISIS GLOBAL

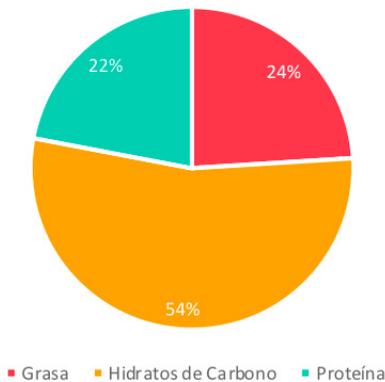
Dieta con un total de 1488 Kcal, compuesta por 37 g de grasas, 159 g de hidratos de carbono, 77 g de proteína y 37 g de fibra alimentaria (Tabla 8).

**TABLA 8:** Composición de la dieta baja en grasas hipocalórica.

<b>1488</b> kcal	<b>37</b> g	<b>159</b> g	<b>77</b> g	<b>37</b> g
Energía	Grasa	H. Carbono	Proteína	Fibra alimentaria

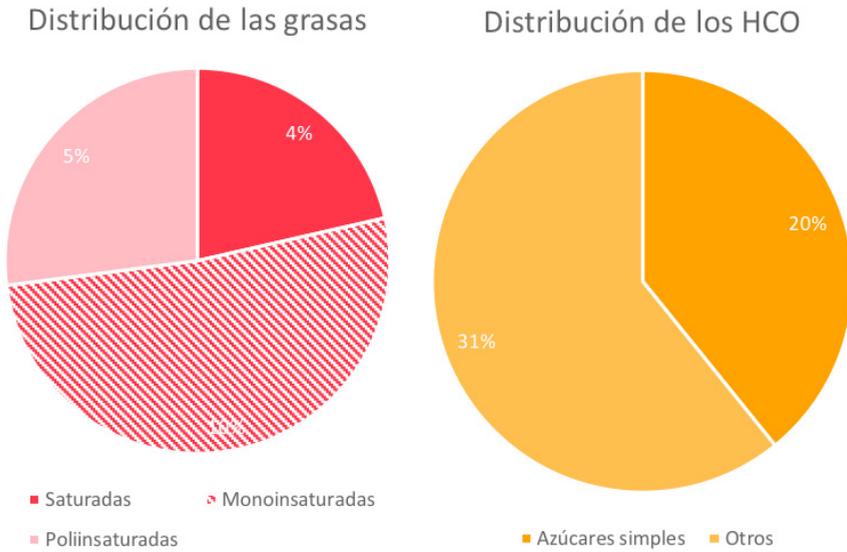
En cuanto a la distribución de macronutrientes hay que destacar que un 54 % eran hidratos de carbono, 24% grasas y un 22 % proteínas (figura 15):

Distribución de macronutrientes



**FIGURA 15:** Porcentaje de distribución de macronutrientes en la dieta baja en grasas hipocalórica.

En el siguiente esquema se observa la distribución de grasas saturadas (4%), monoinsaturadas (10%), poliinsaturadas (5%) y de hidratos de carbono en azúcares simples (31%) y otros (20%). (Figura 16).



**FIGURA 16:** Distribución de grasas e hidratos de carbono.

### APORTE DE MICRONUTRIENTES

Existen nutrientes necesarios para el organismo en la mayoría de las funciones celulares en pequeñas cantidades de vitaminas y minerales derivados de la ingesta de alimentos. Aquí se presentan los aportados en la dieta baja en grasas hipocalórica (Tabla 9).

**TABLA 9:** Aporte de micronutrientes de la dieta baja en grasas hipocalórica.

	PROMEDIO SEMANA	IDR*	% CUMPLIMIENTO
<i>Tiamina (mg)</i>	1,46	1,1	132,5
<i>Riboflavina (mg)</i>	1,39	1,7	81,0
<i>Niacina (mg)</i>	21,09	19	111,0
<i>Vit. B6 (mg)</i>	No hay datos	1,8	/
<i>Ác. Fólico (μg)</i>	No hay datos	400	/
<i>Vit. B12 (μg)</i>	1,85	2	92,5
<i>Vit. C (mg)</i>	252,33	60	420,5
<i>Vit. A (μg)</i>	1088,20	1000	108,8
<i>Vit. D (μg)</i>	1,40	5	28,0
<i>Vit. E (mg)</i>	10,67	12	88,9
<i>Ca (mg)</i>	621,63	800	77,7
<i>P (mg)</i>	1228,34	700	175,5
<i>K (g)</i>	No hay datos	3500	/
<i>Mg (mg)</i>	393,96	350	112,6
<i>Fe (mg)</i>	13,61	10	136,1
<i>Zn (mg)</i>	9,09	15	60,6
<i>I (μg)</i>	No hay datos	140	/
<i>Se (μg)</i>	No hay datos	70	/

*Ca:* Calcio; *P:* Fósforo; *K:* Potasio; *Mg:* Magnesio; *Fe:* Hierro; *Zn:* Zinc; *I:* iodo; *Se:* Selenio.

\* Ingestas Dietéticas de Referencia para Hombres entre 40-49 años de edad.

Las pautas generales para seguir la **dieta control hipocalórica baja en grasas** que los dietistas/médicos proporcionaron a los participantes incluyeron las siguientes recomendaciones:

- Los consejos sobre verduras, carne roja y carnes procesadas, productos lácteos altos en grasa y dulces coinciden con las recomendaciones de la DM, pero se insta al paciente a que restrinja al mínimo el uso de aceite de oliva para cocinar y rehogar y el consumo de nueces, avellanas, almendras, y los pescados grasos azules.

Se utilizó una puntuación cuantitativa de 9 ítems de cumplimiento con la dieta baja en grasa (cuestionario dieta-control) como un instrumento de evaluación.

### **C) CUESTIONARIO DIETA-CONTROL ADHERENCIA:**

Elaborado con el fin de recoger información individual sobre la adherencia de la dieta control baja en grasa (121). Para valorar la adherencia a la DM se empleó el cuestionario Predimet (ANEXO 5).

### **D) CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA IPAQ**

Se le entregó al paciente un **CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA IPAQ (ANEXO 6)**, en formato corto de los últimos 7 días diseñado para ser utilizado con adultos (15- 69 años).

Además, se recomendaron las siguientes pautas sobre la realización de ejercicio físico:

- Caminar durante una hora, 4 días a la semana a una intensidad que no supere el 60% del Volumen de oxígeno máximo de cada persona.

Utilizamos la fórmula de Karvonen para calcular la intensidad a la que deberá hacer el ejercicio cada persona.

$$\text{Objetivo (60\% FC)} = (220\text{-edad}) \times 0,6 + \text{FC reposo.}$$

Para una persona de 50 años con una FC reposo de 56 lpm, la FC objetivo en el ejercicio sería de 158 lpm:  $220-50=170 \times 0,6 = 102+56 = 158$  lpm.

El resultado nos indica las pulsaciones máximas por minuto a la que la persona debe realizar el ejercicio.

## E) VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS



**FIGURA 17:** Mediciones antropométricas en el paciente.

- PESO, TALLA E IMC: El peso se midió con ropa, pero sin calzado con una precisión de +/- 0,1 kg, empleando una báscula Seca Digital (Seca, Madrid, España) (Figura 18). La altura se midió con el paciente erguido hasta la medida más exacta empleando un estadímetro.
- El cálculo del índice de masa corporal (IMC) se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla}^2 (\text{m}^2)}$$



**FIGURA 18:** Báscula seca digital.

- CINTURA, CADERA E ICC: el perímetro de la cintura y de la cadera se obtuvo con el sujeto en bipedestación, sin ropa.

Con una cinta métrica se procedió a medir la cintura de cada sujeto, localizando el borde superior de las crestas ilíacas. Para el perímetro de la cadera se localizaron ambos trocánteres.

El índice Cintura-cadera (ICC) se halló con la siguiente fórmula:

$$\text{ICC} = \frac{\text{Cintura (cm)}}{\text{Cadera (cm)}}$$

- PLIEGUES: para la medición precisa del tejido adiposo se ha utilizado el plicómetro de la marca Holtain (London, UK) (figura 19), es un plicómetro mecánico con un rango de medición de 0-48 mm, con una precisión de 0.2 mm y peso total de 0.4 kg. Ejerce una presión entre yunques (constante) de 10g/m cuadrado. Se puede observar en él una hoja ilustrativa que muestra el posicionamiento de la lectura fácil de los datos. Su peso es ligero y permite con ello mediciones más precisas y menos costosas a la hora de su realización.



**FIGURA 19:** Plicómetro.

El pliegue cutáneo se debe tomar manteniendo el plicómetro en la mano derecha perpendicularmente al pliegue, que se debe coger con los dedos índice y pulgar de la mano izquierda. Se traciona una doble capa de piel y de tejido adiposo subyacente y se mantiene hasta terminar la medición.

El valor medio debe ser repetido por tres veces, nunca pliegue a pliegue sino al final; para evitar así la compresión de la zona. La musculatura debe estar relajada impidiendo coger músculo.

- **PLIEGUES BICIPITAL:**

Para medir dicho pliegue el paciente se mantuvo de pie con el brazo relajado, codo extendido y ligera rotación externa de hombro. Se medirá el pliegue de la cara anterior del bíceps, en el punto medio entre acromion y cabeza radial.

- **PLIEGUES TRICIPITAL:**

Con el paciente en la misma posición, se localizará también el punto medio del brazo entre acromion y cabeza de radio. El pliegue se localiza en el eje longitudinal con el plicómetro perpendicular en la parte posterior del brazo.

- **PLIEGUE SUBESCAPULAR:**

Para medir este pliegue se busca a 2cm del ángulo inferior de la escápula, dirección oblicua, abajo y hacia afuera, con un ángulo de 45 grados con el horizontal.

- **PLIEGUE SUPRAILÍACO:**

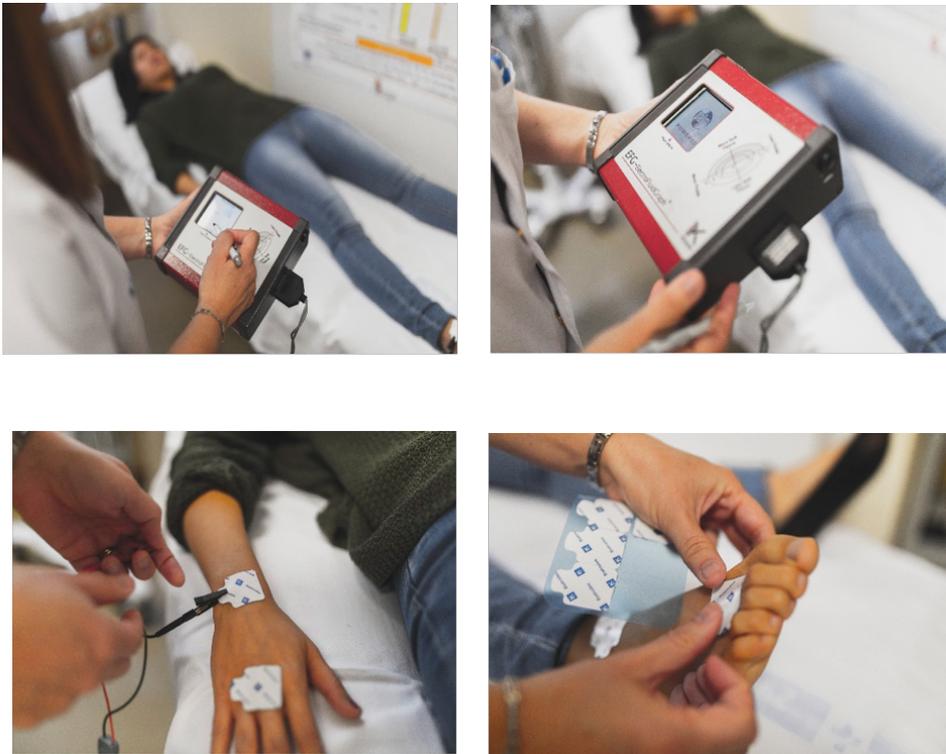
Se mide por encima de la cresta ilíaca, en la línea axilar media, en forma oblicua.

#### **F) IMPEDANCIOMETRÍA MULTIFRECUENCIA TETRAPOLAR:**

A todos los pacientes se les realizó la impedanciometría (figura 20) con las siguientes instrucciones:

1. Deben hacerse las mediciones siempre a la misma hora y en condiciones ambientales lo más similares posibles.

2. Los pacientes deben estar 4 horas en ayuno (como mínimo).
3. La vejiga tiene que estar lo más vacía posible.
4. No hacer ejercicio intenso en las 12 horas previas a la medición en la tanita.
5. No tomar diuréticos y si los toman por preinscripción médica se anota.
6. Deben estar de pie 5 minutos antes de la medición para equilibrar los líquidos corporales.
7. 12 horas antes de la medición evitar tomar café, té, bebidas de cola y alcohol ya que son alimentos diuréticos.



**FIGURA 20:** Realización de bioimpedanciometría.

Con el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) (figuras 20 Y 21) se estima la resistencia, la reactancia, el ángulo de fase, el agua corporal total (ACT), agua intracelular (AIC), agua extracelular (AEC), la masa magra (MM) o masa libre de

grasa (MLG) y la masa grasa (MG). Se determinó mediante un equipo tetrapolar monofrecuencia en decúbito. Se utilizó una corriente alterna de 0,8mA a 50kHz producida por un generador de señales calibrado (BIA 101<sup>®</sup>, Akern, Italy) y se aplicó a la piel mediante electrodos adhesivos colocados sobre el dorso de mano y pie derecho. Se valoraron directamente los parámetros eléctricos de resistencia (R) y reactancia (Xc) y se estimaron el ángulo de fase alfa y la impedancia (Z). Se estimó la composición corporal y se valoró la impedancia vectorial mediante el software Bodygram Plus<sup>®</sup>.



**FIGURA 21:** Interpretación de bioimpedanciometría.

Esta técnica se fundamenta en que la aplicación de una corriente eléctrica alterna constante y de baja intensidad a través de las estructuras biológicas produce una oposición o impedancia (Z) al flujo de esta corriente que es dependiente de la frecuencia. La impedancia es la combinación de la reactancia (resistencia de las membranas celulares al paso de la corriente), y la resistencia (resistencia de los fluidos intra y extracelulares).

El agua corporal, debido a la presencia de electrolitos disueltos, transmite la corriente eléctrica mientras que la grasa y el tejido óseo son relativamente no conductores. De esta forma, la impedancia sería una medida del ACT. Asumiendo que el cuerpo es un solo cilindro de sección uniforme, la relación entre el ACT y la impedancia sería:  $ACT = \rho H^2 / Z$  ( $\rho$ =coeficiente de resistividad, H=altura y Z=impedancia).

A frecuencias bajas (0 kHz) la corriente no penetra en las membranas celulares y sólo circularía por los fluidos extracelulares (AEC), con lo que la Z estará constituida exclusivamente por la resistencia del AEC; mientras que a frecuencias muy elevadas (o teóricamente a valor infinito), la corriente atravesaría también el interior celular, y el valor de la Z representaría la combinación de la resistencia de ambos compartimentos: AEC y AIC. A frecuencias intermedias de 50 kHz, la más utilizada en los estudios y el estándar de BIA monofrecuencia, existe cierta penetración intracelular de la corriente, con lo que la Z es una medida de la R sobre todo del AEC y sólo parte del AIC.

La BIA asume un modelo de composición corporal en el que el cuerpo humano está constituido por dos compartimentos principales, MG y MLG. A partir del valor estimado de ACT se obtiene la MLG asumiendo que, en el organismo sano y sin alteraciones de los compartimentos hídricos, el ACT supone una fracción constante del 73,2% de la MLG, por lo que  $MLG = ACT / 0,732$  y  $MG = \text{Peso corporal} - MLG$  (122).

Teniendo en cuenta estos conceptos, se han desarrollado distintas ecuaciones predictivas basadas en técnicas de referencia.

Los parámetros analizados en la BIA se recogen en la siguiente tabla 10:

**TABLA 10:** Resumen de las variables analizadas por BIA.

Variable	Unidad	Forma de medición
Agua corporal total/porcentaje	L/%	
Masa magra o libre de grasa/porcentaje	Kg/%	BIA 101, Akern, Italy
Masa grasa/porcentaje	Kg/%	

\*L: litros; Kg: kilogramos; %: porcentaje del total.

## G) VARIABLES ANALÍTICAS

**VARIABLES ANALÍTICAS** se realizaron las determinaciones que se detallan a continuación.

- Datos bioquímicos:
  - Metabolismo de la glucosa: glucemia basal (mg/dl), hemoglobina glicosilada (HbA1C), insulina basal, péptido C, índice HOMA.
  - Perfil lipídico: colesterol total (mg/dl), colesterol LDL, colesterol HDL, TG (mg/dl).
  - Perfil Hepático: GOT, GPT, GGT, Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina total, Bilirrubina directa, Bilirrubina indirecta, Relación GOT/GPT, Amilasa, Albúmina, proteínas totales.
  - Hemograma: hemoglobina (g/dl), VCM, plaquetas.
  - Función Renal: urea y creatinina.
  - Metabolismo del Hierro: Hierro, Ferritina, transferrina, IST.
  - Otros: PCR.
- Coagulación: Índice de protrombina, INR, TTPA, fibrinógeno.
- Pruebas serológicas: VIH, VHA, VHB, VHC.
- Pruebas inmunológicas: ANA; Anti DNA, Anti LKM, Anti músculo liso, AC antimitocondriales, LC-1, SLA y SLP.

**Perfil renal, hepático, lipídico y proteínas plasmáticas**

Todas las determinaciones se analizaron en la plataforma Cobas c701 (Roche Diagnostics).

- Colesterol total: método enzimático colorimétrico.
- HDL-colesterol: test colorimétrico enzimático homogéneo.
- LDL-colesterol: Fórmula de Friedewald:

$$LDL\text{-colesterol} = \text{colesterol total} - [HDL\text{colesterol} + TG / 5 \text{ (en mg/L)}] \text{ si } TG < 250 \text{ mg/dl.}$$

- Triglicéridos: test enzimático colorimétrico.
- Ácido úrico: test enzimático colorimétrico.
- Urea: test cinético con ureasa y glutamato deshidrogenasa.
- Creatinina: prueba cinética colorimétrica basada en el método de Jaffé.
- GOT: ensayo enzimático acoplado.
- GPT: ensayo enzimático acoplado.
- GGT: método enzimático, colorimétrico.
- Fosfatasa alcalina: test colorimétrico según un método estandarizado.
- Bilirrubina: método diazo-colorimétrico.
- Proteínas totales: test colorimétrico.
- Albúmina: test colorimétrico.

**Perfil férrico**

**En el analizador** Cobas c701 (Roche Diagnostics) se han analizado:

- Hierro: test colorimétrico.
- Transferrina: prueba inmunoturbidimétrica.
- Ferritina: prueba inmunoturbidimétrica potenciada con partículas.

***Ionograma***

Los iones sodio, potasio y cloro se han determinado en el módulo ISE de los sistemas Roche/Hitachi Cobas c, mediante técnica potenciométrica. En la cual un electrodo selectivo de iones (Ion-Selective Electrode = ISE) hace uso de las propiedades especiales de ciertas membranas para crear un potencial eléctrico (fuerza electromotriz = FEM) que permite medir los iones en solución.

***Metabolismo de la glucosa***

Los niveles de glucosa plasmática se determinaron mediante test por radiación ultravioleta (método enzimático de referencia empleando hexoquinasa) en el analizador Cobas c701 (Roche Diagnostics).

La determinación de HbA1c se basa en el inmunoensayo turbidimétrico de inhibición (TINIA) para sangre total hemolizada, realizado en Cobas c513 (Roche Diagnostics).

La insulina se midió por ensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el inmoanalizador cobas e 801.

Se calculó la resistencia a la insulina mediante el “Homeostasis Model Assessment” (HOMA-IR) que se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Insulina basal (mU/mL)} * \text{glucosa basal (mg/dL)} / 20,5.$$

Para la interpretación del HOMA-IR se consideró un valor mayor de 3 como indicador de resistencia a la insulina.

**H) ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA O FIBROSCAN®**

Consiste en una herramienta no invasivas de detección de esteatosis hepática y de fibrosis hepática en la enfermedad por EHMET. Se ha utilizado Fibroscan Echosens ©sonda XL (Madrid, España).

Se evaluó la elasticidad hepática en Kpa, el IQR y el porcentaje de éxito.



FIGURA 22: Elastografía de transición.

## I) ÍNDICES NO INVASIVOS DE ESTEATOSIS Y DE FIBROSIS

A continuación, se enumeran los diferentes índices no invasivos que se han calculado en el estudio, y se indican las formulas desarrolladas para su cálculo (tablas 11-18):

- Fatty Liver Index (FLI)** =  $(e^{0.953 \times \ln(\text{trigliceridos}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \ln(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{CIN} - 15.745}) / 1 + e^{0.953 \times \ln(\text{trigliceridos}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \ln(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{CIN} - 15.745}) \times 100$ .

TABLA 11: Interpretación índice FLI.

Interpretación	
<30	No esteatosis
≥30, <60	Indeterminado
≥60	Esteatosis

- Liver Accumulation Product (LAP):**

- Hombres:  $\text{LAP} = (\text{CIN (cm)} - 65) \times \text{trigliceridos (mol/L)}$ .
- Mujeres:  $\text{LAP} = (\text{CIN (cm)} - 58) \times \text{trigliceridos (mol/L)}$ .

TABLA 12: Interpretación índice LAP.

Hombres		Mujeres	
<4	No esteatosis	<4.4	No esteatosis
≥4	Esteatosis	≥4.4	Esteatosis

- **Hepatitis Steatosis Index (HSI)** =  $8 \times (ALT/AST) + BMI$  (+2 mujer; +2 DM2).

**TABLA 13:** Interpretación índice HSI.

Interpretación	
<30	No esteatosis
≥30, <36	Indeterminado
≥36	Esteatosis

- **NAFLD Fibrosis Score (NFS)** =  $-1.675 + 0.037 \times \text{Edad (años)} + 0.094 \times \text{BMI (Kg/m}^2) + 1.13 \times \text{DM2 (si 1, no 0)} + 0.99 \times (AST/ALT) - 0.013 \times \text{plaquetas (U/L)} - 0.66 \times \text{albúmina (g/dL)}$ .

**TABLA 14:** Interpretación índice NFS.

Interpretación	
<-1.455	Fibrosis leve
≥-1.455, <0.675	Indeterminado
≥0.675	Fibrosis avanzada

- **Fibrosis-4 (FIB-4)** =  $(\text{Edad} \times \text{AST}) / (\text{plaquetas (U/mL)} \times \text{sqrt (ALT)})$ .

**TABLA 15:** Interpretación índice FIB4.

Interpretación	
<1.3	Fibrosis leve
≥1.3, <2.67	Indeterminado
≥2.67	Fibrosis avanzada

- **Hepamet Fibrosis Score (HFS)** =  $1 / (1 + e^{(5.713 - 0.996 \times \text{Edad [45-64 años]} - 1.745 \times \text{Edad [ >65 años]} + 0.907 \times \text{Sexo masculino} - 0.771 \times \text{Diabetes Mellitus} - 0.746 \times \text{AST [35-69 U/mL]} - 1.992 \times \text{AST [ >70 U/mL]} - 0.044 \times \text{Albúmina [4-4,49 mg/dL]} - 0.944 \times \text{Albúmina [ <4 mg/dL]} - 1.028 \times \text{HOMA [2-3,99]} - 2.087 \times \text{HOMA [ >4]} - 0.876 \times \text{plaquetas [155.000-219.999]} - 2.241 \times \text{plaquetas [ <155.000])})$ .

**TABLA 16:** Interpretación índice HFS.

Interpretación	
<0.12	Fibrosis leve
≥0.12, <0.24	Indeterminado
≥0.24	Fibrosis avanzada

**TABLA 17:** Suma de índices.

FIB-4		NFS		HFS	
<1.30	0	< -1.455	0	< 0.12	0
1.30 a 2.67	1	-1.455 a 0.675	1	0.12 a 0.24	1
> 2.67	2	> 0.675	2	> 0.24	2

**TABLA 18:** Interpretación resultados fibrosis.

Interpretación	
0-1 punto	Se descarta fibrosis
2-3 puntos	Repetir en 12 meses
≥4 puntos	Se recomienda estudio de fibrosis hepática

## NASH RESOLUTION

Mediante este modelo aplicando la fórmula detallada a continuación disponemos de un modelo de predicción no invasivo que incluya pérdida de peso, DM2, normalización de la alanina aminotransferasa, edad y un puntaje de actividad del hígado graso no alcohólico  $\geq 5$  puede ser útil para identificar la resolución de NASH en pacientes bajo intervención en el estilo de vida (123).

**NASHRES formula for calculating NASH resolution probability:**  $EXP(0.047 + 0.972 \times \text{weight loss} + 2.194 \times \text{normal levels of ALT (EOT)} - 3.076 \times \text{type 2 diabetes} - 2.376 \times \text{NAS} \geq 5 - 0.102 \times \text{age}) / (1 + EXP(0.047 + 0.972 \times \text{weight loss} + 2.194 \times \text{normal levels of ALT (EOT)} - 3.076 \times \text{type 2 diabetes} - 2.376 \times \text{NAS} \geq 5 - 0.102 \times \text{age})) \times 100.$

### 4.5.2. VISITAS DE CONTROL (PRIMER Y SEGUNDO MES)

Tras la visita de inicio, se realizaron una visita al primer y segundo mes. En todas las visitas intermedias se realizaron los cuestionarios de adherencia a la dieta PREDI-MED, al ejercicio físico, bioimpedanciometría y medidas antropométricas. Por otra parte, se programaron sesiones grupales.

Sesiones grupales. Los dietistas/médicos dirigieron las sesiones de grupo o individuales según la disponibilidad. Se organizaron sesiones separadas para cada uno

de los dos grupos de estudio para comprobar e incentivar la correcta adherencia a la dieta.

### 4.5.3. VISITA FINAL (TERCER MES)

En esta visita se realizaron:

**A) ÍNDICES NO INVASIVOS.**

**B) ENCUESTA NUTRICIONAL.**

1. *Grupo de DM.* En este grupo, el cuestionario de 14 ítems de adherencia a la DM (PREDIMED) será el instrumento para valorar la adherencia a la DM.
2. *Grupo de dieta control baja en grasas.* Cuestionario Dieta-control de 9 ítems.

**C) CUESTIONARIO SOBRE EJERCICIO FÍSICO IPAQ.**

**D) MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS** igual que en la visita inicial.

**E) ANALÍTICA** como en la visita inicial.

**F) ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA (FIBROSCAN®)** tras finalizar la dieta.

### 4.5.4. GENOTIPADO DEL POLIMORFISMO RS738409 DEL PATATIN-LIKE PHOSPHOLIPASE DOMAIN-CONTAINING 3 (PNPLA3).

El genotipado del polimorfismo148M (rs738409) se realizó mediante un análisis de alta resolución de la disociación de amplicones (HRM, high-resolution melting analysis) obtenido por la amplificación de una zona genómica corta que incluía el polimorfismo estudiado. El análisis HRM se realizó con un equipo Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Australia).

Para obtener amplicones que contenían el sitio del polimorfismo, se amplificaron 2 µL de ADN genómico extraído para el genotipado estándar con la ayuda de 2 × SensiFastHRM master mix (Bioline, Reino Unido) y se utilizaron los cebadores GCCTGGTATG-TTCTGCTC y GGATAAGGCCACTGTAGAAGG a una concentración final de 200 nM. El protocolo de temperatura aplicado fue la activación de la enzima durante tres minutos

a 95 °C, seguido de siete ciclos de 10 s a 95 °C y 30 s a 67 °C, y luego 40 ciclos de 10 s a 95 °C y 25 s a 60 °C. La longitud del proceso de amplificación fue de 46 pb. El análisis de las curvas de disociación se llevó a cabo utilizando el software del equipo (Rotor-Gene 6000 Series Software 1.7.87, Corbett Research, Australia). Con el fin de normalizar las curvas, seleccionamos una región de predisociación y otra de postdisociación, dentro de las cuales se consideró que la fluorescencia relativa de cada curva era del 100% y del 0%, respectivamente. La región de predisociación se definió entre 68,5 y 69,1 °C, mientras que la región de postdisociación se eligió entre 77,0 y 78,6 °C.

Paralelamente a las muestras de ADN genómico, se analizó lo siguiente en cada serie de reacciones:

- Tres estándares de genotipado (CC, CG, GG), consistentes en moléculas de ADN sintético con una secuencia que incluye la región genómica de 46 pb amplificada con la ayuda del par de cebadores utilizados en la reacción.
- Tres controles de genotipado (rs738409 CC, CG, GG), consistentes en ADN genómico muestreado con un genotipo PNPLA3 conocido; un control de amplificación negativo, en el que no se introdujo ADN.

## 4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó un tamaño muestral de 30 pacientes para cada uno de los grupos: grupo de dieta hipocalórica hipograsa y grupo de dieta hipocalórica mediterránea rica en aceite de oliva y frutos secos; asumiendo una confianza del 95% y una potencia del 80%, para detectar al menos una mejoría en el 10% en los índices no invasivos de EHMET. Los cálculos han sido realizados con el programa Epidat<sup>®</sup> versión 3.1 y en colaboración con la Unidad de Investigación del HCUV.

Los análisis estadísticos para evaluación de eficacia se llevaron a cabo en la población con intención de tratar (ITT), definido como todos los pacientes asignados a una de las dos dietas al azar. El abandono de la dieta se considerará que es un fracaso del tratamiento (no cumplió con el punto final).

Las características basales de los grupos de tratamiento se presentan usando frecuencias y porcentajes para variables categóricas, así como medias y desviaciones estándar para variables continuas paramétricas. Se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado con corrección de Fisher para analizar variables categóricas, y la prueba T de Student para muestras independientes para variables continuas.

Para comparar variables basales y finales del mismo paciente se realizaron modelos lineales generales para muestras repetidas.

Se realizó un análisis multivariante para identificar los factores independientes asociados a la mejoría de la EHMET. Las variables de confusión se eligieron mediante regresión logística univariante, seleccionando aquellas con una  $p < 0,1$ .

El nivel de significación se fijó en  $p < 0,05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 26.0 (IL, USA).

### 4.7. TRATAMIENTO INFORMÁTICO Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

El tratamiento informático de los datos, adecuadamente codificados, fue realizado en un ordenador personal portátil Toshiba Aspire 1350 Series, con procesador AMD Athlon XP-M, sistema operativo Windows XP y herramientas de Microsoft Office 2000.

La búsqueda bibliográfica se efectuó a través de Internet en Microsoft Internet Explorer XP. Los datos recogidos fueron introducidos en una base de datos (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) diseñada ex profeso.

Se aseguró la calidad de los datos comprobándose al menos en dos ocasiones, y por dos investigadores, antes de su procesamiento definitivo para detectar datos perdidos, omisiones o errores. La base de datos fue registrada en la Agencia Nacional de Protección de Datos (ANPD), dentro del Sistema de Información del Grupo de Investigación Biomédica (SIGIB).

## 4.8. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de la página de Internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), un servicio de acceso libre a la Base de datos Medline proporcionado por la National Library of Medicine (NLM). Para la búsqueda inicial se han empleado términos libres y vocabulario controlado (non alcoholic fatty liver disease; insuline resistance; cardiovascular disease; obesity; hypertension; diabetes mellitus; cholesterol; sedentarism; metabolic syndrome; nutrition; nutrition assessment; dietary intake; vitamin intake; vitamin B<sub>12</sub>; vitamin B<sub>3</sub>; folate; mineral intake; BIA; anthropometry; body mass index; BMI; body composition, y un largo etcétera). La búsqueda libre ha sido completada con la utilización de vocabulario controlado (MeSH) restringiéndola a un término o ampliándola a varios si ha sido preciso. Los términos de búsqueda han sido relacionados mediante operadores lógicos e implementado mediante truncadores, limitándose a los años 1980-2014, todos los idiomas, investigación en humanos y artículos con resumen. De los artículos recuperados han sido seleccionados los que aportaban la información más válida e importante según criterio personal.

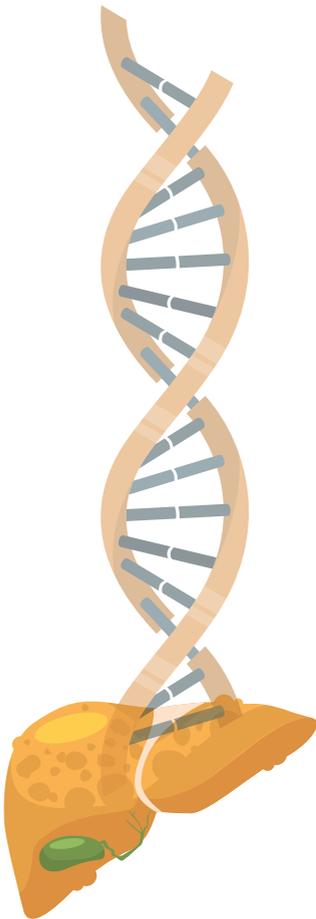
La base de datos de la revista *Nutrición Hospitalaria* (con acceso completo a sus artículos) ha sido consultada también a través de Internet mediante suscripción.

Han sido utilizados libros de texto, monografías y manuales actualizados de interés relevante. Una parte de la bibliografía ha sido obtenida a través de los estudios o revisiones procedentes de las fuentes anteriores.

Se ha utilizado asimismo en gran medida la Biblioteca *Cochrane* Plus ([www.biblioteca-cochrane.net](http://www.biblioteca-cochrane.net)), con acceso libre y gratuito en todo el territorio español gracias a una suscripción realizada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, así como la base de datos *UpToDate*<sup>®</sup>, con acceso privado gratuito para profesionales gracias a la Biblioteca Sanitaria online de Castilla y León.



## 5. ASPECTOS ÉTICOS





## 5. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo se ha realizado siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013) (124).

Se obtuvo la aprobación por el Comité de Ética del Hospital Clínico de Valladolid para la realización del estudio (CASVE-NM-18-365). (ANEXO 7).

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.



## 6. RESULTADOS





## 6. RESULTADOS

### 6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Estudiamos un total de 70 pacientes con una media de edad de  $56,57 \pm 13,19$  años de los cuales 36 eran hombres (51,4%) y 34 (48,6%) mujeres; sólo el 7,1 % eran fumadores. La comorbilidad más frecuente fue la HTA (52,9%), seguido de la dislipemia (38,6%) y diabetes (31,4%). A continuación, se muestran las variables epidemiológicas generales de la muestra (Tabla 19):

**TABLA 19:** Características epidemiológicas basales.

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS	
EDAD (media $\pm$ DS)	56,57 $\pm$ 13,19
TAS BASAL (mmHg) (media $\pm$ DS)	138,12 $\pm$ 16,71
TAD BASAL (mmHg) (media $\pm$ DS)	83,48 $\pm$ 11,17
SEXO (hombre) (n, %)	36 (51,4%)
FUMADOR (n, %)	5 (7,1%)
HTA (n, %)	37 (52,9%)
DIABETES MELLITUS TIPO 2 (n, %)	22 (31,4%)
DISLIPEMIA (n, %)	27 (38,6%)

\*TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, HTA: hipertensión arterial.

Análisis antropométrico: el peso medio basal fue de 93,95 kg, con un IMC del 34,74 Kg/m<sup>2</sup> que correspondería con obesidad grado I según la SEEDO. El índice cintura/cadera fue de  $0,98 \pm 0,1$ . (Tabla 20):

TABLA 20: Variables antropométricas basales.

ANTROPOMETRÍA	
PESO BASAL (Kg) (Media ± DS)	93,95 ± 20,75
TALLA BASAL (cm) (Media ± DS)	1,64 ± 0,09
CINTURA BASAL (cm) (Media ± DS)	113,81 ± 13,45
CADERA BASAL (cm) (Media ± DS)	114,88 ± 12,36
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (Media ± DS)	34,74 ± 5,91
ÍNDICE CINTURA/CADERA BASAL (Media ± DS)	0,98 ± 0,07
PLIEGUE SUBESCAPULAR BASAL (mm) (Media ± DS)	30,03 ± 7,39
PLIEGUE TRICIPITAL BASAL (mm) (Media ± DS)	21,80 ± 8,58
PLIEGUE OBLICUO BASAL (mm) (Media ± DS)	27,20 ± 9,11
PLIEGUE BICEPS BASAL (mm) (Media ± DS)	16,07 ± 6,69

\*IMC: índice de masa corporal.

En el estudio mediante bioimpedancia observamos una masa grasa basal media de 35,47 kg y una masa muscular basal media de 36,9 kg (Tabla 21):

TABLA 21: Bioimpedancia basal.

BIOIMPEDANCIOMETRÍA	
MASA GRASA BASAL (Kg) (Media ± DS)	35,47 ± 11,78
CG (%) (Media ± DS)	37,50 ± 7,59
MASA MUSCULAR BASAL (kg) (Media ± DS)	36,92 ± 11,31
METABOLISMO BASAL (Kcal) (Media ± DS)	1693,99 ± 284,36
MASA CELULAR BASAL (Kg) (Media ± DS)	31,88 ± 9,41
BCMI BASAL (Media ± DS)	11,72 ± 2,49
MASA LIBRE DE GRASA BASAL (Kg) (Media ± DS)	58,47 ± 13,61
AGUA INTRACELULAR BASAL (l) (Media ± DS)	23,74 ± 6,15
AGUA EXTRACELULAR BASAL (l) (Media ± DS)	22,65 ± 27,18
AGUA TOTAL BASAL (l) (Media ± DS)	43,41 ± 9,49
ÁNGULO DE FASE BASAL (Media ± DS)	6,06 ± 0,89
REACTANCIA BASAL (Media ± DS)	50,59 ± 8,24
RESISTENCIA BASAL (Media ± DS)	480,45 ± 79,99

\*CG: grasa corporal, BCMI: body cell mass index.

Dentro de los parámetros **analíticos** destaca un HOMA de  $6,40 \pm 4,6$ , muy superior al valor normal (2,5). Bioquímica hepática: transaminasas, valore medios: AST 39 UI/l, ALT de 50,28 UI/l y GGT fe 113,01 UI/l, todos ellos por encima del rango de la normalidad.

Perfil lipídico: el colesterol total medio fue 185 mg/dl con un HDL de 49,61 mg/dl y un LDL colesterol de 107,52 mg/dl y dentro de los parámetros glucémicos glucosa de 115,11 mg/dl y HbA1 de 6,22% (Tabla 22):

**TABLA 22:** Variables analíticas.

ANALÍTICA	
HOMA-RI (Media $\pm$ DS)	6,40 $\pm$ 4,16
GLUCOSA (mg/dl) (Media $\pm$ DS)	115,11 $\pm$ 32,62
UREA (mg/dl) (Media $\pm$ DS)	34,36 $\pm$ 11,21
CREATININA (mg/dl) (Media $\pm$ DS)	0,80 $\pm$ 0,21
FILTRADO GLOMERULAR (Media $\pm$ DS)	86,53 $\pm$ 13,56
AST (UI/l) (Media $\pm$ DS)	39,00 $\pm$ 30,62
ALT (UI/l) (Media $\pm$ DS)	50,28 $\pm$ 42,06
GGT (UI/l) (Media $\pm$ DS)	113,01 $\pm$ 138,90
INSULINA (mg/fl) (Media $\pm$ DS)	22,39 $\pm$ 13,15
COLESTEROL TOTAL (mg/dl) (Media $\pm$ DS)	185,10 $\pm$ 39,91
HDL COLESTEROL (mg/dl) (Media $\pm$ DS)	46,91 $\pm$ 11,79
LDL COLESTEROL (mg/dl) (Media $\pm$ DS)	107,52 $\pm$ 37,38
FERRITINA (ng/ml) (Media $\pm$ DS)	173,86 $\pm$ 230,38
ALBÚMINA (mg/dl) (Media $\pm$ DS)	4,59 $\pm$ 0,30
BILIRRUBINA (mg/dl) (Media $\pm$ DS)	0,60 $\pm$ 0,35
PROTEÍNAS (g/dl) (Media $\pm$ DS)	7,36 $\pm$ 0,43
PROTEÍNA C REACTIVA (mg/l) (Media $\pm$ DS)	4,01 $\pm$ 3,28
HEMOGLOBINA (g/dl) (Media $\pm$ DS)	16,16 $\pm$ 12,99
HEMATOCRITO (%) (Media $\pm$ DS)	44,03 $\pm$ 3,77
LEUCOCITOS (absx1000/microL) (Media $\pm$ DS)	3,80 $\pm$ 2,42
PLAQUETAS x (10)9/l (Media $\pm$ DS)	233,24 $\pm$ 67,01
INR (Media $\pm$ DS)	1,02 $\pm$ 0,08

ANALÍTICA	
NA (mEq/l) (Media ± DS)	140,21 ± 15,43
K (mEq/l) (Media ± DS)	4,38 ± 0,39
URATO (mg/dl) (Media ± DS)	5,90 ± 1,45
FOSFATASA (U/l) (Media ± DS)	83,13 ± 36,66
CALCIO (mg/dl) (Media ± DS)	10,16 ± 5,49
P (mg/dl) (Media ± DS)	3,36 ± 0,51
HbA1 BASAL (%) (Media ± DS)	6,22 ± 1,01
TIEMPO DE PROTROMBINA (seg) (Media ± DS)	12,33 ± 1,21

\* HOMA: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina. AST: Aspartato transaminasa. ALT: Alanina transaminasa. GGT: Gamma-glutamyl transferasa. HDL: lipoproteínas de alta densidad. LDL: lipoproteínas de baja densidad. INR: International normalized ratio. Na: sodio. K: potasio. P: fósforo. HbA1: hemoglobina glicosilada 1.

En la elastografía de transición por Fibroscan® se observó fibrosis significativa en la mayoría de los pacientes (el punto de corte de fibrosis significativa es 8 kpa) con una media de 12,70 Kpa (Tabla 23):

**TABLA 23:** Elastografía de transición (FIBROSCAN®).

FIBROSCAN ©	
ELASTOGRAFÍA BASAL (kpa) (media±DS)	12,70 ± 11,48
Fibrosis significativa (F≥2) (n, %)	44 (65,7%)

En la biopsia hepática, podemos observar que un 22,3 % tenían esteatosis leve (<33%) y un 8,6% esteatosis grave (>66%). Inflamación lobulillar: leve un 38,1% de los pacientes; severa la padecían el 10,8%; balonización: leve un 39,5%, severa un 8,6% (Tabla 24):

TABLA 24: Biopsia hepática.

BIOPSIA HEPÁTICA		n (%)
<b>ESTEATOSIS</b>		
<33%		31 (22,3%)
33-36%		26 (18,7%)
>66%		12 (8,6%)
<b>INFLAMACIÓN LOBULILLAR</b>		
LEVE		53 (38,1%)
SEVERA		15 (10,8%)
<b>BALONIZACIÓN</b>		
LEVE		55 (39,5%)
SEVERA		12 (8,6%)
<b>FIBROSIS</b>		
F0		16 (11,5%)
F1		21 (15,1%)
F2		10 (7,2%)
F3		15 (10,8%)
F4		7 (5%)

Dentro de los índices no invasivos podemos observar que aproximadamente la mitad de los pacientes (44,3%) presentaron fibrosis. La mayoría de los pacientes tenían esteatosis hepática por índices no invasivos (Tabla 25):

TABLA 25: Índices no invasivos.

ÍNDICES DE FIBROSIS	FIBROSIS	NO FIBROSIS
BASAL HEPAMET FIBROSIS SCORE (HFS) (n, (%))	31 (44,3%)	36 (51,4%)
BASAL EHMET FIBROSIS SCORE (NFS) (n, (%))	31 (44,3%)	38 (54,3%)
BASAL FIBROSIS 4 (FIB-4) (n, (%))	35 (50%)	34 (48,6%)
ÍNDICES DE ESTEATOSIS	ESTEATOSIS	NO ESTEATOSIS
BASAL HEPATIC STEATOSIS INDEX (HSI) (n, (%))	70 (100%)	0
BASAL LIPIC ACCUMULATION PRODUCT (LAP) (n, (%))	52 (74,3%)	17 (24,3%)
BASAL FATTY LIVER INDEX (FLI) (n, (%))	67 (95,7%)	1 (1,4%)

\*HFS: Hepamet Fibrosis Score. NFS: EHMET Fibrosis Score. FIB-4: Fibrosis-4. HSI: Hepatitis Steatosis Index. LAP: Liver Accumulation Product. FLI: Fatty Liver Index.

Entre los cuestionarios de adherencia a DM los puntos medios obtenidos totales en el test Predimed fueron 8; respecto a la AF los pacientes realizaban una AF media de 161 minutos a la semana. (Tabla 26):

**TABLA 26:** Cuestionarios predimed y de actividad física.

CUESTIONARIOS	
<b>PUNTOS TOTALES PREDIMED (moda)</b>	8
<b>MINUTOS DE ACTIVIDAD FÍSICA A LA SEMANA (intensa + moderada + caminar) (Media ± DS)</b>	161,37 ± 207,07

La mayoría de los pacientes (95,7%) usaba aceite de oliva como principal grasa para cocinar y un 50% con un consumo de más de 4 cucharadas al día. El 78,6% consumían menos de una ración de mantequilla, margarina o nata al día. En cuanto al consumo de carne: el consumo de pollo pavo o conejo fue del 91,4% y el 62,9% consumían menos de una ración de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos al día. El consumo en cambio de pescado o marisco era del 41,4% de 3 o más raciones a la semana. El 74,3% consumía menos de una ración al día de bebidas azucaradas. Mientras que el consumo de 3 o más raciones a la semana de frutos secos fue del 18,6% (Tabla 27):

TABLA 27: Cuestionario Predimed.

<b>CUESTIONARIO PREDIMED</b>	
<b>USO ACEITE OLIVA COMO PRINCIPAL GRASA PARA COCINAR BASAL (n, (%))</b>	67 (95,7%)
<b>CONSUME &gt; 4 CUCHARADAS ACEITE / DÍA BASAL (n, (%))</b>	35 (50%)
<b>CONSUME 2 O MÁS RACIONES / DÍA VERDURA BASAL (n, (%))</b>	27 (38,6%)
<b>CONSUME 3 O MÁS RACIONES /DÍA FRUTA BASAL (n, (%))</b>	37 (52,9%)
<b>CONSUME &lt; 1 RACIÓN / DÍA CARNE ROJA, HAMBURGUESAS, SALCHICHAS O EMBUTIDO BASAL (n, (%))</b>	44 (62,9%)
<b>CONSUME&lt; 1 RACIÓN / DÍA MANTEQUILLA, MARGARINA O NATA BASAL (n, (%))</b>	55 (78,6%)
<b>CONSUME &lt; 1 RACIÓN / DÍA BEBIDAS AZUCARADAS BASAL (n, (%))</b>	52 (74,3%)
<b>BEBE 7 O MÁS VASOS DE VINO/ SEMANA BASAL (n, (%))</b>	14 (20%)
<b>CONSUME 3 O MÁS RACIONES /SEMANA LEGUMBRES BASAL (n, (%))</b>	34 (48,6%)
<b>CONSUME 3 O MÁS RACIONES / SEMANA PESCADO O MARISCO BASAL (n, (%))</b>	29 (41,4%)
<b>CONSUME &lt; 2 VECES/SEMANA REPOSTERÍA COMERCIAL (NO CASERA) (n, (%))</b>	39 (55,7%)
<b>CONSUME 3 O MÁS RACIONES /SEMANA FRUTOS SECOS BASAL (n, (%))</b>	13 (18,6%)
<b>CONSUMO PREFERENTEMENTE CARNE POLLO, PAVO O CONEJO (n, (%))</b>	64 (91,4%)
<b>CONSUMO 2 O MÁS SOFRITOS /SEMANA BASAL (n, (%))</b>	53 (75,7%)

## 6.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES POR TIPO DE DIETA

### 6.2.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

No hubo diferencias significativas en las variables epidemiológicas en ambos grupos. (Tabla 28):

**TABLA 28:** variables epidemiológicas en cada rama de intervención.

	DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO	P
<b>EDAD (Media± DS)</b>	56,2±12,2	56,84±14,1	0,86
<b>SEXO (n, (%))</b>	15 (45,5%)	21 (56,8%)	0,34
<b>FUMADOR (n, (%))</b>	32 (97%)	33 (89,2%)	0,20
<b>HTA (n, (%))</b>	16 (48,5%)	21 (56,8%)	0,48
<b>DISLIPEMIA (n, (%))</b>	11 (33,3%)	16 (43,2%)	0,39
<b>DM2 (n, (%))</b>	11 (33,3%)	11 (29,7%)	0,74

\*HTA: Hipertensión arterial. DM2: Diabetes tipo 2.

### 6.2.2. RESULTADOS DE LA BIOPSIA HEPÁTICA

En la siguiente tabla se puede observar que existe un 45,5% de pacientes con esteatosis leve (<33%) en dieta hipograsa hipocalórica y un 44,5% en la dieta hipograsa con patrón mediterráneo. La inflamación lobulillar es similar en ambas dietas con un 75% de pacientes con dieta hipograsa y un 80,6% en dieta con patrón mediterráneo. En ambos grupos también es similar el porcentaje de pacientes con balonización leve en torno al 80%. Mientras que en fibrosis destaca la fibrosis leve con un 42,4 % en dieta hipograsa hipocalórica y 30,6 % en fibrosis grado 3 con patrón mediterráneo, sin diferencias significativas, lo que indica que la severidad de la enfermedad hepática es similar en ambos grupos (Tabla 29).

**TABLA 29:** Variables histológicas en los pacientes de cada rama de intervención.

	DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO	P
<b>ESTEATOSIS</b>	n (%)		0,79
<33%	15 (45,5%)	16 (44,5%)	
33%-66%	12 (36,4%)	14 (38,9%)	
>66%	6 (18,2%)	6 (16,7%)	
<b>INFLAMACIÓN LOBULILLAR</b>	n (%)		0,67
LEVE	24 (75%)	29 (80,6%)	
SEVERA	8 (25%)	7 (19,4%)	
<b>BALONIZACIÓN</b>	n (%)		0,71
LEVE	27 (84,4%)	28 (80%)	
SEVERA	5 (15,6%)	7 (20%)	
<b>FIBROSIS</b>	n (%)		0,09
F0	6 (18,2%)	10 (27,8%)	
F1	14 (42,4%)	7 (19,4%)	
F2	7 (21,2%)	3 (8,3%)	
F3	4 (12,1%)	11 (30,6%)	
F4	2 (6,1%)	5 (13,9%)	

### 6.3. EVALUACIÓN A LOS 3 MESES POSTDIETA EN CADA RAMA DE INTERVENCIÓN

A continuación, se muestra el efecto en las diferentes variables en función de la dieta aplicada en cada grupo de pacientes: hipograsa hipocalórica o hipograsa con patrón mediterráneo y en función del tiempo: basal y a los 3 meses de dieta.

En el cuestionario de adherencia a dieta mediterránea Predimed, se observó que la adherencia mejoraba en dos puntos usando una u otra dieta a los 3 meses, es decir que, aunque la adherencia a la dieta mediterránea mejoró en ambas ramas en cuanto al número de ítems del cuestionario Predimed, la composición de la dieta en ambas ramas fue diferente, sobre todo en lo referente al aceite de oliva virgen extra solo permitido en la dieta mediterránea así como el consumo de frutos secos (Tabla 30).

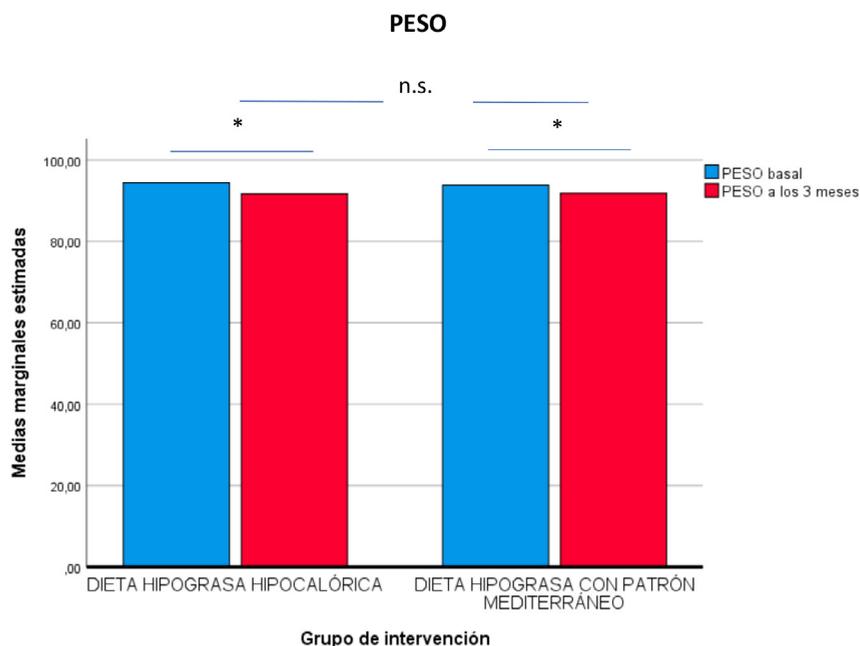
**TABLA 30:** Cuestionario Predimed basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>CUESTIONARIO</b>	BASAL	9	9
<b>PREDIMED</b>	3 MESES	11	11

Se observaron diferencias significativas en el peso corporal entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,01$ ), sin embargo, estas diferencias no fueron diferente en cada rama ( $p=0,501$ ). En global hubo una pérdida de peso del 2,85% en la dieta hipograsa hipocalórica y un 2,18% en la dieta con patrón mediterráneo (Tabla 31 y figura 23).

**TABLA 31:** Peso basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>PESO</b>	BASAL	94,38±18,61	93,85±22,78
<b>(Kg) (Media± DS)</b>	3 MESES	91,69±19,11	91,80±23,55

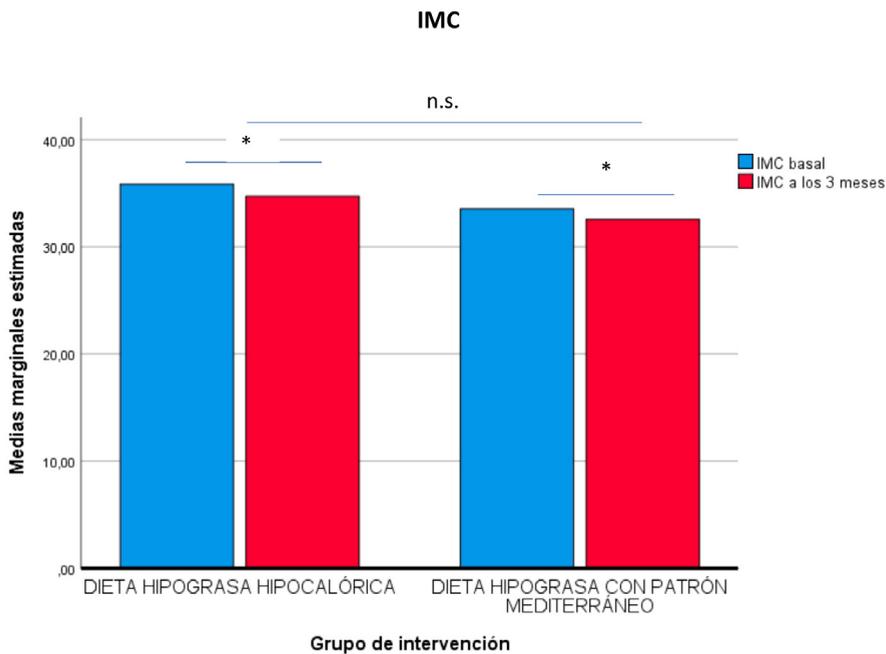
**FIGURA 23:** Evaluación del peso basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \* $p<0,05$ .

En el IMC se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,01$ ), sin embargo, estas diferencias, al igual que el peso no fueron diferentes por rama de intervención ( $p=0,831$ ) (Tabla 32 y figura 27).

**TABLA 32:** IMC basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
IMC	BASAL	35,75±6,19	33,52±5,01
(Media± DS)	3 MESES	34,71±6,34	32,55±5,84

\*IMC: índice de masa corporal.

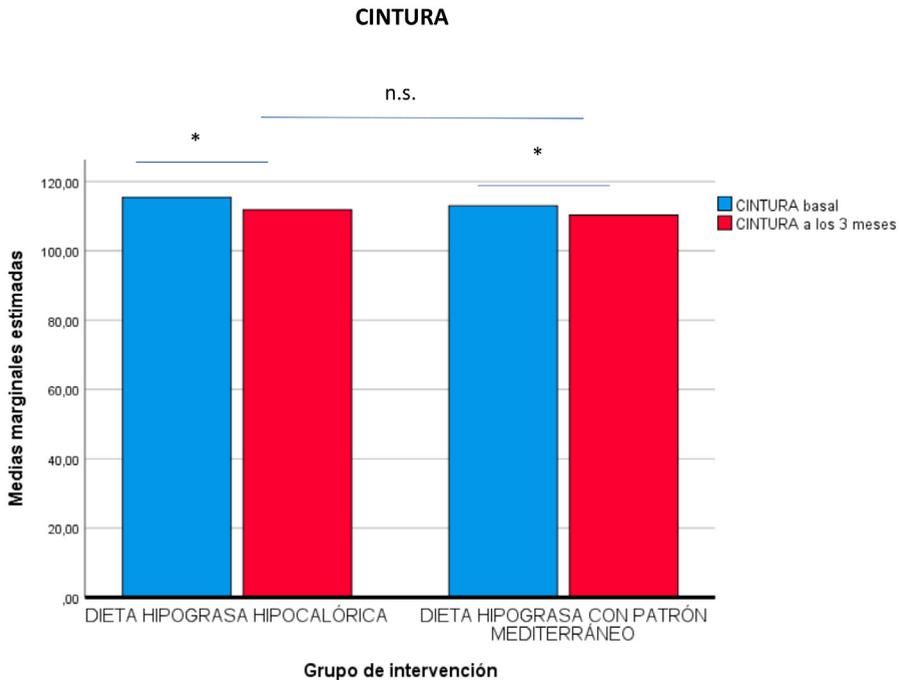


**FIGURA 27:** Evaluación del IMC basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \* $p<0.05$ .

En el perímetro de la cintura se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,01$ ), sin embargo, estas diferencias no fueron diferentes en una u otra dieta ( $p=0,530$ ) (Tabla 33 y figura 25).

**TABLA 33:** Cintura basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>CINTURA (cm)</b>	BASAL	115,43±12,88	113,00±14,00
<b>(Media± DS)</b>	3 MESES	111,82±12,61	110,30±13,91

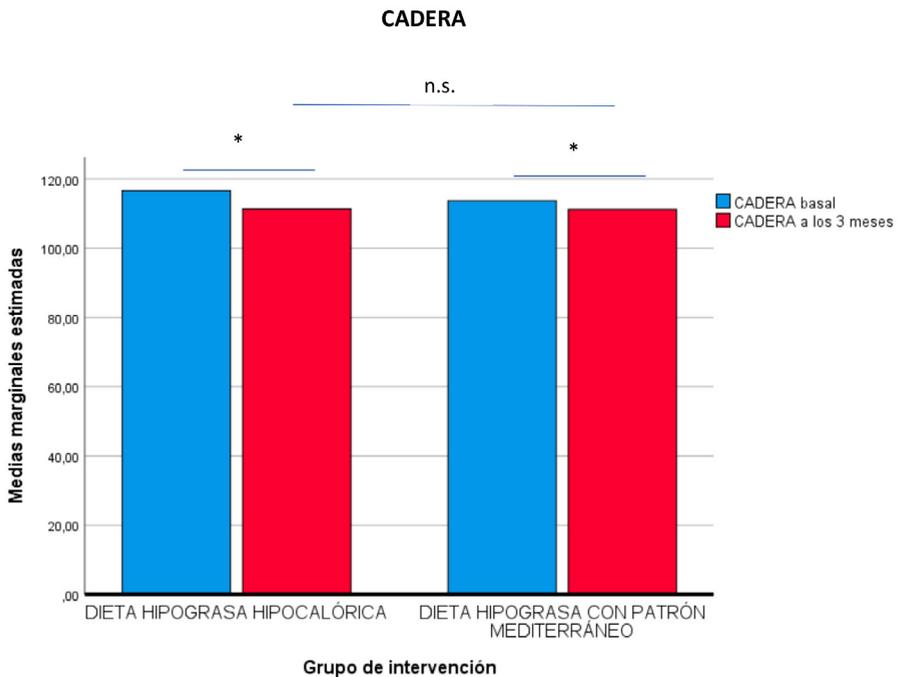


**FIGURA 25:** Medida de la cintura basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \* $p<0.05$ .

En la cadera se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,017$ ), sin embargo, estas diferencias no fueron a consecuencia de usar una u otra dieta ( $p=0,390$ ) (Tabla 34 y figura 26).

**TABLA 34:** Medida de la cadera basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>CADERA (cm)</b> <b>(Media± DS)</b>	BASAL	116,63±15,43	113,69±9,36
	3 MESES	111,34±23,63	111,15±10,29

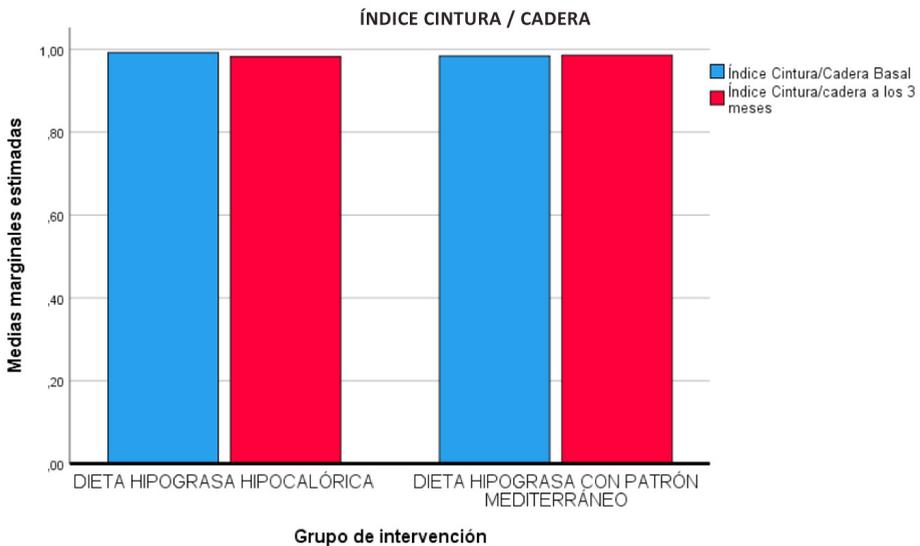


**FIGURA 26:** medida de la cadera basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \*  $p<0.05$ .

En el índice cintura/cadera no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,482$ ) y estas diferencias no variaron entre grupos de intervención ( $p=0,290$ ) (Tabla 35 y figura 27).

**TABLA 35:** Índice cintura/cadera basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
ÍNDICE CINTURA/ CADERA (Media± DS)	BASAL	0,99±0,082	0,98±0,076
	3 MESES	0,98±0,076	0,98±0,064

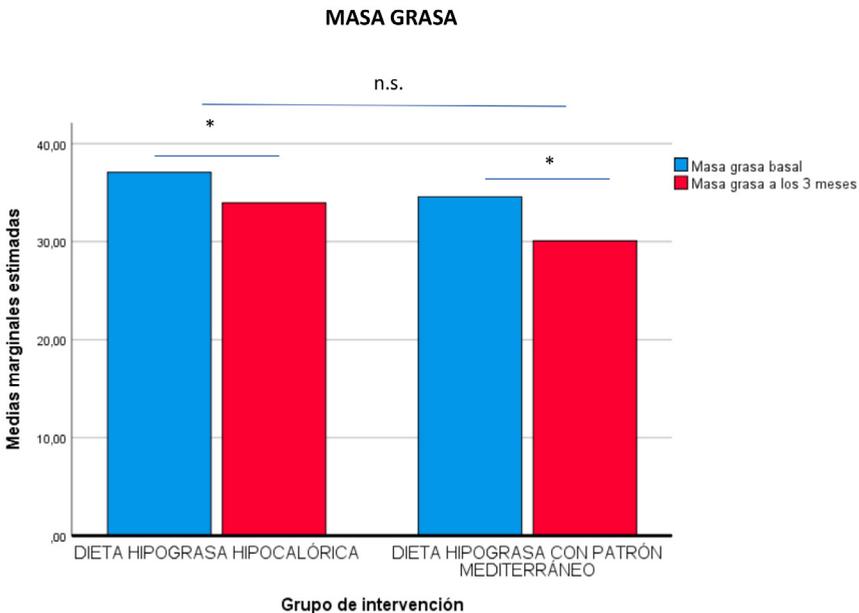


**FIGURA 27:** Evaluación del índice cintura/cadera basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.

En la masa grasa se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,01$ ), sin embargo, estas diferencias no fueron a consecuencia de usar una u otra dieta ( $p=0,143$ ) (Tabla 36 y figura 28).

**TABLA 36:** Masa grasa basal y a los 3 meses según tipo de dieta.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>MASA GRASA (Kg) (Media± DS)</b>	BASAL	37,06±13,52	34,57±10,53
	3 MESES	33,95±13,68	30,07±11,66

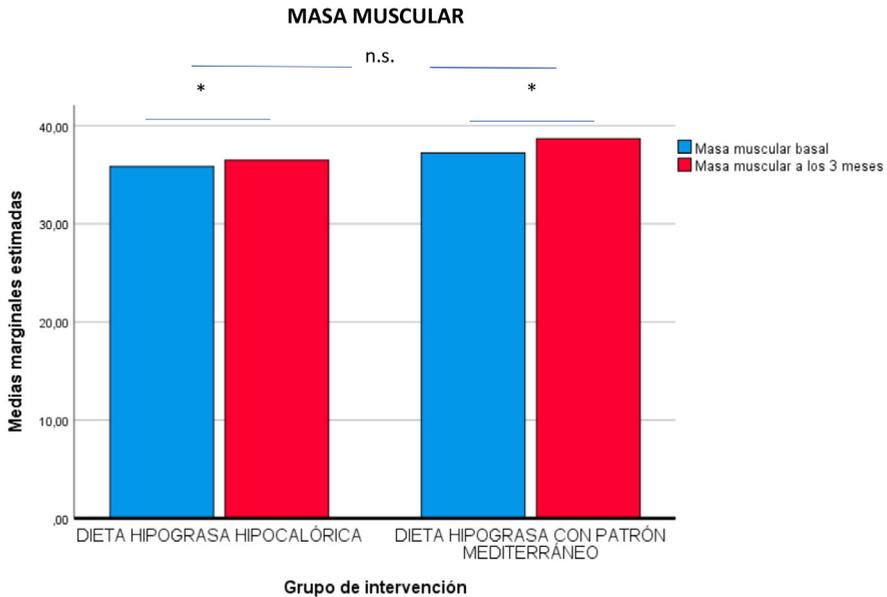


**FIGURA 28:** Evaluación del índice masa grasa basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \* $p<0.05$ .

En la masa muscular se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses en global, observándose un incremento de la misma post intervención aunque no hubo un programa de AF pautado, pero sí se proporcionaron a los pacientes recomendaciones generales de AF según la OMS como caminar al menos 150 min 3 veces a la semana lo que podría explicar estos resultados ( $p=0,03$ ), sin embargo estas diferencias no fueron diferentes en una u otra dieta ( $p=0,240$ ) (Tabla 37 y figura 29).

**TABLA 37:** Masa muscular basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>MASA MUSCULAR (Kg) (Media± DS)</b>	BASAL	35,84±8,76	37,22±13,16
	3 MESES	36,49±9,36	38,67±13,50

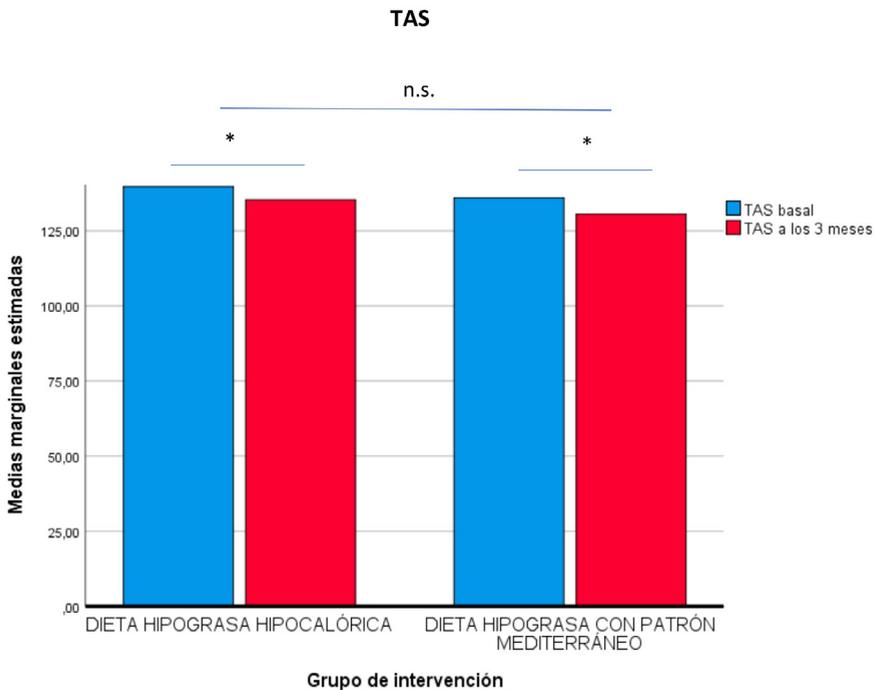


**FIGURA 29:** Evaluación del índice masa muscular basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \*  $p<0.05$ .

En la tensión arterial sistólica (TAS) se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,036$ ), sin embargo, estas diferencias no fueron a consecuencia de usar una u otra dieta ( $p=0,831$ ) (Tabla 38 y figura 30).

**TABLA 38:** Tensión arterial sistólica basal (TAS) y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
TAS	BASAL	139,73±17,30	135,93±14,91
(mmHg) (Media± DS)	3 MESES	135,33±14,20	130,56±16,77

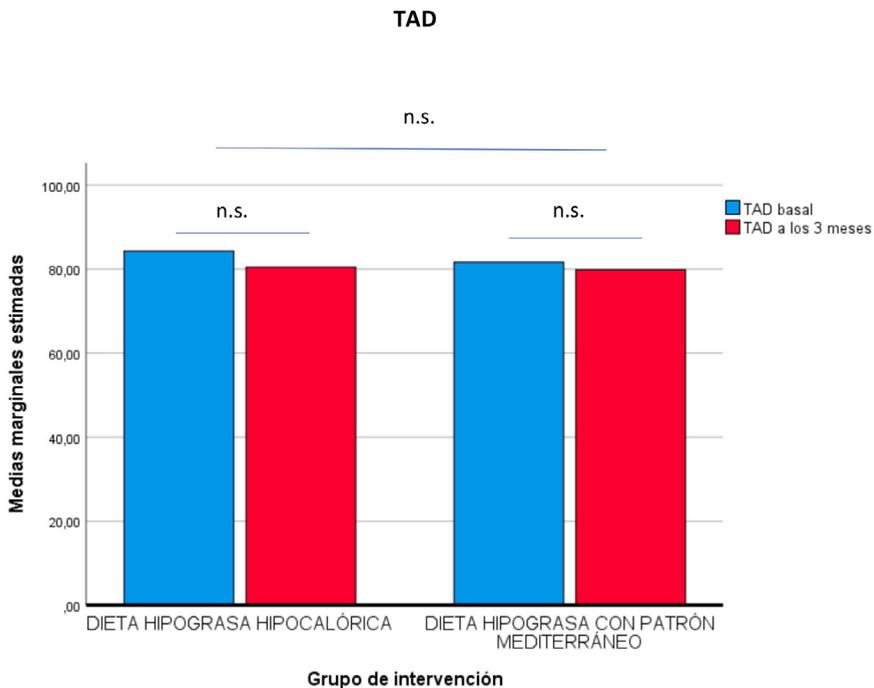


**FIGURA 30:** Evaluación de la tensión arterial sistólica basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \* $p<0.05$ .

En la tensión arterial diastólica (TAD) no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,1$ ), al igual que no hay diferencias de usar una u otra dieta ( $p=0,548$ ) (Tabla 39 y figura 31).

**TABLA 39:** Tensión arterial diastólica basal (TAD) y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
TAD (mmHg) (Media± DS)	BASAL	84,26±8,58	81,62±12,59
	3 MESES	80,46±9,95	79,84±10,10

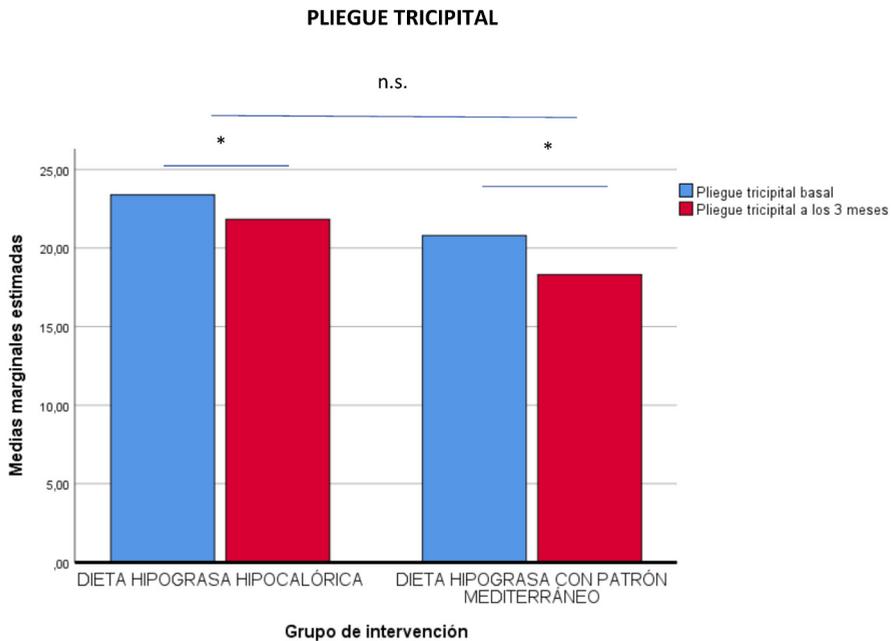


**FIGURA 31:** Evaluación de la tensión arterial diastólica (TAD) basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.

En el pliegue tricípital se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses, observándose un descenso del mismo ( $p=0,001$ ), sin embargo, estas diferencias no fueron a consecuencia de usar una u otra dieta ( $p=0,271$ ) (Tabla 40 y figura 32).

**TABLA 40:** Pliegue tricípital basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
Pliegue Tricípital (mm) (Media $\pm$ DS)	BASAL	23,38 $\pm$ 1,66	20,79 $\pm$ 1,58
	3 MESES	21,82 $\pm$ 1,45	18,31 $\pm$ 1,38

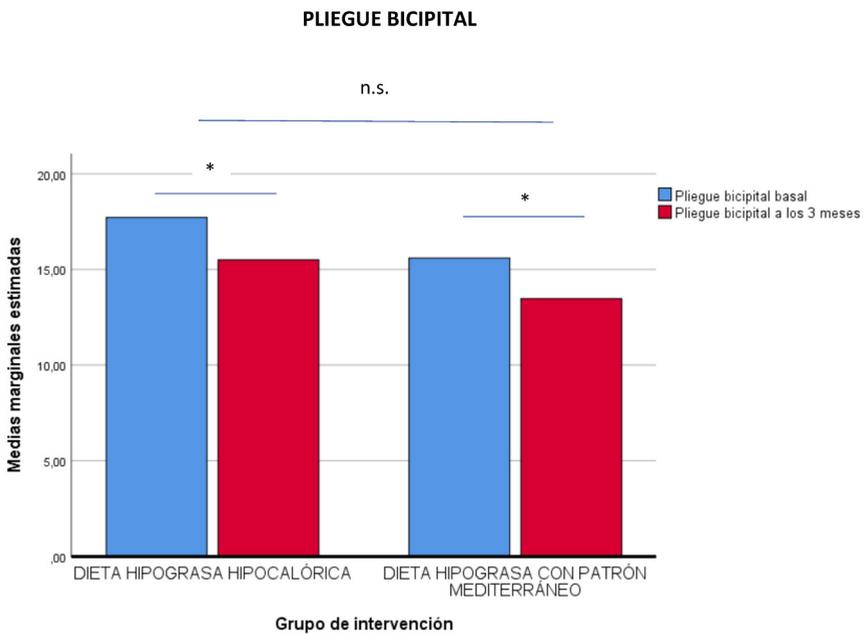


**FIGURA 32:** Evaluación del pliegue tricípital basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \* $p<0.05$ .

En el pliegue bicipital se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses con disminución significativa del mismo ( $p=0,001$ ), sin embargo, estas diferencias no fueron diferente en las dos ramas ( $p=0,914$ ) (Tabla 41 y figura 33).

**TABLA 41:** Pliegue bicipital basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
Pliegue Bicipital (mm) (Media± DS)	BASAL	17,71±7,09	15,60±6,58
	3 MESES	15,50±6,22	13,46±5,35



**FIGURA 33:** Evaluación del pliegue bicipital basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \* $P<0.05$ .

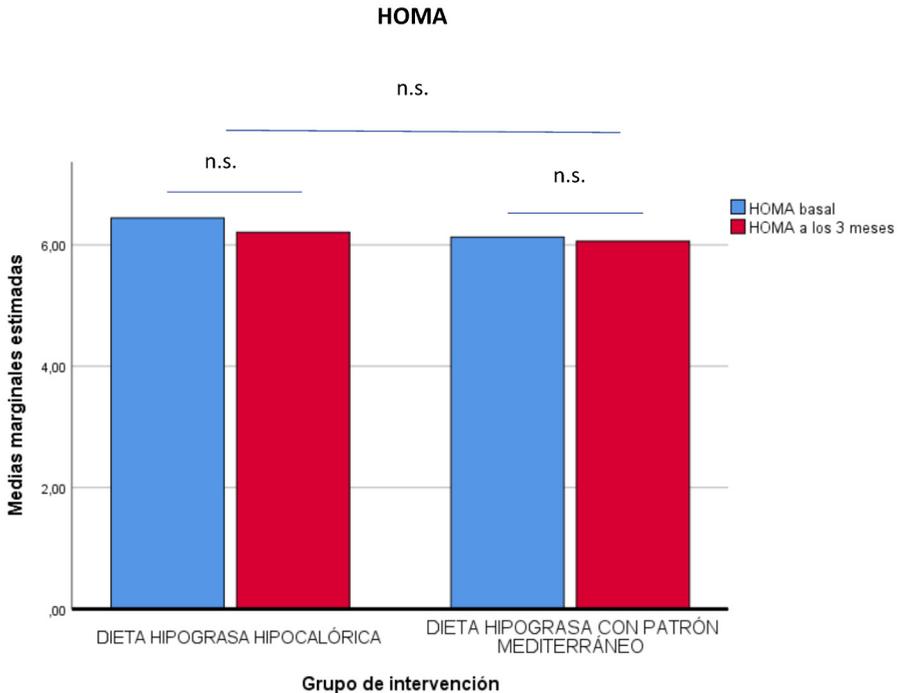
### 6.3.1. VARIABLES ANALÍTICAS

En el HOMA no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,662$ ), Y sin diferencias entre dietas ( $p=0,807$ ) (Tabla 42 y figura 34).

**TABLA 42:** HOMA basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>HOMA</b>	BASAL	6,44±3,76	6,12±4,19
<b>(Media± DS)</b>	3 MESES	6,20±4,47	6,06±4,06

\*HOMA: Homeostatic Model Assesment.

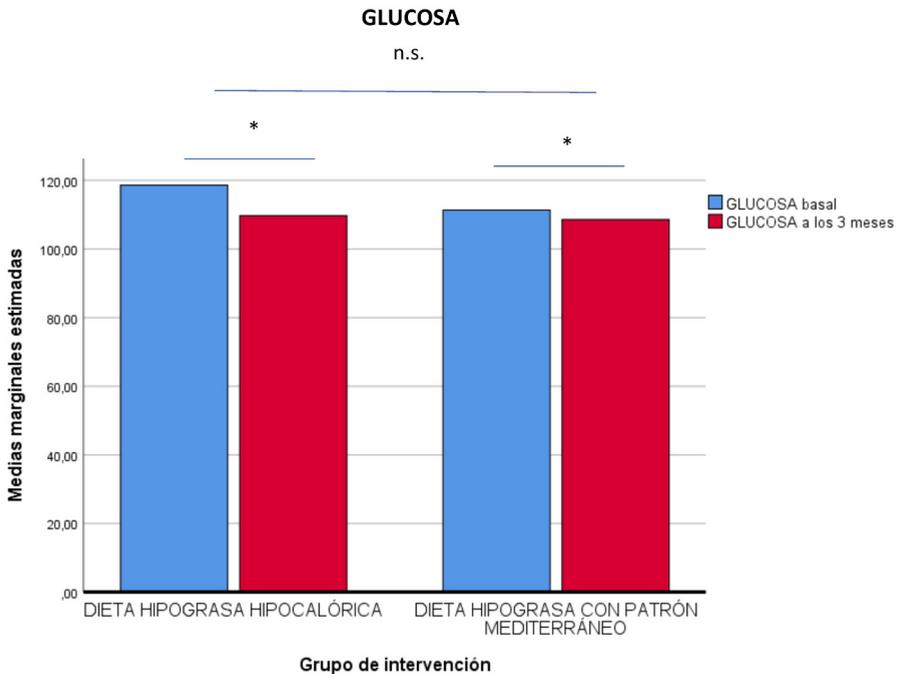


**FIGURA 34:** Evaluación del HOMA basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.

En la glucosa se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,050$ ), pero no por rama ( $p=0,296$ ) (Tabla 43 y figura 35).

**TABLA 43:** Glucosa basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>GLUCOSA (mg/dl)</b> <b>(Media± DS)</b>	BASAL	118,56±35,16	111,27±31,87
	3 MESES	109,66±24,33	108,51±24,69



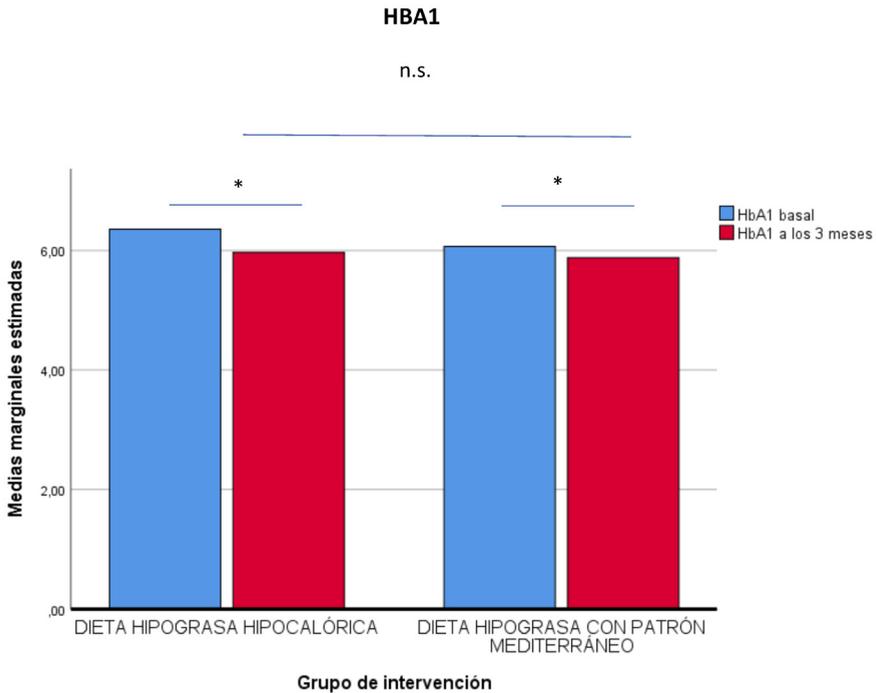
**FIGURA 35:** Evaluación de glucosa basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.  
\* $p<0.05$ .

En la HbA1 se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,006$ ), sin embargo, estas diferencias no fueron a consecuencia de usar una u otra dieta ( $p=0,328$ ) (Tabla 44 y figura 36).

**TABLA 44:** HbA1 basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>HbA1</b>	BASAL	6,35±1,16	6,06±0,89
<b>(%) (Media± DS)</b>	3 MESES	5,96±0,65	5,88±0,77

\*HbA1: hemoglobina glicosilada



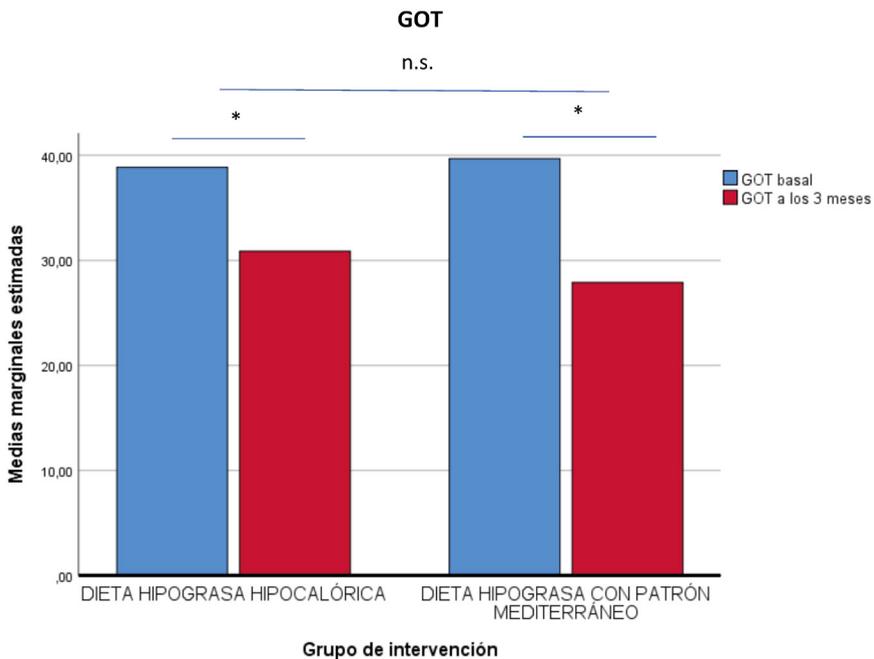
**FIGURA 36:** Evaluación de la HbA1 basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.  
\* $p<0.05$ .

En cuanto a los valores de las transaminasas, en los niveles de GOT se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses con disminución de la misma a los 3 meses ( $p=0,006$ ), sin diferencias en los dos grupos de intervención ( $p=0,585$ ) (Tabla: 45 y figura 37).

**TABLA 45:** GOT basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>GOT</b>	BASAL	38,83±31,03	39,66±32,10
<b>(UI/l) (Media± DS)</b>	3 MESES	30,87±16,00	27,90±15,81

\*GOT: glutámico oxalacético transaminasa.



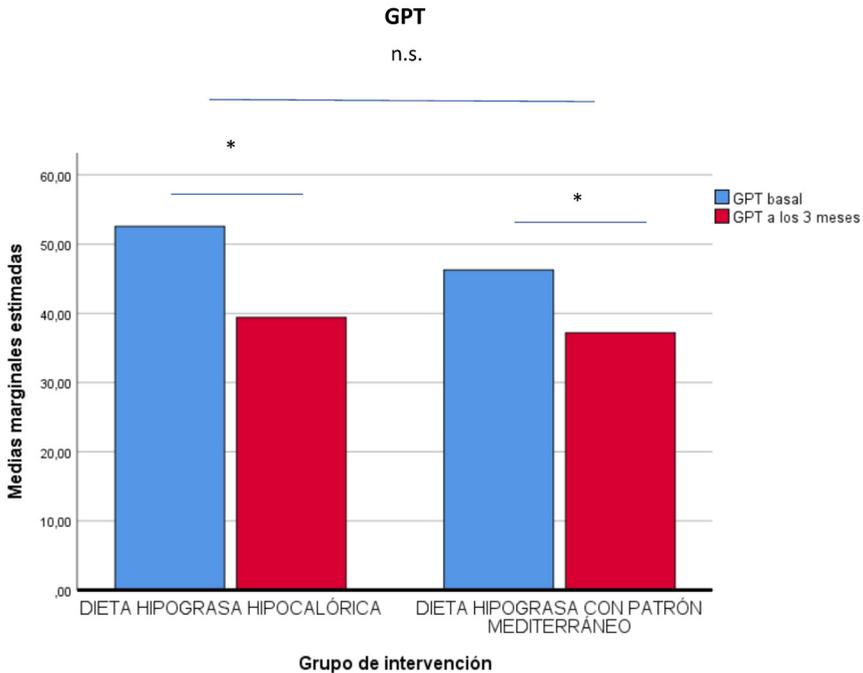
**FIGURA 37:** Evaluación de GOT basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \* $p<0.05$ .

En los niveles de GPT se observó un descenso significativo entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,004$ ), sin embargo, estas diferencias no fueron diferentes en una u otra dieta ( $p=0,583$ ) (Tabla: 46 y figura 38).

**TABLA 46:** GPT basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>GPT</b>	BASAL	52,56±54,99	46,26±28,48
<b>(UI/l) (Media± DS)</b>	3 MESES	39,40±27,70	37,20±26,70

\*GPT: glutamato piruvato transaminasa.



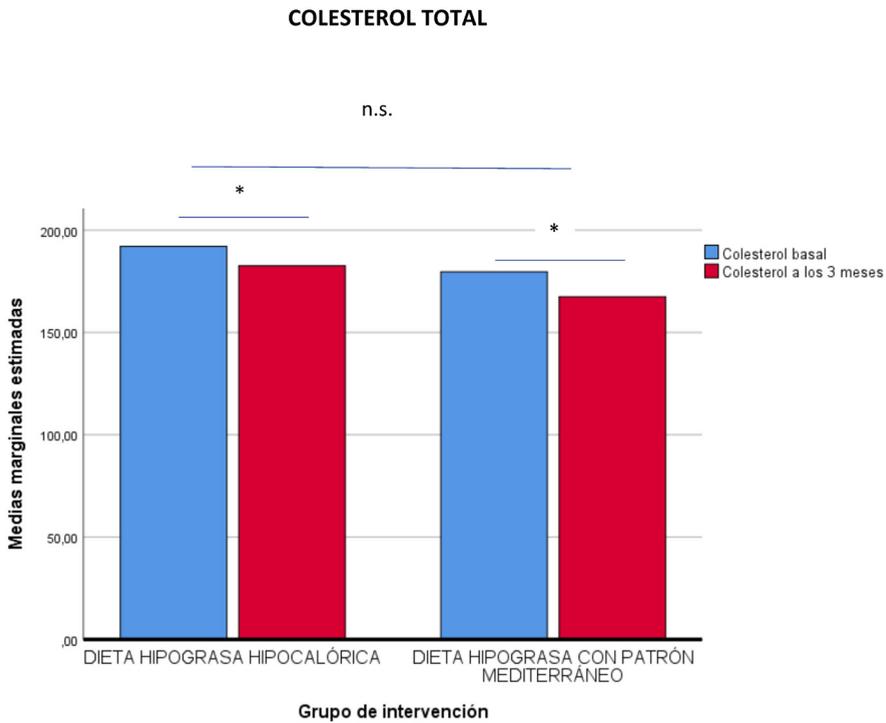
**FIGURA 38:** Evaluación de GPT basal y a los 3 meses y en función del tipo de dieta. \* $p<0.05$ .



En los niveles de colesterol se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,003$ ) con descenso del mismo, sin embargo, estas diferencias no fueron diferentes en ambos grupos ( $p=0,700$ ) (Tabla: 48 y figura 40).

**TABLA 48:** Colesterol basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>COLESTEROL (mg/dl) (Media± DS)</b>	BASAL	192,10±38,34	179,65±33,51
	3 MESES	182,58±32,57	167,48±31,01



**FIGURA 40:** Evaluación del colesterol basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.

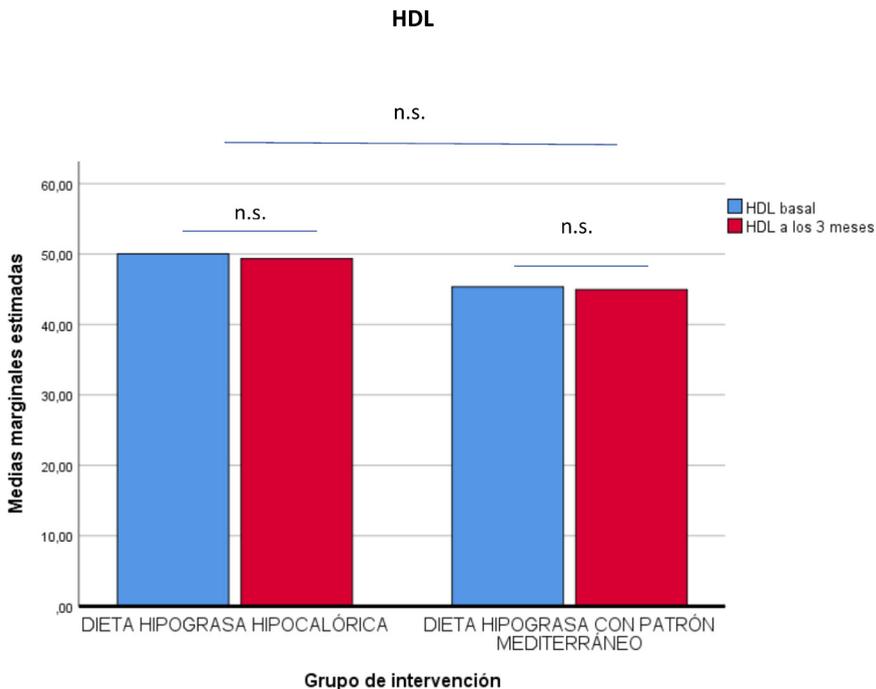
\*  $p<0.05$ .

En el HDL colesterol no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,553$ ), al igual que no hay diferencias de usar una u otra dieta ( $p=0,881$ ) (Tabla: 49 figura 41).

**TABLA 49:** HDL- colesterol basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>HDL COLESTEROL (mg/dl) (Media± DS)</b>	BASAL	50,02±11,49	45,34±12,04
	3 MESES	49,35±11,97	44,95±12,04

\*HDL: lipoproteínas de alta densidad.



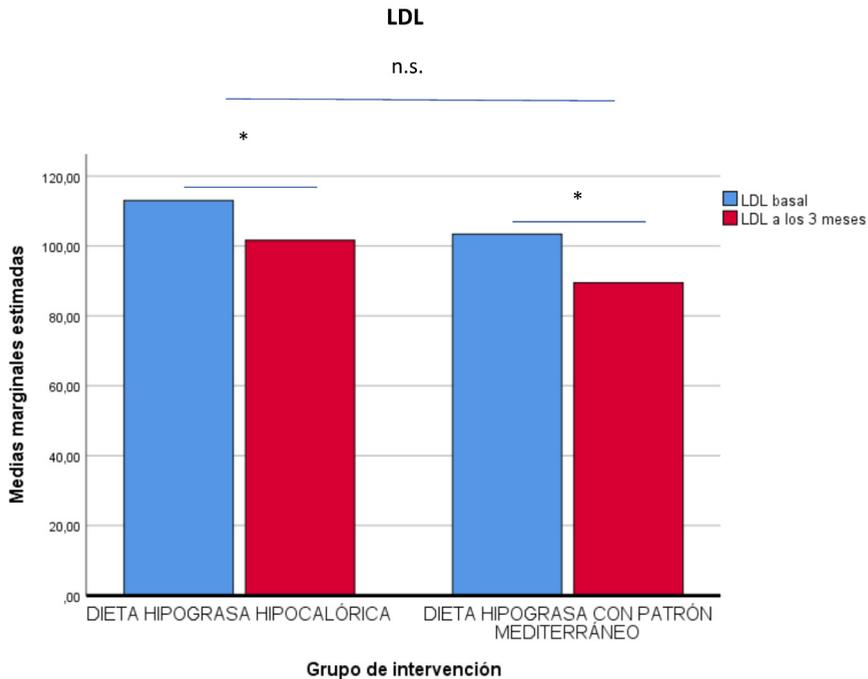
**FIGURA 41:** Evaluación del HDL basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.

En el LDL colesterol se observó un descenso significativo entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,002$ ), sin embargo, estas diferencias no fueron a consecuencia de usar una u otra dieta ( $p=0,738$ ) (Tabla: 50 y figura 42).

**TABLA 50:** LDL- colesterol basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>LDL COLESTEROL (mg/dl) (Media± DS)</b>	BASAL	113,01±38,69	103,42±31,30
	3 MESES	101,62±33,85	89,43±32,04

\*LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

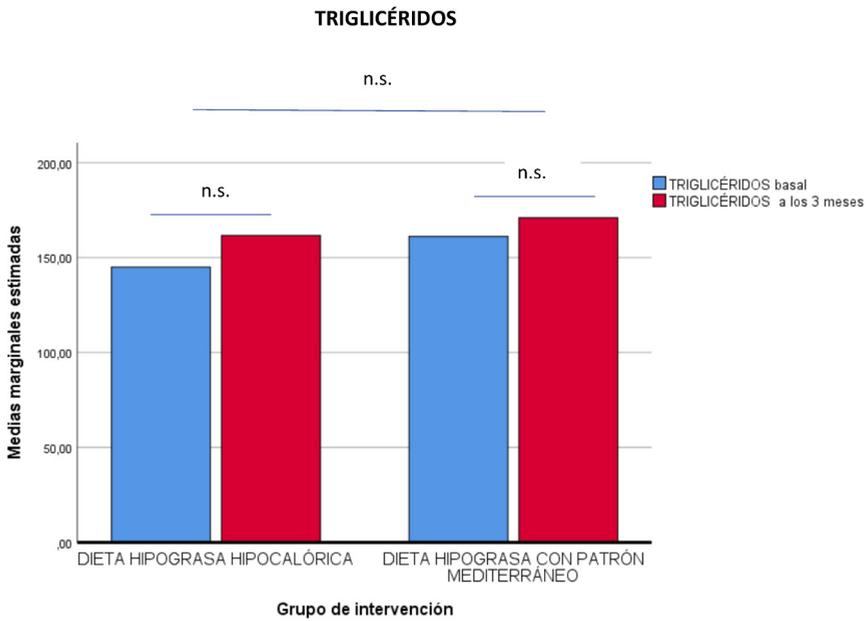


**FIGURA 42:** Evaluación del LDL basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \*  $p<0.05$ .

En los TG no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,150$ ), al igual que no hay diferencias de usar una u otra dieta ( $p=0,707$ ) (Tabla: 51 y figura 43).

**TABLA 51:** Triglicéridos basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>TRIGLICERIDOS (mg/dl) (Media± DS)</b>	BASAL	144,93±75,71	161,13±70,82
	3 MESES	161,62±98,25	170,96±77,52

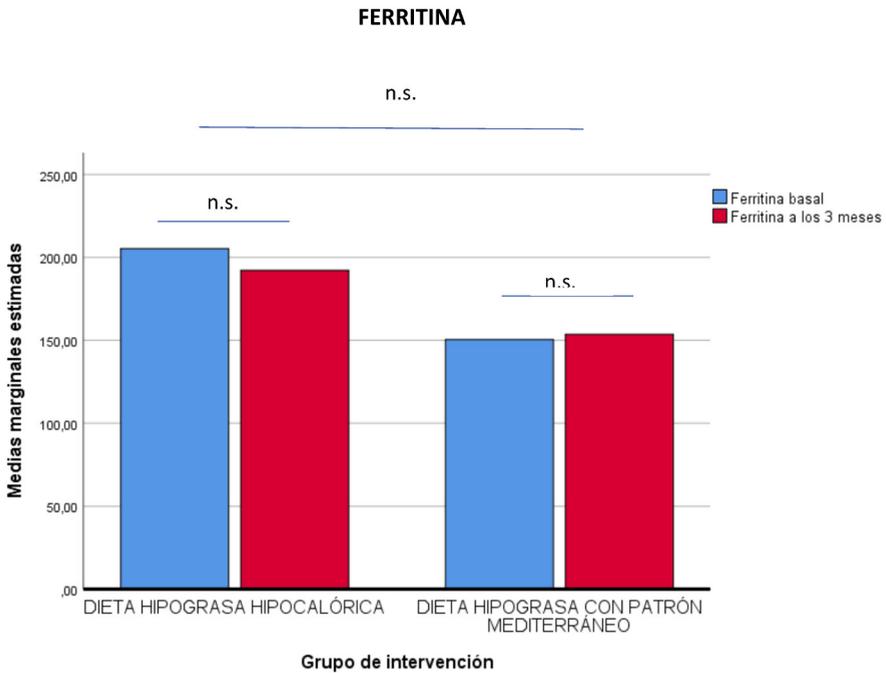


**FIGURA 43:** Evaluación de los TG basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.

En la ferritina no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,767$ ), ni entre una u otra dieta ( $p=0,626$ ) (Tabla: 52 y figura 44).

**TABLA 52:** Ferritina basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>FERRITINA (ng/ml)</b>	BASAL	205,31±320,62	150,41±132,77
<b>(Media± DS)</b>	3 MESES	192,23±287,33	153,60±164,65



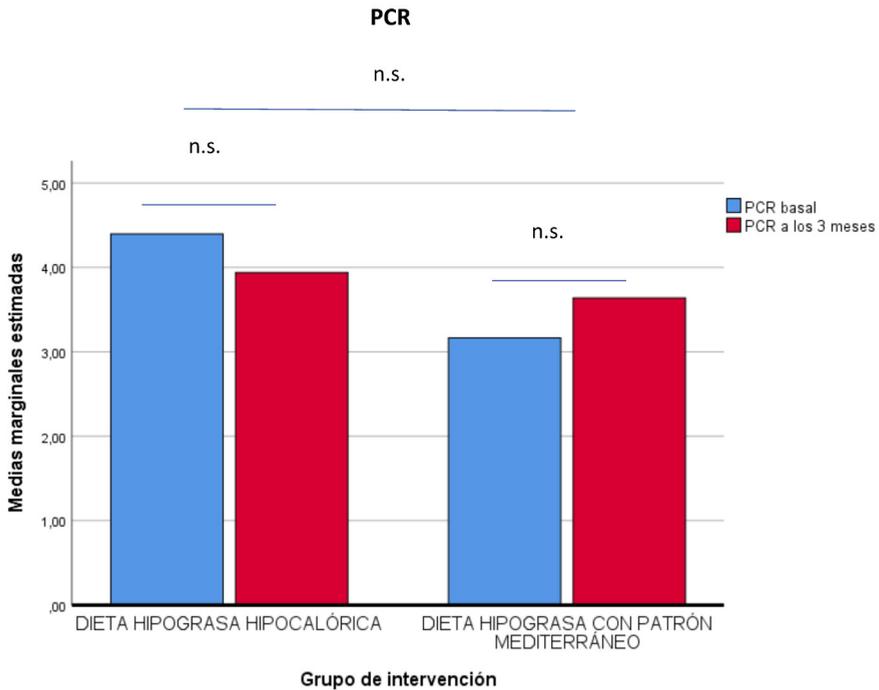
**FIGURA 44:** Evaluación de la ferritina basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.

En la proteína C reactiva no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,989$ ), al igual que no hay diferencias de usar una u otra dieta ( $p=0,407$ ) (Tabla: 53 y figura 45).

**TABLA 53:** PCR basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>PROTEINA C REACTIVA (mg/l) (Media± DS)</b>	BASAL	4,39±3,32	3,16±2,53
	3 MESES	3,93±3,86	3,63±4,90

\*PCR: proteína C reactiva.



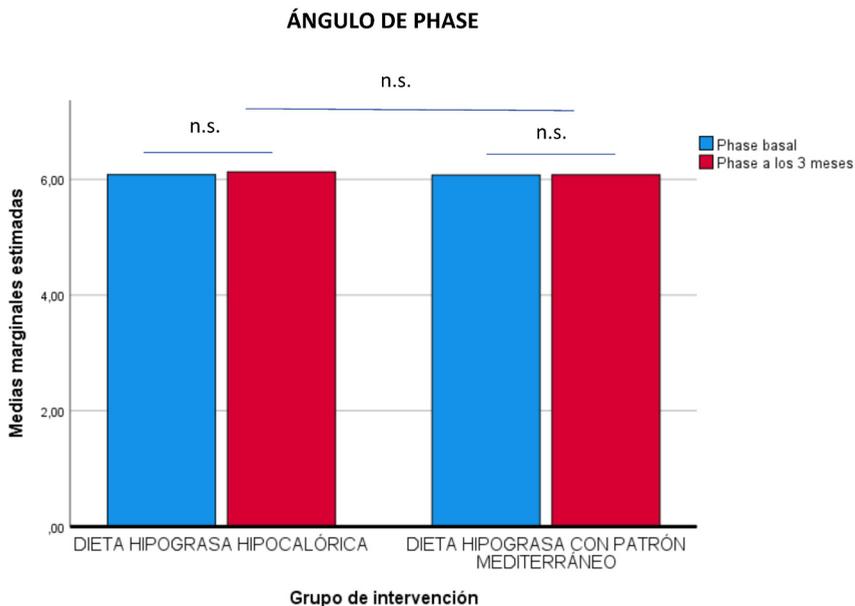
**FIGURA 45:** Evaluación PCR basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.

### 6.3.2. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

En el ángulo de fase no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,637$ ), al igual que no hay diferencias de usar una u otra dieta ( $p=0,720$ ) (Tabla: 54 y figura 46). Tampoco se observaron diferencias en el resto de las variables antropométricas analizadas debido a que la pérdida de peso fue pequeña.

**TABLA 54:** Ángulo de PHASE basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>ÁNGULO DE PHASE</b>	BASAL	6,08±0,73	6,07±0,98
<b>BASAL (Media± DS)</b>	3 MESES	6,13±0,78	6,08±0,97



**FIGURA 46:** Evaluación del ángulo de fase basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.



## 6.4. EVOLUCIÓN DE FIBROSIS

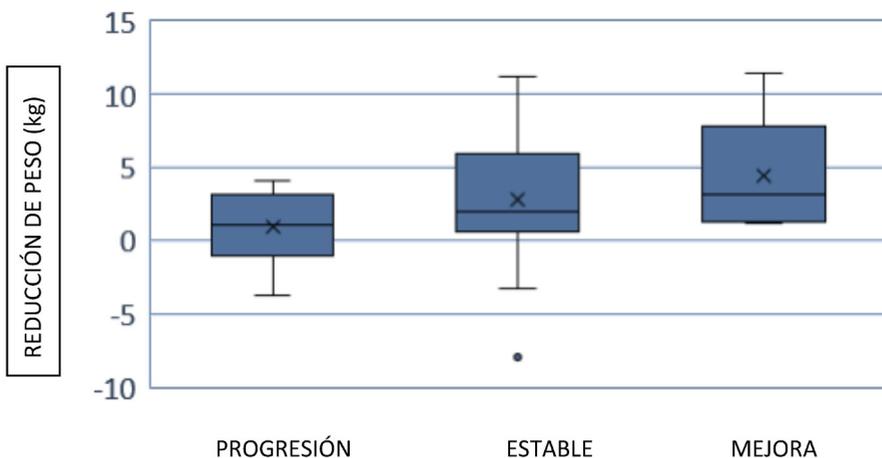
En el análisis de la evolución de la fibrosis tras la intervención dietética en ambas ramas no observamos diferencias significativas en ambas ramas de intervención (Tabla 56).

**TABLA 56:** Evolución de la fibrosis en ambas ramas.

INTERVENCIÓN NUTRICIONAL	PROGRESIÓN (%)	ESTABLE (%)	MEJORA (%)
DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	19	19	62
DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO	22	20	58

La mejoría de la esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis se asoció a la magnitud de la pérdida de peso corporal (Figura 48).

## 6.5. REGRESIÓN DE LA FIBROSIS SEGÚN EL PESO



**FIGURA 48:** Regresión de la fibrosis según la reducción de peso.

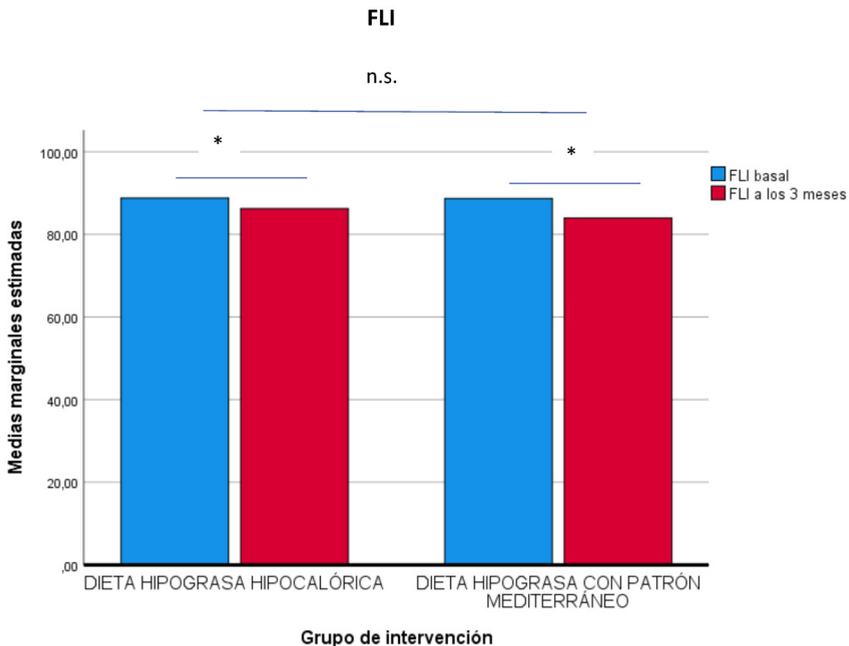
## 6.6. ÍNDICES NO INVASIVOS DE ESTEATOSIS Y DE FIBROSIS

En el índice no invasivo de esteatosis FLI se observó un descenso entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,002$ ), sin embargo, estas diferencias no fueron a consecuencia de usar una u otra dieta ( $p=0,346$ ) (Tabla: 57 y figura 49).

**TABLA 57:** FLI basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
FLI	BASAL	88,79±15,21	88,69±8,74
(Media± DS)	3 MESES	86,22±17,03	83,96±14,37

\*FLI: faty liver index.



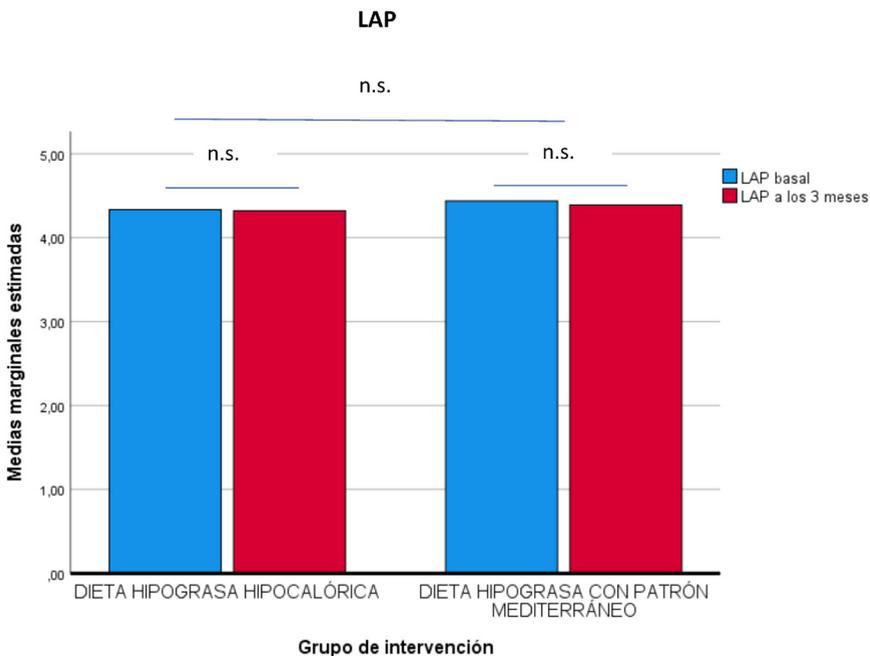
**FIGURA 49:** Evaluación de FLI basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \* $p<0.05$ .

En el índice LAP no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,521$ ), al igual que no hay diferencias de usar una u otra dieta ( $p=0,724$ ) (Tabla: 58 y figura 50).

**TABLA 58:** LAP basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>LAP</b> <b>(Media± DS)</b>	BASAL	4,33±0,64	4,43±0,45
	3 MESES	4,31±0,64	4,38±0,52

\*LAP: *lipid accumulation product*.



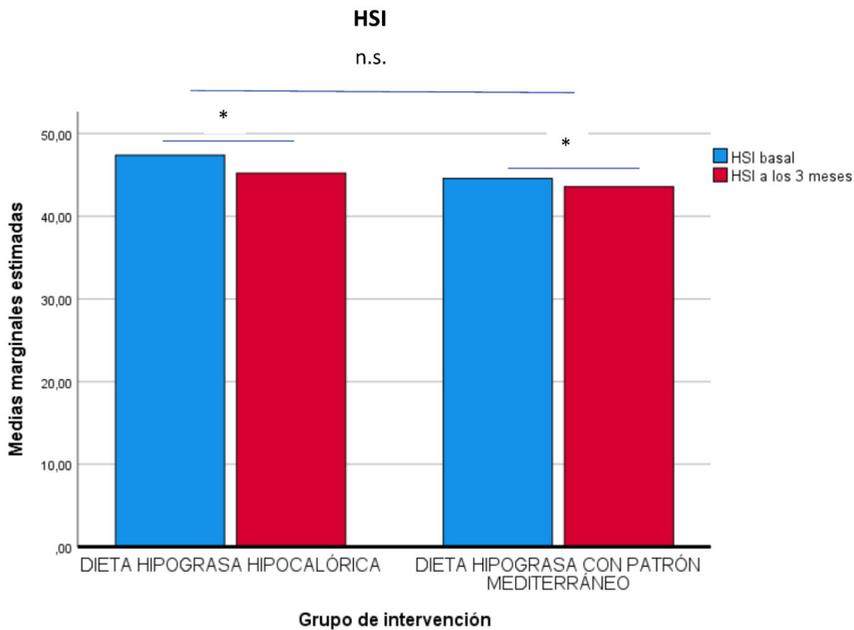
**FIGURA 50:** Evaluación de LAP basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.

En el HSI se observó un descenso de su valor tras la dieta en global, ( $p=0,003$ ), pero no entre dietas ( $p=0,243$ ) (Tabla: 59 y figura 51).

**TABLA 59:** HSI basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
HSI (Media± DS)	BASAL	47,40±8,36	44,58±6,15
	3 MESES	45,21±7,32	43,58±6,48

\*HSI: *hepatitic steatosis index*.

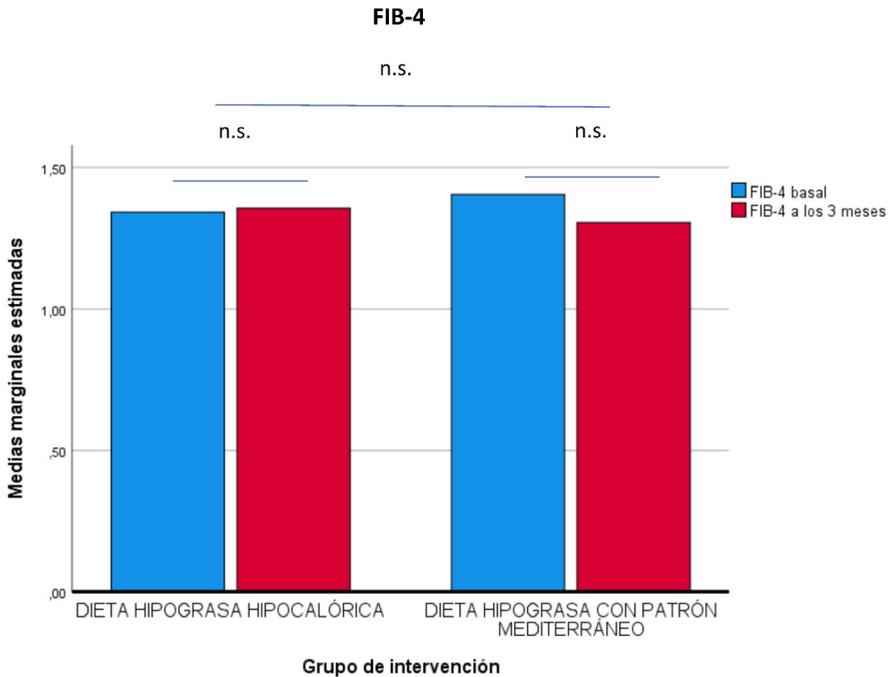


**FIGURA 51:** Evaluación de HSI basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta. \*  $p<0.05$ .

En el índice no invasivo de fibrosis FIB-4 no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,347$ ), al igual que no hay diferencias de usar una u otra dieta ( $p=0,211$ ) (Tabla 60 y figura 52).

**TABLA 60:** Fibrosis basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>FIB-4</b> (Media± DS)	BASAL	1,34±0,66	1,40±0,66
	3 MESES	1,35±0,73	1,30±0,66



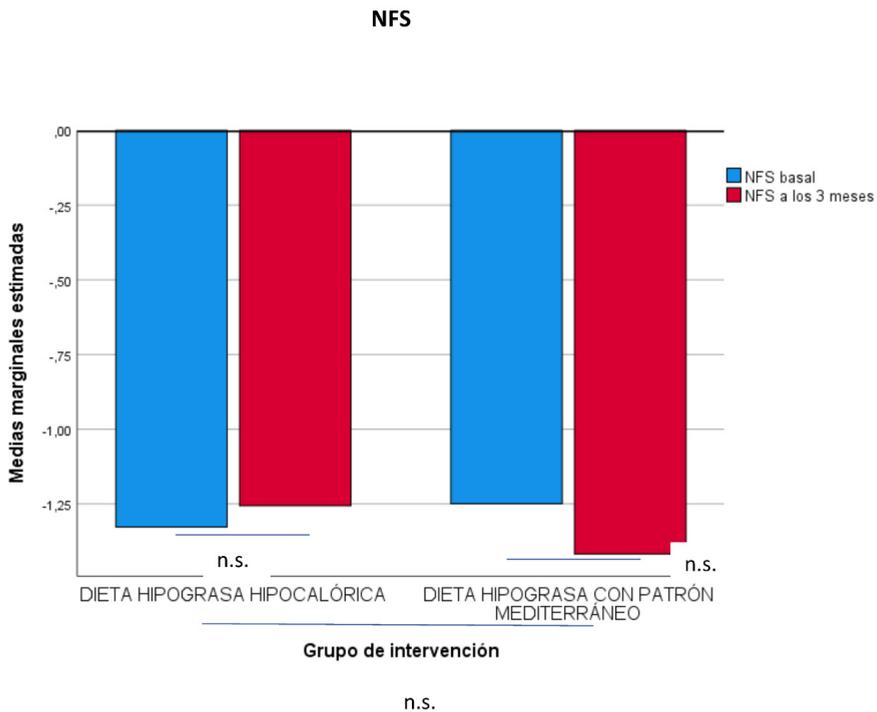
**FIGURA 52:** Evaluación de fibrosis basal y a los 3 meses mediante el índice fibrosis 4 (FIB-4), en función del tipo de dieta.

En el NFS no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,495$ ), al igual que no hay diferencias de usar una u otra dieta ( $p=0,092$ ) (Tabla 61 y figura 53).

**TABLA 61:** NFS basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>NFS</b> (Media± DS)	BASAL	-1,32±1,45	-1,24±1,25
	3 MESES	-1,25±1,39	-1,41±1,33

\*NFS: non alcoholic fibrosis scores.



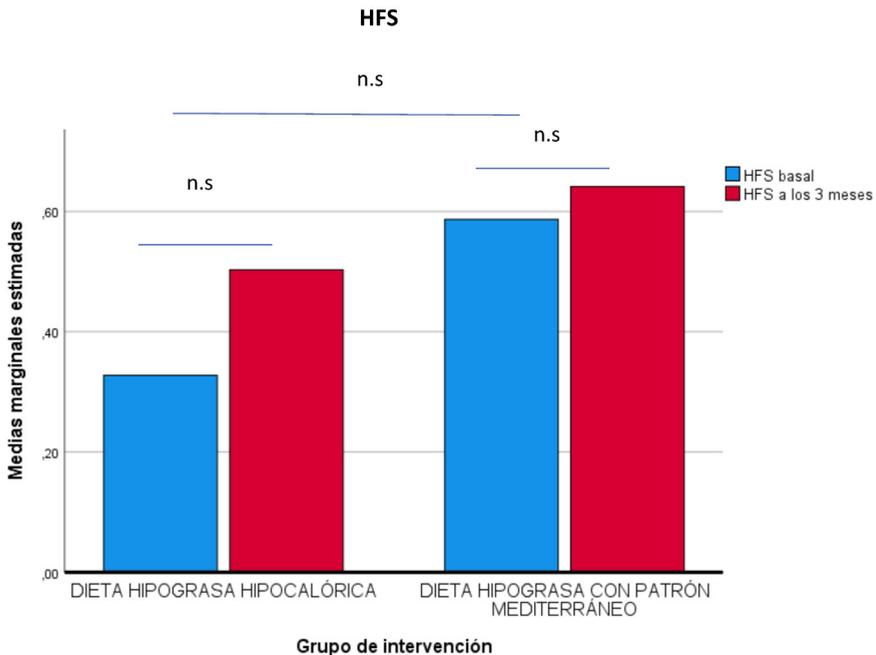
**FIGURA 53:** Evaluación de NFS basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.

En el HFS no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y a los 3 meses ( $p=0,461$ ), al igual que no hay diferencias de usar una u otra dieta ( $p=0,698$ ) (Tabla 62 y figura 54).

**TABLA 62:** HFS basal y a los 3 meses.

		DIETA HIPOGRASA HIPOCALÓRICA	DIETA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO
<b>HFS (Media± DS)</b>	BASAL	0,32±0,68	0,58±1,45
	3 MESES	0,50±1,35	0,64±1,36

\*HFS: índice hepamet Fibrosis score.



**FIGURA 54:** Evaluación de HFS basal y a los 3 meses, en función del tipo de dieta.

### 6.7. POLIMORFISMO DEL GEN PNPLA3

Observamos que los pacientes con la variante GC/GG tuvieron menos resolución de la esteatohepatitis no alcohólica valorada por la fórmula NASH resolution (NASHRES). Este análisis se hizo en la muestra global de pacientes y no por ramas de intervención debido al pequeño tamaño de la muestra en una de las variantes.

En cuanto a las variables analíticas, analizadas como diferencias pre y post dieta (tabla 64) observamos que en los pacientes con la variante G no se observó descenso en el nivel de TG y un descenso menor en las transaminasas tras la intervención. Además, en los pacientes con la variante G no se observó descenso del índice FLI, marcador de esteatosis, a diferencia de los pacientes CC.

**TABLA 63.** Resolución del NASH (NASHRES) en función del polimorfismo del PNPLA3.

	PNPLA3	N	Media±DS
NASHRES	CC	19	26,06±38.52*
	CG/GG	47	24,11±38.44

**TABLA 64:** Diferencias ( $\Delta$ ) entre los valores basales y a los 3 meses de la intervención dietética en función del polimorfismo G del PNPLA3.

	PNPLA3	
	CC (N=19)	GG/CG (N=47)
$\Delta$ IMC	-1,1 $\pm$ 1,4	-0,8 $\pm$ 0,1
$\Delta$ % Pérdida IMC	3,6 $\pm$ 3,3	2,5 $\pm$ 2,9
$\Delta$ Pérdida grasa	-3,5 $\pm$ 3,3	-3,5 $\pm$ 4,9
$\Delta$ Pérdida peso	-2,6 $\pm$ 3,7	-1,7 $\pm$ 1,7
$\Delta$ HOMA	-2,5 $\pm$ 2,7	-0.7 $\pm$ 2,25
$\Delta$ TG	-3,48 $\pm$ 51,8	45 $\pm$ 6*
$\Delta$ CT	-13,7 $\pm$ 19,2	-6,6 $\pm$ 21,4
$\Delta$ LDL	-10,2 $\pm$ 25,6	-11.2 $\pm$ 21
$\Delta$ AST	-12,4 $\pm$ 30	-2,1 $\pm$ 7,7*
$\Delta$ ALT	-15,5 $\pm$ 31,6	-2,7 $\pm$ 4,5*
$\Delta$ GGT	-23,4 $\pm$ 68,2	-0,4 $\pm$ 0,1 *
$\Delta$ FLI	-5,46 $\pm$ 8*	0,1 $\pm$ 18,6*
$\Delta$ HFS	0,01 $\pm$ 0,08	0,1 $\pm$ 0,2
$\Delta$ Kpa	-3,04 $\pm$ 5,4	-5,2 $\pm$ 18

$\Delta$ : delta (diferencia entre basal y a los 3 meses); IMC: índice de masa muscular; HOMA: homeostatic model assessment; TG: TG; CT: Colesterol total; LDL: Lipoproteínas de baja densidad ; AST: Aspartato aminotransferasa; GGT: Gamma-glutamyl transferasa ; FLI: Fatty liver index; HFS: índice hepamet Fibrosis score ;Kpa: Kilopascales; \*P>0,05.



## 7. DISCUSIÓN





## 7.DISCUSIÓN

### 7.1. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD

La EHMET constituye la causa más frecuente de hepatopatía crónica en nuestro medio con una prevalencia en torno al 30% a nivel mundial, concretamente un 25% en España y se prevé que ocupe la primera indicación de trasplante hepático en los próximos 10 años (125).

Se trata de la acumulación intrahepatocitaria de grasa superior al 5% en ausencia de ingesta significativa de alcohol. Su espectro patológico engloba diferentes estadios incluyendo, la esteatosis simple, la esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Además, la EHMET presenta un gran número de comorbilidades asociadas (aterosclerótica, cerebrovascular, neoplasias hepáticas y extrahepáticas, renales ) siendo la enfermedad cardiovascular (ECV) la primera causa de mortalidad. Hasta el momento, no existe una terapia farmacológica aprobada para el tratamiento de estos pacientes.

En la actualidad, el manejo de la EHMET se centra en el control de las alteraciones metabólicas mediante la intervención a nivel del estilo de vida usando dietas hipocalóricas preferentemente con patrón mediterráneo y un incremento de la AF como primera estrategia terapéutica (126).

La EHMET es la enfermedad hepática crónica más frecuente en los países occidentales con una tendencia similar en los orientales y su evolución desde esteatosis simple a esteatohepatitis, fibrosis e incluso a cirrosis, es considerada un gran problema de salud pública que va en incremento asociado a la pandemia de la obesidad y de la DM2 (127).

Existe una creciente prevalencia de la enfermedad a nivel mundial en poblaciones de adultos, niños y adolescentes con una asociación entre SM y EHMET. En Europa se sitúa entre el 20 y el 30% (128) y puede llegar al 70-90% en obesos o diabéticos (129) (130) (131), mientras que otros autores hablan de que las tasas de prevalencia son aproximadamente del 50%, 50%-90%, 30%-50% y 80%-90% en pacientes con HTA, hiperlipidemia, DM2 y obesidad, respectivamente. Un tercio de los pacientes con EHMET tienen SM y el 90% tienen al menos un criterio de SM (132).

Aun así, la prevalencia real de la EHMET es desconocida debido, en parte, a la imposibilidad de realizar una biopsia a todo paciente con alteraciones del perfil hepático y por otro lado debido a la controversia de la utilidad y el coste-efectividad de la misma, invasividad y gran variabilidad intra e interobservador (132) (133).

El creciente aumento de la prevalencia incluso en los países más orientales se puede explicar por los cambios en los patrones de alimentación que han ido sufriendo las sociedades occidentales donde predomina la dieta rica en grasas saturadas, comida procesada, bebidas azucaradas y el sedentarismo. Por ello, es importante actuar sobre los factores de riesgo que puedan modificar el desarrollo y progresión de dicha patología (135).

## 7.2. FACTORES ASOCIADOS A LA EHMET

En la patogenia de la EHMET influyen varios factores donde la combinación de factores genéticos y metabólicos determinan en gran medida el desarrollo y progresión, con un claro papel de la dieta como factor de riesgo ambiental, sin olvidar el papel de la genética.

Dentro de los factores genéticos, se han estudiado varios polimorfismos en relación con la EHMET que influyen tanto en la predisposición a padecer la enfermedad, en su desarrollo, así como en la respuesta al tratamiento. El efecto de los factores genéticos en la EHMET se ha demostrado mediante estudios familiares, de gemelos y transversales. En los últimos 10 años, los estudios de asociación del

genoma completo han revelado varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados a dicha patología (136).

Los genes relacionados con el metabolismo lipídico, la inflamación y la fibrosis hepática que podrían estar asociados incluyen el gen TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member2), el gen MBOAT (membrane bound O-acyl transferase) y el PNPLA3 o adiponutrina (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3). En nuestro estudio hemos analizado el papel de este último en la respuesta a la intervención dietética. Este SNP está fuertemente asociado con la acumulación de grasa en el hígado y con la progresión de la enfermedad a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y cirrosis hepática (137).

Entre ellos, la variante I148M y la rs738409 del gen PNPLA3 mostró una fuerte relación con el desarrollo y la progresión de la EHMET, EHNA y el CHC cuya interacción entre esta variante y los factores ambientales, incluidos los hábitos dietéticos, parece ser crucial en la fisiopatología de la enfermedad (138).

Varios estudios han investigado si la presencia de la variante rs738409 puede influir en la respuesta a la dieta en pacientes con EHMET. Una revisión sistemática de 2023 (139) encontró que, en general, los pacientes con esta variante, tenían una respuesta menos favorable a las intervenciones dietéticas para reducir la grasa hepática en comparación con los pacientes sin ella. También se ha observado que el polimorfismo del PNPLA3 se asocia de forma diferencial con factores nutricionales (140).

En resumen, la variante del gen PNPLA3 puede afectar la respuesta a la dieta en pacientes con EHMET, pero el grado de influencia puede variar según el tipo de dieta implementada.

Es importante recordar que otros factores, como la AF o el consumo de alcohol, también pueden influir en la respuesta a la dieta en pacientes con EHMET. Además, parece estar relacionada con una mayor respuesta a las intervenciones en el estilo de vida, la cirugía bariátrica y ciertos tipos de agentes terapéuticos, como la combinación de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa y AGPI (141).

En el estudio de Hoeskstra M et al. se observa que el polimorfismo PNPLA3 relacionado con la EHMET es altamente sensible a los cambios metabólicos en los hepatocitos dentro del hígado y su cambio relativo en el nivel de expresión sugiere una función esencial en la lipogénesis (142).

En nuestro estudio observamos que los pacientes con la mutación del gen PNPLA3, presentan menor mejoría del perfil lipídico tras la intervención dietética ya que no se observa descenso de los niveles de TG tras la intervención en los pacientes con la variante G. Además en los pacientes con la variante C se observó mayor descenso de los niveles de transaminasas tras la intervención.

Por otro lado, no analizamos la influencia de este polimorfismo por ramas debido a que como ya hemos comentado la adherencia a la dieta mediterránea fue similar en ambas ramas.

Existen algunos estudios que han investigado la relación entre la variante del gen PNPLA3 y la respuesta a la dieta en términos de la mejora de los niveles de transaminasas en pacientes con la EHMET.

Por ejemplo, en un estudio realizado por Dongiovanni et al. (143) se observó que los pacientes con la variante del gen PNPLA3 que siguieron una dieta mediterránea hipocalórica experimentaron una reducción significativa en los niveles de ALT (alanina aminotransferasa) en comparación con los pacientes con la variante salvaje del gen. Además, los pacientes con la variante del gen PNPLA3 que siguieron la dieta mediterránea también experimentaron una reducción significativa en la acumulación de grasa hepática en comparación con los pacientes con la variante salvaje.

Otro estudio realizado por Luukkonen et al. (144) encontró que los pacientes con la variante del gen PNPLA3 que siguieron una dieta baja en grasas experimentaron una mejora significativa en los niveles de ALT en comparación con los pacientes con la variante salvaje del gen. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la mejora de los niveles de ALT entre los pacientes con la variante del gen PNPLA3 y los pacientes con la variante salvaje que siguieron una dieta mediterránea.

En resumen, algunos estudios sugieren que los pacientes con la variante del gen PNPLA3 pueden experimentar una mayor mejora en los niveles de transaminasas después de seguir una dieta hipocalórica o baja en grasas en comparación con los pacientes con la variante salvaje del gen. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los resultados pueden variar según el tipo de dieta implementada y otros factores individuales de los pacientes.

En nuestro estudio, no hemos observado diferencias entre la variante salvaje y la mutante del gen PNPLA3 en cuanto a la mejoría de la fibrosis valorada mediante Fibroscan, probablemente en relación con un periodo de intervención relativamente corto para poder objetivar estos cambios, pero si una mejoría en el *NASH resolution* que evalúa la capacidad de respuesta a la dieta de forma individualizada, lo que sugiere, que más allá de la dieta, los factores genéticos cobran un papel relevante, que se debería tener en cuenta en futuras aproximaciones terapéuticas basadas en la medicina personalizada y de precisión.

En cuanto a la variante E167 K del gen del miembro 2 de la superfamilia de la transmembrana (TM6SF2) también ha demostrado asociación con la EHMET, y tiene una relación con la ECV. Además, se han propuesto varios genes como candidatos a estar asociados con la EHMET sobre la base de estudios de casos y controles (92).

Dentro de los factores metabólicos asociados a la EHMET, la DM2, la dislipemia, la RI y la obesidad son los que más frecuentemente se asocian con la enfermedad (145). Estos factores llevan a un incremento de ECV y es la mayor causa de muerte en pacientes con fibrosis (F0-F3), frente a los diagnosticados con cirrosis cuya causa es secundaria a las descompensaciones hepáticas (12).

En nuestra cohorte de pacientes se observaron varios factores del SM asociados a la EHMET como la HTA, seguido de la dislipemia y la DM2. La mayoría de los pacientes presentan un IMC compatible con obesidad grado I, con un índice cintura/cadera elevado. En nuestro estudio y en otros similares se examinó dicha relación del acumulo de grasa visceral y la RI, donde se estableció correlación entre el índice

cintura/ cadera elevado y la presencia de EHMET, resaltando la importancia de la relación entre el perfil antropométrico y la enfermedad (146) (147).

Se ha descrito la asociación de la EHMET con el SM y la relación de ambas con la RI. El principal problema a la hora de evaluar el riesgo de SM es que no se trata de una enfermedad, sino de un síndrome clínico manifestado por la agrupación de factores metabólicos adquiridos que aumentan principalmente la probabilidad de sufrir ECV (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) (148). Por ello, se ha sugerido que el EHMET se incluya como una manifestación más del SM (los otros cuatro factores son: la obesidad, la dislipemia, la HTA y la intolerancia a la glucosa/DM2); sin embargo, otros consideran que el EHMET no es una manifestación hepática del SM, sino una afección independiente (149). La creencia general de que el SM precede a la EHMET se ha cuestionado después de que un estudio longitudinal demostrara un mayor riesgo de desarrollo de SM en los pacientes con EHMET (150,151) por lo que la relación podría ser bidireccional.

Otro estudio indica que EHMET aumenta según el número de componentes del SM presentes, sobre todo de dislipemia y obesidad central (152). También aumenta el riesgo de desarrollar HTA y más aún en el caso de DM2 (153).

La mayoría de los pacientes con EHMET tienen sobrepeso u obesidad como hemos visto en nuestros pacientes, sobre todo obesidad central o visceral. Un aumento del 1% de la grasa visceral conlleva un aumento de la inflamación y de la fibrosis hepática (154). En nuestro estudio hemos observado que una pérdida de tan sólo el 2,5% se acompaña de mejoras en la mayoría de las variables analíticas, índices de esteatosis y de fibrosis así como en la elastografía de transición.

El valor predictivo con respecto a la esteatohepatitis avanzada y la fibrosis se mantiene tras corregir la RI y la esteatosis hepática (155). En nuestro estudio hemos observado que tras la intervención dietética en ambas ramas no hay mejoría de la RI, pero sí el control a largo plazo del metabolismo hidrocarbonado valorado mediante la Hb1Ac.

Desde un punto de vista clínico, la presencia de EHMET aumenta el riesgo de mortalidad asociada a eventos cardiovasculares en aproximadamente dos veces, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular (156). Dado que nuestro estudio está limitado a 3 meses no pudimos valorar esta asociación.

### 7.3. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LA EHMET

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad, la ecografía abdominal sigue siendo la prueba no invasiva de primera línea, para identificar la esteatosis en pacientes sospechosos de padecerla.

Permite valorar la superficie hepática, la heterogeneidad del parénquima, la hiperecogenicidad y la nodularidad en los bordes, al tiempo que ofrece información indirecta sobre la presencia de hipertensión portal por la medida de la porta y el tamaño del bazo.

Pero es poco sensible ya que sólo detecta la esteatosis si el contenido de grasa hepático es superior al 25-30% por lo que no es buen método para evaluar la esteatosis ni para monitorizar su evolución, no siendo válida como método diagnóstico para valorar la fibrosis hepática (157).

En cambio, la biopsia hepática es considerada el “gold standard” para el diagnóstico de la EHMET, puesto que detecta las alteraciones de los hepatocitos, la inflamación lobulillar, balonización, además de la estadificación de la fibrosis hepática. Pero también tiene limitaciones como el alto costo, variabilidad en la interpretación por parte de los patólogos en los resultados, es una prueba invasiva e incómoda para el paciente con sus respectivas complicaciones (158).

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que la EHMET se basa en el diagnóstico por biopsia hepática, lo que imprime robustez a nuestros resultados.

La elastografía por ultrasonidos permite cuantificar la fibrosis mediante onda de cizallamiento como ARFI, o mediante onda de cizallamiento en 2 dimensio-

nes (2DWS). La ventaja de esta técnica es que además de medir la elasticidad en una zona del hígado con control visual, permiten valorar la totalidad del parénquima hepático. La precisión diagnóstica de estas técnicas es similar a la comunicada con la elastografía transitoria (159) aunque falta por definir los puntos de corte.

La elastografía transitoria hepática (FibroScan®) cuenta con la posibilidad añadida de medir la infiltración de grasa hepática mediante el parámetro de atenuación controlada (CAP) en dB/m. Esta medida se hace de forma paralela a la medición de la rigidez hepática en kilopascales. La seguridad diagnóstica del CAP es alta, superior al 80%; el punto de corte para el diagnóstico de esteatosis hepática se ha situado entre 248 y 262 dB/m según la etiología de la enfermedad hepática (160). En nuestro estudio no se presentan valores del CAP ya que en el momento de realizar el estudio no disponíamos del software en el equipo, que se ha ido incorporando a todos los equipos en los últimos años.

En nuestro estudio se observó que 31 pacientes tuvieron fibrosis significativa en la biopsia, de los cuales el FibroScan®, identificó correctamente a 27. Este aspecto es importante ya que nuestros pacientes fueron diagnosticados por biopsia, pero no se hizo una segunda biopsia tras la intervención, por lo que la evolución de la fibrosis se hizo basándose en los datos de la elastografía, que hemos observado que presentan una adecuada correlación con la biopsia.

La elastografía de transición es un método rápido, fiable y reproducible, con buenos niveles de concordancia intra e interobservador, lo que permite el cribado y el seguimiento de la enfermedad en toda la población. La incapacidad inicial del procedimiento para determinar con precisión la fibrosis y la esteatosis en pacientes obesos se ha solucionado con el desarrollo de la sonda XL específica para obesos. La Elastografía de Transición con CAP es una herramienta útil, tanto en evaluación inicial como durante el seguimiento de los pacientes con EHMET. Su capacidad para excluir a los pacientes con fibrosis avanzada puede servir para identificar a los de bajo riesgo, en los que no es necesaria la biopsia hepática, reduciendo así el riesgo de complicaciones y los costes económicos (161).

Las técnicas basadas en la resonancia magnética nuclear son más precisas como el análisis óptico de imágenes de RM (DeMILI®) (55) y para la cuantificación de la fibrosis hepática (LiverMultiScan®; Perspectum Diagnostics, Oxford, Reino Unido) (162). En concreto, la elastografía por resonancia magnética (ERM) se basa en principios físicos similares a los de la elastografía ecográfica, mediante una secuencia con gradientes codificados para movimiento durante los impulsos mecánicos. Un generador acústico activo produce ondas pulsátiles a 60 Hz, un tubo de plástico es el conductor pasivo para transmitir las ondas acústicas, y un dispositivo neumático pasivo se coloca sobre el paciente, en proximidad al hígado, para transmitir mediante una membrana las ondas mecánicas. Estas ondas son convertidas en mapas cuantitativos (elastogramas) de la rigidez del tejido (stiffness) medido en kilopascuales, representando la propagación de las ondas de cizallamiento inducidas. En un metaanálisis que incluía 628 pacientes se confirmó una capacidad diagnóstica valorada mediante área bajo la curva, para la detección de fibrosis significativa ( $\geq$ F2), de 0,88 (IC 95% 0,83-0,92), de 0,93 (0,90-0,97) para fibrosis avanzada ( $\geq$  F3) y de 0,92 (0,80-1,00) para cirrosis (F4) (163). En el momento de realizar nuestro estudio no estaban disponibles estos métodos diagnósticos en nuestro centro.

Por otra parte, diferentes autores han propuesto una serie de marcadores serológicos o combinaciones de diferentes parámetros analíticos, con la idea de utilizar métodos no invasivos que permitan el diagnóstico precoz no invasivo de esta enfermedad y así facilitar la práctica clínica diaria obviando los inconvenientes y costes asociados a la biopsia hepática.

En los últimos años se están buscando nuevos marcadores no invasivos que se van incorporando a la práctica clínica como los que hemos empleado en el presente trabajo o paneles de metabolómica como el OWLiver© que mediante el análisis en sangre de un perfil de metabolitos nos permite identificar esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis con una precisión diagnóstica muy alta (área bajo la curva de 0,94) comparado con biopsia (164–166).

Por lo tanto, en el caso de que esté disponible, en el paciente con EHMET atendido en consulta de Hepatología por presentar datos de sospecha de fibrosis avanzada en los métodos no invasivos, debemos planificar un proceso diagnóstico basado en

la RM que permita medir la PDFF para identificar esteatosis hepática, DeMILI® para descartar esteatohepatitis y ERM para el estadio de fibrosis, quedando la biopsia hepática para los casos en los que las técnicas diagnósticas empleadas no sean concluyentes.

El problema de las pruebas de imagen como hemos comentado, es que son más costosas y con menor disponibilidad para aplicarlas en poblaciones como cribados iniciales, es por eso que los índices no invasivos basados en datos clínicos y analíticos tienen una alta especificidad y sensibilidad y son más accesibles en la práctica clínica habitual (167) ya que son baratos y fáciles de realizar. Estos métodos permiten categorizar a los pacientes en fibrosis leve o avanzada, si bien tiene una zona gris que oscila entre el 12% y el 25%.

En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo, utilizando índices no invasivos, observamos que el índice FLI ha demostrado ser el más sensible para diagnosticar esteatosis avanzada, en especial en paciente con DM2 y en obesos por lo que podría utilizarse como método de cribado de esteatosis en estos pacientes. En el estudio de Bedogni y cols, de manera similar se pudo ver que el IMC, la circunferencia abdominal y la RI, fueron los mayores predictores de EHMET (168).

La fibrosis hepática es el principal factor pronóstico (169), y así se detalla en las guías europeas (EASL) donde se recomiendan los índices no invasivos NFS y FIB-4 para identificar a los pacientes con riesgo de fibrosis avanzada (170,171).

Además en otros trabajos, estos índices demostraron una fuerte asociación del pronóstico y de la mortalidad tanto hepática como cardiovascular (172) incluso determinando cambios en el estadio de fibrosis en el tiempo (173).

El NFS tiene un valor predictivo negativo para la fibrosis avanzada, pero tiene el inconveniente de una zona gris o indeterminada del 25% y bajo valor predictivo positivo (172).

En cambio, el índice HFS no se ve afectado por la edad, IMC, hipertransaminasemia o DM2 y debido a esto, es posible que sea un índice adecuado para poder identificar a los pacientes a lo que se deberían realizar biopsia hepática, mejorando así la

estratificación de los pacientes y reduciendo el número de pacientes indeterminados a menos de un 20% desde el 30% que se obtenía con FIB-4 y NFS (142).

En la literatura no hemos encontrado estudios que combinen varios índices no invasivos, si bien existe un metaanálisis donde los autores comparan FIB-4 y NFS, ultrasonido y elastografía por resonancia magnética, para detectar fibrosis en pacientes con EHMET; aunque no específicamente combinan los índices, según sus resultados se mejora el rendimiento diagnóstico y se reduce la necesidad de biopsias hepáticas. Además, puede ser útil para la estratificación del riesgo y de la identificación de pacientes que requieran de una evaluación adicional o de seguimiento más cercano. Sin embargo, la eficacia de combinar diferentes índices de fibrosis puede variar según la población y la prevalencia de fibrosis hepática en la población estudiada (174). En un estudio de nuestro grupo de trabajo (175), hemos observado que la puntuación combinada de los tres índices de fibrosis FIB-4, NFS y HFS no mejora el rendimiento diagnóstico del HFS (176).

Como ya hemos comentado, el HFS ofrece la ventaja de que no se ve afectado por la edad del paciente, el índice de masa corporal, la hipertransaminasemia o la diabetes y además los autores concluyen que el HFS tuvo el mayor beneficio neto a la hora de identificar a los pacientes que debían someterse a un análisis de biopsia hepática y mejoras significativas en la reclasificación, reduciendo el número de pacientes con resultados indeterminados al 20% desde el 30% de los sistemas FIB-4 y NFS. De igual modo, se demostró en este trabajo que, en pacientes diabéticos, el HFS y la combinación de índices de fibrosis ofrece cifras de sensibilidad similares, por lo que el HFS podrá ser el índice no invasivo de elección dada su sensibilidad y alto VPN.

El ELF (Enhanced Liver Fibrosis) es un panel de biomarcadores patentado que se utiliza para evaluar la presencia y la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica. La prueba mide tres biomarcadores diferentes: la hialuronasa, el amino-terminal del péptido propéptido tipo III (PIIINP) y el tejido inhibitorio de la metaloproteinasa 1 (TIMP-1).

Estos biomarcadores se han demostrado como indicadores precisos de la fibrosis hepática en diversos estudios y se han utilizado en el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica, la enfermedad hepática alcohólica y la hepatitis crónica viral.

La prueba ELF ha demostrado ser más precisa que los biomarcadores individuales por separado y puede proporcionar una evaluación más precisa de la gravedad de la fibrosis hepática. Esta prueba se realiza mediante una muestra de sangre y se puede utilizar en combinación con otras pruebas de diagnóstico, como la elastografía por transición hepática (Fibroscan), la biopsia hepática o la resonancia magnética para evaluar la fibrosis hepática.

Además, es especialmente útil en pacientes que presentan contraindicaciones para la biopsia hepática.

Este índice, a diferencia de los utilizados en nuestro estudio no es gratuito, por lo que no está ampliamente disponible. En estos momentos varios hospitales, entre los que se encuentra el HCUV está en proceso de implementación de la misma, lo que supondrá una herramienta útil para valorar la fibrosis hepática en pacientes con gran panículo adiposo en los que la elastografía puede ofrecer resultados poco valorables por mala ventana acústica. Además el ELF no está influenciado por el IMC como ocurre con algunos índices no invasivos, lo que permitirá la evaluación de la fibrosis independientemente del IMC del paciente.

En general, el uso de una técnica u otra, dependerá del paciente y de las circunstancias individuales. En algunos casos, pueden ser útiles ambas técnicas para proporcionar una evaluación más completa de la fibrosis hepática (177).

Según las Guías de la EASLD (1) , se recomienda repetir estos índices cada dos años para los pacientes EHMET con enzimas hepáticas normales y bajo riesgo de fibrosis avanzada. Los pacientes con sospecha de fibrosis deben ser reevaluados anualmente y aquellos con cirrosis cada seis meses, para realizar la vigilancia del hepatocarcinoma.

Actualmente un diagnóstico y una intervención temprana en estos pacientes evitan la progresión de la enfermedad a formas más graves, dado que no se han aprobado medicamentos o procedimientos para su tratamiento, por lo que las modificaciones en el estilo de vida, intervenciones dietéticas y ejercicio físico siguen siendo el pilar del tratamiento para obtener un objetivo de control de peso como ya demostró el estudio de Villar et al. donde la pérdida del 10% de peso mejoraba la fibrosis y corrección de los trastornos cardiometabólicos además de conseguir la mejora de la histología hepática (178).

## 7.4. PAPEL DE LA DIETA EN LA EHMET

Como hemos comentado, las intervenciones en el estilo de vida siguen siendo el tratamiento de primera línea para la EHMET, aunque el régimen alimentario óptimo sigue siendo controvertido. Por ello, en este trabajo se ha estudiado el efecto de una dieta hipocalórica con patrón mediterráneo rica en AOVE y con frutos secos comparado con una dieta hipograsa hipocalórica sobre la evolución de la EHMET en 3 meses con objeto de evaluar no solo el efecto de la restricción calórica sino también de la composición nutricional en la evolución de la EHMET.

La DM es muy rica en antioxidantes y el interés por los antioxidantes ha aumentado con el tiempo, y la literatura informa de una asociación inversa entre los nutrientes ricos en antioxidantes y el riesgo de mortalidad por enfermedades no transmisibles, derivadas de complicaciones metabólicas, incluida la EHMET (179).

La DM es un tipo de dieta caracterizado por el consumo principal de alimentos de origen vegetal, aceite de oliva, frutos secos y pescado azul junto con la reducción del consumo de carne, alimentos procesados, fructosa y productos lácteos enteros.

Representa el estándar de oro en medicina preventiva, probablemente debido a la combinación armónica de muchos alimentos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Este tipo de dieta contribuye sustancialmente a la reducción de la aparición de muchas enfermedades crónicas como las cardiovasculares, la HTA, la DM2, la obesidad, el cáncer y la EHMET (180).

Nuestro trabajo compara una dieta con patrón mediterráneo con una dieta isocalórica (1500Kcal) hipograsa, basándonos en los resultados del estudio PREDIMED que se realizó en pacientes con un alto riesgo cardiovascular y se observó una incidencia menor de ECV entre los pacientes que siguieron DM cuando en la dieta se incluía AOVE y nueces (181).

El objetivo para el tratamiento de la EHMET es el cambio de los patrones de alimentación en la sociedad que cada vez es más occidentalizada, rica en fructosa, grasas saturadas y alimentos procesados y ultraprocesados, así como actuar sobre los factores de riesgo para evitar el desarrollo de dicha patología, donde se conjugan también factores ambientales y genéticos que determinan el desarrollo, progresión y respuesta a la dieta.

En nuestro estudio los pacientes tenían una buena adherencia basal a la DM en el momento basal, con un total de 9 puntos sobre 14, según el cuestionario Predimed, destacando un alto consumo de AOVE (unas 4 cucharadas a día).

La adherencia a la dieta se relaciona con dos conceptos importantes: cumplimiento y persistencia. Es de vital importancia para el éxito terapéutico, por lo que, se siguió a los pacientes durante todo el estudio con visitas mensuales, ya que, si no se realizan recomendaciones adecuadas y controles periódicos, es difícil mantener al paciente con objetivos de AF y dieta saludable, sobre todo, si tenemos en cuenta que se trata de cambiar los hábitos de vida de forma mantenida en el tiempo, lo que implica motivar y concienciar al paciente. En este sentido las unidades multidisciplinarias son fundamentales, ya que el papel del nutricionista y del preparador físico juegan un papel clave. En nuestro estudio el tratamiento dietético fue realizado por un dietista experimentado en el tema que se encargó además de controlar a los pacientes mediante visitas mensuales que incluían medidas antropométricas y solución de dudas a los pacientes con objeto de mejorar la adherencia a la dieta.

Cuando un paciente es incumplidor, compromete la efectividad del tratamiento y en este caso su calidad de vida. Esto puede conllevar aumento de peso indeseado e inactividad física, con el consiguiente empeoramiento de la enfermedad, por lo que siempre se debe involucrar al paciente en el conocimiento de su enfermedad,

para que la toma de decisiones sea la correcta, habilitando equipos multidisciplinarios vinculados al sistema sanitario como la creación de unidades de rehabilitación hepática.

Este enfoque terapéutico donde prevalece la pérdida de peso ha de ser gradual, donde el objetivo de la mayoría de las intervenciones es de una pérdida del 7 al 10% del peso y se ha demostrado que sólo un 10% consiguen esta adherencia a la dieta al año (62).

Se recomiendan dietas bajas en calorías (1200-1600 kcal/día), bajas en grasa (<7% de AGS), baja en carbohidratos (<50% de kcal totales) evitando los carbohidratos simples, bebidas azucaradas y ricas en frutas y verduras, así como en frutos secos como las nueces. Y dentro del conjunto de dietas la más recomendada y que además tiene estas características es la dieta con patrón mediterráneo evitando dietas “milagro” que no están avaladas con evidencia científica (182).

Estos patrones de dieta han de ser individualizados, controlando el déficit calórico dependiendo del IMC del paciente. En términos generales el déficit calórico debe ser de 500-1000 Kcal /día.

En general, el contenido energético de la dieta es el factor más importante que influye en el contenido de grasa hepática, por lo que debería recomendarse la reducción de la ingesta de calorías a todos los pacientes con EHMET que tengan sobrepeso u obesidad (183). En pacientes con EHMET con normpeso también se recomienda pequeñas pérdidas de peso, en torno al 3-5% y modificar la composición de la dieta, que ha demostrado que mejora el pronóstico de la enfermedad (184).

En nuestro estudio, no se observaron diferencias significativas entre ambos tipos de dietas hipocalóricas y los pacientes tenían sobrepeso u obesidad. Sin embargo, la DM mostró una mejora significativa en resolución de la esteatohepatitis, valorada por la fórmula “NASH resolution” y una mayor disminución de parámetros analíticos tales como: AST, GGT, o niveles de colesterol total a diferencia de la dieta baja en grasas.

La pérdida de peso después de ambas dietas hipocalóricas a corto plazo (baja en grasa o mediterránea), mejoró los biomarcadores de esteatosis y fibrosis en pacientes con EHMET de forma similar en ambas ramas.

En nuestro estudio observamos que una pérdida de tan solo el 2,5% supuso efectos beneficiosos en los parámetros hepáticos, confirmando así que los patrones dietéticos y la composición de micro y macronutrientes es de gran importancia más allá de la cantidad de calorías y representan la piedra angular relacionada con la obesidad y la EHMET. Estos resultados probablemente sean debidos a que en nuestro medio el AOVE es ampliamente utilizado y es considerado un alimento protector que ejerce efectos beneficiosos y antioxidantes que lo convierte en un alimento con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes a diferencia de otros tipos de aceite. En nuestro ensayo clínico, ambos grupos consumían dicha grasa de antemano, aunque durante la intervención solo al grupo de DM se le indicó el consumo de AOVE, que además se le administró por cortesía de Matarromera.

Por otra parte, observamos que algunos pacientes de la rama de la dieta hipograsa siguieron una dieta con patrón mediterráneo a pesar de las recomendaciones realizadas en la consulta, probablemente debido a motivos culturales y por la amplia disponibilidad de AOVE en nuestro medio lo que supone una limitación para nuestro estudio ya que dificulta la comparación de los resultados en ambas ramas. Esto podría explicar que a nivel global observamos mejoría en los parámetros hepáticos y factores de riesgo cardiovascular tras la intervención, pero sin diferencias entre ambos grupos.

El AOVE proporciona un aumento en AGMI, en especial en ácido oleico y compuestos fenólicos, mayor que la dieta baja en grasas. Es resistente a la cocción y no se oxida tan fácilmente. Reduce la RI, TG y colesterol regulando los genes implicados en la lipogénesis y en la inflamación a través del factor nuclear kappa (185).

La fibra contenida en legumbres y cereales integrales, presentes en la DM, favorece la pérdida de peso, por sus efectos sobre la saciedad como se refleja en un estudio de Vioque et al,2008 (186), disminuyendo el IMC y el perímetro de cintura lo cual confirma que la DM tiene un efecto beneficioso sobre los

parámetros que influyen en la aparición de EHMET, como la RI asociada a la obesidad abdominal, dislipemia e HTA.

Otro estudio realizado por Ryan et al (76), aleatorizado, cruzado con 12 personas diabéticas con EHMET comprobado por biopsia, tras una DM durante 6 semanas y una dieta control hipograsa, asignadas al azar, se observó una pérdida de peso media similar, sin embargo una reducción de grasa en hígado fue significativa en la rama de DM. No hubo diferencias significativas en los valores de transaminasas hepáticas. En este estudio, incluso sin pérdida de peso, la DM reduce la esteatosis hepática y mejora la sensibilidad a la insulina en una población resistente a la insulina con EHMET, lo que avala que la composición de la dieta más allá de la cantidad de calorías puede afectar a la evolución de la EHMET. (66). Este estudio observa diferencia entre grupos a diferencia del nuestro; esto se podría explicar porque el estudio de Ryan fue realizado en Australia donde la disponibilidad del AOVE es muy limitado, a diferencia de lo que ocurre en nuestro medio donde hubo intercambio del tipo de dieta entre grupos, pasándose pacientes del grupo de dieta hipograsa al grupo de dieta con patrón mediterráneo.

En cuanto a la RI valorada por el HOMA, en nuestro estudio no observamos diferencias de una u otra dieta basal ni a los 3 meses, en cambio en el mencionado trabajo de Ryan (76), los sujetos con DM mejoraron la RI lo que podría estar en relación con una disminución de la lipogénesis de novo y por tanto de la esteatosis hepática (66).

En otro estudio se llegó a la conclusión de que la dieta rica en AGMI mejoraba la glucosa posprandial y disminuía las concentraciones de LDL oxidado, colesterol LDL y TG sin que por ello aumentase el colesterol HDL, y las respuestas de gylp-1 en sujetos RI (76).

Como hemos comentado previamente, en nuestra muestra, no observamos diferencias significativas en la respuesta a las dietas en función del SNP del PNPLA3 salvo en el valor de los TG y las transaminasas pero si observamos que *el NASH resolution* fue superior en los pacientes con DM así como mayor descenso del índice de esteatosis FLI.

Las grandes fortalezas de nuestro trabajo son la realización de la biopsia hepática, técnica oro para evaluar EHMET que aporta importante información diagnóstica; además del seguimiento exhaustivo a los pacientes que facilitó la adherencia a las dietas y la percepción de seguimiento por parte del paciente.

Este estudio tiene limitaciones tales como la no realización de la biopsia postdieta, que como hemos comentado, es una prueba invasiva para el paciente y no se repitió a los 3 meses. La falta de otros métodos no invasivos basados en la RMN, el ELF o el CAP pre y post dieta, también supone una limitación del estudio.

Esta valoración se hizo mediante elastografía de transición e índices no invasivos que están ampliamente validados en esta indicación.

## 7.5. NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPEÚTICAS

La EHMET es una enfermedad compleja que se produce por múltiples factores, como la obesidad, la RI y la inflamación crónica. Por lo tanto, como hemos comentado, los tratamientos y enfoques diagnósticos para el EHMET son multifactoriales y se enfocan en abordar estas causas subyacentes.

Podemos concluir que los resultados del presente estudio sugieren que la intervención con dieta, puede modificar la evolución de la EHMET incluso en cortos periodos de tiempo.

Teniendo en cuenta los datos disponibles en la actualidad, en la literatura y los obtenidos en este estudio, la prescripción de la DM por los médicos y especialistas en nutrición para los pacientes con EHMET puede presentar una opción terapéutica adecuada asociada con cambios de estilo de vida y puede desempeñar el papel principal en la prevención y el tratamiento de varias enfermedades crónicas, incluyendo el espectro de la EHMET.

Serían necesarios más estudios y a más largo plazo para poder extraer conclusiones válidas en este aspecto.

La EHMET es una enfermedad de evolución lenta y los cambios en el perfil metabólico pueden objetivarse en periodos de tiempo corto, pero los cambios a nivel de la histopatología hepática probablemente precisen de un periodo de seguimiento más prolongado.

El papel de la genética es importante en la respuesta a la intervención dietética y en concreto el polimorfismo PNPLA3 condiciona una peor respuesta metabólica a la dieta en pacientes con EHMET, aunque serían necesarios más estudios en este sentido y con periodos de tiempo más prolongados para poder confirmar estos hallazgos.

Entre las nuevas terapias que se están estudiando, destacan las siguientes:

- Fármacos que actúan sobre los mecanismos de la inflamación y la fibrosis hepática, como el ácido obeticólico y la pentoxifilina (187).
- Agentes que aumentan la sensibilidad a la insulina y mejoran el metabolismo de los lípidos, como la metformina o los agonistas del receptor GLP-1 (188).
- Agentes que inhiben la absorción de lípidos en el intestino, como el ezetimibe.

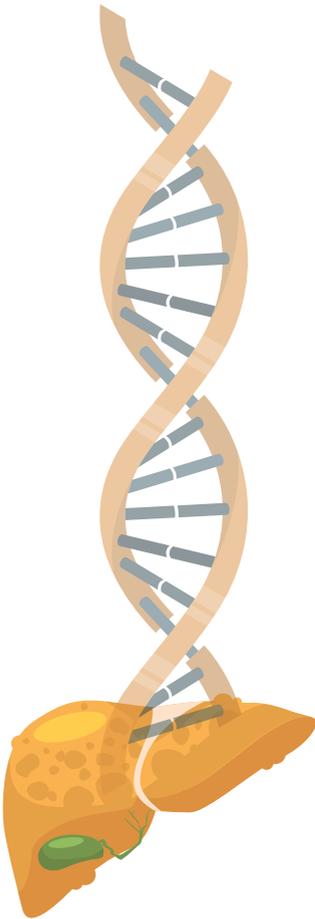
Además, se están llevando a cabo estudios sobre la eficacia de la cirugía bariátrica y la endoscopia metabólica sobre la pérdida de peso en la mejora de la EHMET (189) (190).

En resumen, aunque aún no se ha desarrollado un tratamiento específico para la EHMET, se están evaluando diferentes terapias y enfoques diagnósticos para mejorar su detección temprana y su tratamiento. Sería importante no solo conocer los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad, sino personalizar los tratamientos mediante modelos de medicina personalizada y de precisión.

Aun así, la pérdida de peso y la adopción de un estilo de vida saludable siguen siendo la base del tratamiento y la prevención de la EHMET.



## 8. CONCLUSIONES





## 8. CONCLUSIONES

- 1) La intervención dietética durante 3 meses, tanto en la rama de dieta con patrón mediterráneo como en la de dieta hipograsa se asocia a una mejoría del perfil hepático (descenso de las transaminasas) y de los parámetros antropométricos, como un descenso del porcentaje de peso corporal graso y la masa grasa total. La pérdida de peso de los pacientes tras la intervención dietética fue pequeña pero significativa y sin diferencias en ambas ramas.
- 2) Los índices no invasivos revelaron una mejoría significativa del grado de esteatosis hepática en los índices de estatus (FLI y HSI), aunque no se observaron diferencias significativas en los índices de fibrosis, ni globalmente, ni por ramas de intervención.
- 3) La fibrosis hepática valorada mediante elastografía de transición mejoró significativamente, observándose una regresión de la fibrosis en un porcentaje significativo de pacientes. Además, se observó una correlación positiva entre la mejoría de la fibrosis y el porcentaje del peso perdido en ambas ramas.
- 4) Observamos una mejoría de los factores de riesgo cardio-vascular como la HTA, obesidad y dislipemia (colesterol total y LDL colesterol) tras 3 meses de intervención dietética en la cohorte global de pacientes, aunque sin diferencias entre los dos tipos de dieta. No se observó mejoría en la resistencia a la insulina, pero si en el control glucémico a largo plazo (HbA1c).
- 5) Los pacientes con la variante CG/GG del gen PNPLA3 presentaron menor resolución de la esteatohepatitis valorado por la fórmula *NASH resolution* así como menor mejoría en los niveles de TG y transaminasas tras la intervención dietética lo que pone de manifiesto la influencia de este polimorfismo en la respuesta a la intervención dietética en la EHMET.



## 9. ANEXOS





## 9. ANEXOS

### ANEXO 1: CUESTIONARIO PREDIMED

#### Pregunta 1

¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?

- A) Si
- B) No

#### Pregunta 2

¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?

- A) 4 o más cucharadas
- B) 2-3,9 cucharadas
- C) 0-1,9 cucharadas

#### Pregunta 3

¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = ½ ración) 1 ración=200g

- A) 2 o más raciones
- B) 1-1,9 raciones
- C) 0-0,9 raciones

#### Pregunta 4

¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?

- A) 3 o más raciones
- B) 1-2,9 raciones
- C) 0-0,9 raciones

#### Pregunta 5

¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración=100-150g)

- A) 1 ración o más
- B) 0-0,9 raciones

#### Pregunta 6

¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12g)

- A) 1 ración o más
- B) 0-0,9 raciones

**Pregunta 7**

¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?

- A) 1 ración o más
- B) 0-0,9 raciones

**Pregunta 8**

¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? (1 copa=100ml)

- A) 7 o más vasos
- B) 3-6,9 vasos
- C) 0-2,9 vasos

**Pregunta 9**

¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150g)

- A) 3 o más raciones
- B) 1-2,9 raciones
- C) 0-0,9 raciones

**Pregunta 10**

¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato, pieza o ración: 100-150 de pescado; 4-5 piezas: 200g marisco)

- A) 3 o más raciones
- B) 1-2,9 raciones
- C) 0-0,9 raciones

**Pregunta 11**

¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana?

- A) 2 raciones o más
- B) 0-1,9 raciones

**Pregunta 12**

¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30g)

- A) 3 o más raciones
- B) 1-2,9 raciones
- C) 0-0,9 raciones

**Pregunta 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 100-150g)

- A) Si
- B) No

**Pregunta 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)?

- A) 2 o más raciones
- B) 1-1,9 raciones
- C) 0-0,9 raciones



## ANEXO 2: EJEMPLO DE MENÚ SEMANAL DIETA HIPOCALÓRICA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO

	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES
DESAYUNO	Yogur desnatado con copos de avena / Vaso de leche desnatada con pan integral y tomate rallado Frambuesas y almendras.	Yogur desnatado con copos de avena / Vaso de leche desnatada con pan integral y tomate rallado Plátano y avellanas.	Yogur desnatado con copos de avena / Vaso de leche desnatada con pan integral y tomate rallado Manzana y nueces.
COMIDA	Judías verdes con patatas Bacalao a la plancha con pisto	Ensalada mixta con aceitunas verdes y maíz Alubias blancas con almejas	Ensalada de pepino, tomate y cebolla roja Pollo en pepitoria con patatas
	1 panecillo pequeño de pan integral	1 panecillo pequeño de pan integral	1 panecillo pequeño de pan integral
	Plátano	Mandarinas	Arándanos
CENA	Huevo a la plancha Ensalada de berros, tomate y aceitunas negras	Filete de lomo de ternera con guarnición de brócoli al ajillo	Tortilla de calabacín y cebolla
	1 panecillo pequeño de pan integral Kiwi	1 panecillo pequeño de pan integral Manzana	1 panecillo pequeño de pan integral Kiwi

JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO
Yogur desnatado con copos de avena / Vaso de leche desnatada con pan integral y tomate rallado Naranja, avellanas y nueces.	Yogur desnatado con copos de avena / Vaso de leche desnatada con pan integral y tomate rallado Ciruelas pasas y cacahuetes.	Vaso de leche desnatada (con café) Tostada de pan integral con tomate rallado	Vaso de leche desnatada (con café) Tostadas de pan integral con tomate rallado
Ensalada con naranja y mostaza Guiso de garbanzos con espinacas y huevo duro	Berenjenas con tomate y queso fresco Dorada al horno	Coliflor gratinada al horno Atún a la plancha con salsa de tomate casera	Paella con pollo y verduras
1 panecillo pequeño de pan integral	1 panecillo pequeño de pan integral	1 panecillo pequeño de pan integral	1 panecillo pequeño de pan integral
Fresas	Kiwi	Plátano	Manzana asada 1 café con leche
Guisantes con jamón curado	Pechuga de pollo a la plancha Ensalada con nueces.	Ensalada de garbanzos	Crema de champiñon
1 panecillo pequeño de pan integral Plátano	1 panecillo pequeño de pan integral Mandarinas	1 panecillo pequeño de pan integral Kiwi	1 panecillo pequeño de pan integral Naranja

**INGREDIENTES:**

<b>LUNES</b>
<b>DESAYUNO</b>
Yogur desnatado, 1 unidad (125g) / Café con leche (100 ml leche)
Avena en copos (20g) / Tostada de pan integral (30g) con tomate rallado
Frambuesas (100g)
Almendra, cruda (25g)
<b>COMIDA</b>
Judías verdes con patatas:
- Judía verde, 1 ración individual (225g)
- Patata, 1 unidad pequeña (70g)
Bacalao a la plancha con pinto:
- Bacalao fresco, 1 ración individual (175g)
- Tomate maduro (75g)
- Calabacín (50g)
- Cebolla blanca (50g)
- Ajo, 2 dientes (8g)
Aceite de oliva virgen extra, 2 cucharadas (18g)
Plátano, 1 unidad mediana (150g)
Pan integral (30g)
<b>CENA</b>
Huevo a la plancha:
- Huevo, 1 unidad (65g)
Ensalada de berros:
- Berros, 1 ración pequeña (30g)
- Tomate (100g)
- Aceituna negra en salmuera (20g)
Aceite de oliva virgen extra, 2 cucharadas (18g)
Kiwi, 1 unidad mediana (110g) Y Pan integral (30g)

**MARTES****DESAYUNO**

Yogur desnatado, 1 unidad (125g) / Café con leche (100 ml leche)

Avena en copos (20g) / Tostada de pan integral (30g)

Avellana, cruda (25g)

Plátano, 1 pieza (150g)

**COMIDA**

Ensalada mixta con aceitunas verdes y maíz:

- Lechuga (40g)
- Aceituna verde en salmuera (20g)
- Tomate (75g)
- Cebolla (50g)
- Maíz hervido en lata, 1 cucharada sopera (20g)

Alubias blancas con almejas:

- Alubia blanca, seca, 1 ración individual (70g)
- Almejas crudas (200g)
- Cebolla blanca (100g)
- Harina de trigo, 1 cucharada sopera rasa (13g)
- Vino blanco, 1 vaso pequeño (100g)

Aceite de oliva virgen extra, 2 cucharadas (18g)

2 mandarinas (215g)

Pan integral (30g)

**CENA**

Filete de ternera a la plancha con guarnición de brécol al ajillo

- Ternera, lomo (175g)
- Brécol (150g)
- Ajo, 1 diente (4g)
- Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharada (9g)

Manzana, 1 unidad grande (230g)

Pan integral (30g)

**MIÉRCOLES****DESAYUNO**

Yogur desnatado, 1 unidad (125g) / Café con leche (100 ml leche)

Avena en copos (20g) / Tostada de pan integral (30g)

Nuez, cruda (25g)

Manzana, 1 pieza mediana (180g)

**COMIDA**

Ensalada de pepino:

- Pepino, ½ unidad mediana (100g)
- Tomate (75g)
- Cebolla blanca (30g)

Pollo en pepitoria con patatas:

- Muslo de pollo, 1 unidad (360g)
- Cebolla blanca (20g)
- Zanahoria (30g)
- Pimiento verde (20g)
- Pimiento rojo (20g)
- Ajo, 2 dientes (8g)
- Tomate, 1 pieza pequeña (75g)
- Vino blanco, 1 vaso pequeño (100g)
- Patata, 1 unidad grande (250g)

Aceite de oliva virgen extra, 2 cucharadas (18g)

Arándanos (125g)

Pan integral (30g)

**CENA**

Tortilla de calabacín

- Huevo de gallina, 1 unidad (65g)
- Cebolla blanca (30g)
- Calabacín (160g)

Aceite de oliva virgen extra (5g)

Kiwi, 1 unidad mediana (110g)

Pan integral (30g)

**JUEVES****DESAYUNO**

Yogur desnatado, 1 unidad (125g) / Café con leche (100 ml leche)

Avena en copos (20g) / Tostada de pan integral (30g)

Nuez, cruda (10g)

Avellana, cruda (15g)

Naranja, 1 unidad mediana (240g)

**COMIDA**

Ensalada de naranja y mostaza:

- Lechuga (50g)
- Tomate, ½ unidad pequeña (40g)
- Zanahoria, 1 unidad pequeña (45g)
- Cebolla blanca (20g)
- Naranja (60g)

Garbanzos con espinacas:

- Garbanzo, 1 ración individual (80g)
- Espinacas (50g)
- Huevo de gallina, 1 unidad (65g)

Aceite de oliva virgen extra, 2 cucharadas (18g)

Frambuesas (150g)

Pan integral (30g)

**CENA**

Guisantes con jamón:

- Guisantes (200g)
- Cebolla blanca (60g)
- Jamón curado (40g)

Plátano, 1 unidad mediana (150g) Y Pan integral (30g)

**VIERNES****DESAYUNO**

Yogur desnatado, 1 unidad (125g) / Café con leche (100 ml leche)

Avena en copos (20g) / Tostada de pan integral (30g)

Ciruela seca, 6 unidades medianas (84g)

Cacahuete, crudo (20g)

**COMIDA**

Berenjenas con tomate y queso fresco:

- Berenjena (180g)
- Tomate, 1 unidad pequeña (75g)
- Ajo, 1 diente (4g)
- Queso fresco, cabra (20g)
- Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharada (9g)

Dorada al horno:

- Dorada, 1 filete pequeño (120g)
- Limón, ½ pieza (93g)
- Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharada (9g)

Kiwi, 1 unidad mediana (110g)

Pan integral (30g)

**CENA**

Pechuga de pollo a la plancha:

- Pollo, pechuga (175g)

Ensalada con nueces

- Lechuga (50g)
- Nuez, cruda (20g)
- Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharada (9g)
- Maíz hervido en lata (40g)
- Zanahoria, 1 unidad mediana (90g)
- Tomate (75g)

Mandarinas, 2 unidades (215g) Y Pan integral (30g)

**SÁBADO****DESAYUNO**

Café con leche (100 ml leche)

Tostada de pan integral (30g) y tomate rallado

**COMIDA**

Coliflor gratinada al horno

- Coliflor (200g)
- Pan rallado (20g)
- Queso manchego, curado, oveja (20g)

Atún a la plancha con salsa de tomate casera

- Atún, crudo (140g)
- Tomate (75g)
- Cebolla blanca (40g)
- Calabacín (50g)
- Pimiento rojo (20g)
- Pimiento verde (20g)
- Aceite de oliva virgen extra, 2 cucharadas (18g)

Plátano, 1 pieza (150g)

Pan integral (30g)

**CENA**

Ensalada de garbanzos

- Garbanzos (30g)
- Cebolla (30g)
- Zanahoria (45g)
- Pimiento rojo (75g)

Pan integral, 1 panecillo pequeño (35g)

**DOMINGO****DESAYUNO**

Café con leche (100 ml leche)

Tostada de pan integral (30g) y tomate rallado

**COMIDA**

Paella con pollo y verduras:

- Arroz blanco (80g)
- Pollo, 1 muslo (360g)
- Judía verde (40g)
- Guisante (20g)
- Tomate (50g)
- Cebolla (20g)
- Pimiento rojo (20g)
- Pimiento verde (20g)
- Aceite de oliva virgen extra, 3 cucharadas (27g)

Manzana, al horno, 1 pieza (230g)

Pan integral (30g)

Café con leche (210g)

**CENA**

Crema de champiñones:

- Champiñón (140g)
- Patata (110g)
- Leche semidesnatada, 1 vaso pequeño (100g)
- Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharada (9g)

Naranja, 1 unidad grande (310g)

Pan integral (30g)

*Calibración realizada a través del software nutricional Nutrium — Base de datos de composición de alimentos extraída de las tablas del CESNID.*

## ANEXO 3: CARACTERÍSTICAS ACEITE VIRGEN EXTRA MATARROMERA

PRODUCTO:		OLIDUERO PRESTIGIO	
		FECHA CREACIÓN	20/10/2014
Empresa	Bodega Matarromera SL		
Responsable	Alberto Gómez de la Madrid	FECHA ÚLTIMA REVISIÓN	26/02/2018

PARÁMETROS	CARACTERÍSTICAS
Legislación vinculante	Codex stan 33-1981, Reglamento (CEE) nº 2568/1991 características de los aceites de oliva, Reglamento (CE) nº 1234/2007 organización común de mercados agrícolas y se establecen disposiciones para determinados productos agrícolas, Real Decreto 1431/2003 determinadas medidas de comercialización en el sector de los aceites de oliva y del aceite de orujo de oliva, Reglamento (CE) nº 852/2004 higiene de los productos alimenticios, Reglamento (CE) nº 2073/2005 criterios microbiológicos aplicables a los productos alimenticios
Composición	Aceite extraído a partir de aceituna arbequina y picual (arbosana opcional)
Elaboración	Vendimia mecanizada, extracción en frío
Características organolépticas	Frutado, tomatera, plátano. Dulce, ligeramente picante
Maridaje	No aplica

PARÁMETROS		CARACTERÍSTICAS					
Características físico-químicas	Aci- dez: hasta 0,8%	$\Delta k$ : $x \leq 0,01$	Índice de pe- róxido (oxida- ción) $x \leq 20$	Absor- bancia 270 nm: $x \leq 0,22$	Absor- bancia 232 nm: $x \leq 2,5$	Este- res etilicos mg/ kg: $x \leq 35$	Análisis sensorial: mediana de atribu- to afruta- do > 0; me- diana de defectos= 0
Características microbiológicas	estable						
Valor nutricional	Valor energético: 867 kcal Grasas totales: 92 gr Hidratos de carbono: 0 gr Proteínas: 0 gr						
Condiciones de almacenamiento y transporte	Almacenar en lugares con temperatura < 25°C.						
Forma de uso	Para consumo en fresco, en guisos o frituras						
Periodo óptimo de consumo	Durante dos años y medio posterior al año de recogida						
Presentación del producto	Botella de vidrio de 50 cl y 25 cl						
Sistema de cierre	Tapon irrellenable						
Encajado	Caja de cartón de 12 uds						
OMG	no presenta						
Grupos de consumidores	no descritos						
Alérgenos	no presenta						
Estado comercialización	En uso						



## ANEXO 4: EJEMPLO DE MENÚ SEMANAL DE DIETA BAJA EN GRASA HIPOCALÓRICA

	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES
Desayuno	Yogur desnatado con copos de avena / Vaso de leche desnatada con pan integral y tomate rallado Frambuesas.	Yogur desnatado con copos de avena / Vaso de leche desnatada con pan integral y tomate rallado Plátano.	Yogur desnatado con copos de avena / Vaso de leche desnatada con pan integral y tomate rallado Manzana.
	Judías verdes con patatas Bacalao a la plancha con zanahorias baby al vapor	Ensalada mixta con maíz, pepinillos y palmito Alubias blancas con almejas	Ensalada de pepino, tomate y cebolla roja. Pollo al horno con patatas y cebolla
Comida	1 panecillo mediano de pan integral Plátano	1 panecillo mediano de pan integral Mandarinas	1 panecillo mediano de pan integral Arándanos
	Huevo a la plancha Ensalada de berros y pasta con aliño de yogur	Filete de lomo de ternera con guarnición de brócoli y boniato	Crema de calabacín
Cena	1 panecillo pequeño de pan integral Kiwi	1 panecillo pequeño de pan integral Manzana	1 panecillo pequeño de pan integral Kiwi

JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO
Yogur desnatado con copos de avena / Vaso de leche desnatada con pan integral y tomate rallado Naranja.	Yogur desnatado con copos de avena / Vaso de leche desnatada con pan integral y tomate rallado Ciruelas pasas.	Vaso de leche desnatada (con café) Tostadas de pan integral con tomate rallado	Vaso de leche desnatada (con café) Tostadas de pan integral con tomate rallado
Ensalada de garbanzos con lechuga, pimientos y atún	Espárragos verdes a la plancha Dorada al horno con patatas	Coliflor al horno con especias Merluza asada con cebolla	Minestrone (sopa de pasta y verduras) Pollo a la plancha con guarnición de quinoa y calabacín
1 panecillo mediano de pan integral	1 panecillo mediano de pan integral	1 panecillo mediano de pan integral	1 panecillo mediano de pan integral
Fresas	Kiwi	Plátano	Manzana asada 1 café con leche
Guisantes con zanahoria	Pechuga de pollo a la plancha con arroz integral al curry Ensalada con nueces.	Ensalada de pepino y zanahoria Pulpo a la gallega	Crema de champiñones
1 panecillo pequeño de pan integral	1 panecillo pequeño de pan integral	1 panecillo pequeño de pan integral	1 panecillo pequeño de pan integral
Plátano	Mandarinas	Kiwi	Naranja

**INGREDIENTES****LUNES****DESAYUNO**

Yogur desnatado, 1 unidad (125g) / Café con leche (100 ml leche)

Avena en copos (20g) / Tostada de pan integral (30g) con tomate rallado

Frambuesas (100g)

**COMIDA**

Judías verdes con patatas:

- Judía verde, 1 ración individual (225g)

- Patata, 1 unidad mediana (175g)

Bacalao a la plancha con zanahorias baby al vapor:

- Bacalao fresco, 1 ración individual (175g)

- Zanahoria hervida (100g)

Aceite de oliva virgen extra, 2 cucharadas (18g)

Plátano, 1 unidad mediana (150g)

Pan integral (60g)

**CENA**

Huevo a la plancha:

- Huevo, 1 unidad (65g)

Ensalada de berros y pasta con aliño de yogur

- Berros, 1 ración pequeña (30g)

- Tomate (100g)

- Pasta, con vegetales (60g)

- Yogur desnatado (50g)

- Mostaza, 1 cucharada sopera (20g)

Pan integral, 1 panecillo pequeño (35g)

Kiwi, 1 unidad mediana (110g)

**MARTES****DESAYUNO**

Yogur desnatado, 1 unidad (125g) / Café con leche (100 ml leche)

Avena en copos (20g) / Tostada de pan integral (30g)

Plátano, 1 pieza (150g)

**COMIDA**

Ensalada mixta con maíz, pepinillos y palmito:

- Lechuga (40g)
- Tomate (75g)
- Cebolla (100g)
- Maíz hervido en lata, 1 cucharada sopera (20g)
- Pepinillos en conserva, 6 unidades pequeños (18g)
- Palmito en conserva, 2 unidades (46g)

Alubias blancas con almejas:

- Alubia blanca, seca, 1 ración individual (70g)
- Almejas crudas (200g)
- Cebolla blanca (100g)
- Harina de trigo, 1 cucharada sopera rasa (13g)
- Vino blanco, 1 vaso pequeño (100g)

Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharadas (9g)

2 mandarinas (215g)

Pan integral (60g)

**CENA**

Filete de ternera a la plancha con guarnición de brécol y boniato

- Ternera, lomo (175g)
- Brécol (150g)
- Boniato, 1 unidad mediana (200g)
- Ajo, 1 diente (4g)
- Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharada (9g)

Manzana, 1 unidad grande (230g)

Pan integral, 1 panecillo pequeño (35g)

**MIÉRCOLES****DESAYUNO**

Yogur desnatado, 1 unidad (125g) / Café con leche (100 ml leche)

Avena en copos (20g) / Tostada de pan integral (30g)

Manzana, 1 pieza mediana (180g)

**COMIDA**

Ensalada de pepino:

- Pepino, ½ unidad mediana (100g)
- Tomate (75g)
- Cebolla blanca (30g)

Pollo al horno con patatas y cebolla:

- Muslo de pollo, 1 unidad (360g)
- Cebolla blanca (60g)
- Vino blanco, 1 vaso pequeño (100g)
- Patata, 1 unidad grande (300g)

Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharada (9g)

Arándanos (125g)

Pan integral (60g)

**CENA**

Crema de calabacín

- Cebolla blanca (30g)
- Calabacín (160g)
- Patata, 1 unidad mediana (175g)

Aceite de oliva virgen extra (5g)

Kiwi, 1 unidad mediana (110g)

Pan integral, 1 panecillo pequeño (35g)

**JUEVES****DESAYUNO**

Yogur desnatado, 1 unidad (125g) / Café con leche (100 ml leche)

Avena en copos (20g) / Tostada de pan integral (30g)

Naranja, 1 unidad mediana (240g)

**COMIDA**

Ensalada con garbanzos y atún

- Lechuga (50g)
- Tomate (75g)
- Pimiento verde (50g)
- Pimiento rojo (40g)
- Cebolla blanca (40g)
- Garbanzo, 1 ración individual (80g)
- Atún enlatado, al natural, 1 lata redonda (50g)

Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharada (9g)

Frambuesas (150g)

Pan integral (60g)

**CENA**

Guisantes con zanahoria:

- Guisantes (200g)
- Cebolla blanca (60g)
- Zanahoria (90g)

Plátano, 1 unidad mediana (150g)

Pan integral, 1 panecillo pequeño (35g)

**VIERNES****DESAYUNO**

Yogur desnatado, 1 unidad (125g) / Café con leche (100 ml leche)

Avena en copos (20g) / Tostada de pan integral (30g)

Ciruela seca, 6 unidades medianas (84g)

**COMIDA**

Espárragos verdes a la plancha:

- Espárrago verde (200g)
- Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharada (9g)

Dorada al horno con patatas:

- Dorada, 1 filete pequeño (120g)
- Limón, ½ pieza (93g)
- Patata, 1 unidad mediana (175g)

Kiwi, 1 unidad mediana (110g)

Pan integral (60g)

**CENA**

Pechuga de pollo a la plancha con arroz integral al curry:

- Pollo, pechuga (175g)
- Arroz integral (30g)

Ensalada con nueces

- Lechuga (50g)
- Nuez, cruda (20g)
- Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharada (9g)
- Maíz hervido en lata (40g)
- Zanahoria, 1 unidad mediana (90g)
- Tomate (75g)

Mandarinas, 2 unidades (215g)

Pan integral, 1 panecillo pequeño (35g)

**SÁBADO****DESAYUNO**

Café con leche (100 ml leche)

Tostada de pan integral (40g) y tomate rallado

**COMIDA**

Coliflor al horno con especias

- Coliflor (200g)
- Pan rallado (40g)

Merluza asada con cebolla

- Merluza (180g)
- Tomate (75g)
- Cebolla blanca (120g)
- Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharada (9g)

Plátano, 1 pieza (150g)

Pan integral (60g)

**CENA**

Ensalada de pepino y zanahoria

- Lechuga (70g)
- Pepino (100g)
- Zanahoria (45g)

Pulpo a la gallega

- Pulpo (120g)
- Patata, 1 unidad grande (300g)

Aceite de oliva virgen extra, 2 cucharadas (18g)

Pan integral, 1 panecillo pequeño (35g)

Kiwi, 1 unidad mediana (110g)

**DOMINGO****DESAYUNO**

Café con leche (100 ml leche)

Tostada de pan integral (30g) y tomate rallado

**COMIDA**

Minestrone (sopa de pasta y verduras):

- Pasta alimenticia (50g)
- Tomate (50g)
- Cebolla (20g)
- Apio (20g)
- Zanahoria (20g)
- Brócoli (40g)

Pollo a la plancha con guarnición de quinoa y calabacín:

- Pechuga de pollo, 1 filete (175g)
- Quinoa (60g)
- Calabacín (50g)
- Ajo, 1 diente (4g)

Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharadita de postre (5g)

Manzana, al horno, 1 pieza (230g)

Pan integral (60g)

Café con leche (210g)

**CENA**

Crema de champiñones:

- Champiñón (140g)
- Patata (110g)
- Leche semidesnatada, 1 vaso pequeño (100g)
- Aceite de oliva virgen extra, 1 cucharada (9g)

Naranja, 1 unidad grande (310g)

*Calibración realizada a través del software nutricional Nutrium — Base de datos de composición de alimentos extraída de las tablas del CESNID.*

## ANEXO 5: CUESTIONARIO DIETA-CONTROL

- 1** ¿Cuánto aceite de oliva consume en un día determinado (incluido el aceite utilizado para freír, ensaladas, comidas fuera de casa, etc.)?

*2 o menos cucharadas (1 cucharada = 10 ml): 1 PUNTO*

- 2** ¿Retira la grasa (o la piel) visible de las carnes de pollo, pato, cerdo, cordero o ternera antes de cocinar y la grasa de las sopas, caldos y platos de carne cocida antes de consumirla?

*Sí: 1 PUNTO*

- 3** ¿Cuántas porciones de carnes ricas en grasa, hamburguesas, carne picada comercial, salchichas, embutidos, jamón curado, tocino, salami o despojos consumes por semana? (porción de carne: 100 g; salami o tocino: 30 g).

*1 o menos: 1 PUNTO*

- 4** ¿Cuántas porciones de mantequilla, margarina, manteca de cerdo, mayonesa, crema de leche o helado a base de leche consumes por semana? (grasa untada: porción: 12 g; helado: 100 g).

*1 o menos: 1 PUNTO*

- 5** ¿Consumes exclusivamente productos lácteos bajos en grasa?

*Sí (id. si no hay consumo de productos lácteos): 1 PUNTO*

- 6** ¿Cuántas veces a la semana prepara platos de arroz, pasta, papas o legumbres con salsa “sofrito” (a base de aceite de oliva), tocino, salami o carnes grasas como costillas de cerdo o de cordero?

*2 o menos: 1 PUNTO*

**7** ¿Cuántas veces por semana consume pescado graso o pescado o mariscos enlatados en aceite?

*1 o menos: 1 PUNTO*

**8** ¿Cuántas porciones de dulces comerciales o productos de panadería industrial (no hechos en casa), como tortas, galletas, galletas o natillas consumes por semana? (porción de pastel: 80 g; 6 galletas: 40 g).

*1 o menos: 1 PUNTO*

**9** ¿Cuántas veces por semana consume nueces, almendras, avellanas, patatas fritas, o bocadillos comerciales?

*1 o menos: 1 PUNTO*

**\* 0 PUNTOS SI NO SE CUMPLEN ESTOS CRITERIOS.**

## ANEXO 6: CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA IPAQ

Las preguntas se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los **últimos 7 días**.

Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

*Piense en todas las actividades **intensas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades físicas **intensas** se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos seguidos**.*

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos realizó actividades físicas **intensas** tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

\_\_\_\_\_ días por semana

- Ninguna actividad física intensa **Vaya a la pregunta 3**

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **intensa** en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

- No sabe/No está seguro

Piense en todas las actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos días hizo actividades físicas **moderadas** como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? **No** incluya caminar.

\_\_\_\_\_ días por semana

- Ninguna actividad física moderada Vaya a la pregunta 5

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **moderada** en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

- No sabe/No está seguro

Piense en el tiempo que usted dedicó a **caminar** en los **últimos 7 días**. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿En cuántos **caminó** por lo menos **10 minutos** seguidos?

\_\_\_\_\_ días por semana

- Ninguna caminata Vaya a la pregunta 7

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

- No sabe/No está seguro

*La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted **sentado** durante los días hábiles de los **últimos 7 días**. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.*

7. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** durante un **día hábil**?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

- No sabe/No está seguro



## ANEXO 7: APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL CLÍNICO DE VALLADOLID



### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. F. Javier Álvarez González, Secretario del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS Área de Salud Valladolid Este, del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

CERTIFICA

Que éste Comité ha evaluado la siguiente propuesta de ensayo clínico sin medicamento:

Código en el HCUV: CASVE-NM-18-365

TÍTULO: "ENSAYO CLÍNICO SIN MEDICAMENTOS COMPARATIVO DE DOS DIETAS HIPOCALÓRICAS: MEDITERRÁNEA RICA EN ACEITE DE OLIVA FRENTE A DIETA HIPOGRASA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA (EHMG)".

Protocolo: Versión 4 15-10.2018

Hoja de Información al Paciente/Consentimiento Informado, Versión 1 con fecha de 4.09.2018.

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto del ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado.
- Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las provisiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el anexo II a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de idoneidad emitidas por el promotor y por los responsables de las instituciones correspondientes.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día 18/10/2018 (acta nº12 del 2018).

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente - Real Decreto 1090/2015 - para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el



## 10. BIBLIOGRAFÍA





## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64 (6):1388-402.
2. Pérez Pérez A. Introducción. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 29 de mayo de 2019];1:1. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-introduccion-X2530016417615149>
3. 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* [Internet]. mayo de 2018 [citado 29 de mayo de 2019];41 (5):328-49. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570518300037>
4. Murzi Pulgar M, Cuyàs Espí B, Soriano Pastor G. Definición e importancia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. [citado 14 de marzo de 2018];2-5. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-definicion-e-importancia-enfermedad-por-X2530016417615173>
5. Definición e importancia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico [Internet]. [citado 21 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-pdf-X2530016417615173>
6. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. octubre de 2006;45 (4):600-6.
7. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* [Internet]. enero de 2012 [citado 26 de febrero de 2020];55 (1):88-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228950/>

8. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. agosto de 2011;34 (3):274-85.
9. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44 Suppl 19:89-95.
10. Serradilla Martín M, Oliver Guillén JR, Palomares Cano A, Ramia Ángel JM. Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and hepatocarcinoma. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. febrero de 2020;112 (2):133-8.
11. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. marzo de 2013;58 (3):593-608.
12. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology* [Internet]. agosto de 2018 [citado 31 de marzo de 2022];155 (2):443-457.e17. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508518344846>
13. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol WJG* [Internet]. 28 de julio de 2014 [citado 25 de abril de 2020];20 (28):9330-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110564/>
14. Association AD. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 21 de abril de 2020];42 (Supplement 1):S1-2. Disponible en: [https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1/S1](https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S1)
15. Bril F, Lomonaco R, Orsak B, Ortiz-Lopez C, Webb A, Tio F, et al. Relationship between disease severity, hyperinsulinemia, and impaired insulin clearance in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Baltim Md*. junio de 2014;59 (6):2178-87.
16. Bril F, Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45 (4):765-81.
17. DC\_42\_S1\_2019\_UPDATED.pdf [Internet]. [citado 22 de abril de 2020]. Disponible en: [https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42.Supplement\\_1.DC1/DC\\_42\\_S1\\_2019\\_UPDATED.pdf](https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42.Supplement_1.DC1/DC_42_S1_2019_UPDATED.pdf)
18. Pérez-Jiménez F, Pascual V, Meco JF, Pérez Martínez P, Delgado Lista J, Domenech M, et al. Document of recommendations of the SEA 2018. Lifestyle in cardiovascular prevention. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler*. diciembre de 2018;30 (6):280-310.

19. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet* [Internet]. 15 de enero de 2005 [citado 22 de abril de 2020];365 (9455):217-23. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)17741-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)17741-1/abstract)
20. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, Calleja JL, García-Monzón C, et al. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *J Hepatol* [Internet]. 5 de marzo de 2020 [citado 22 de abril de 2020];0 (0). Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)30127-6/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)30127-6/abstract)
21. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial [Internet]. [citado 22 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.revvespcardiol.org/es-pdf-S0300893218306791>
22. Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab*. 5 de mayo de 2015;21 (5):739-46.
23. Martín-Domínguez V, González-Casas R, Mendoza-Jiménez-Ridruejo J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. agosto de 2013;105 (7):409-20.
24. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: role of environmental and genetic factors. *World J Gastroenterol*. 28 de septiembre de 2014;20 (36):12945-55.
25. Marchisello S, Di Pino A, Scicali R, Urbano F, Piro S, Purrello F, et al. Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview. *Int J Mol Sci* [Internet]. 20 de abril de 2019 [citado 23 de abril de 2020];20 (8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6514656/>
26. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. abril de 2014;46 (4):352-6.
27. Aller R, Izaola O, Primo D, de Luis D. Cholesteryl Ester Transfer Protein Variant (RS1800777) with Liver Histology in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2018 [citado 25 de abril de 2020];73 (4):265-70. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/493552>
28. Scapaticci S, D'Adamo E, Mohn A, Chiarelli F, Giannini C. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Youth With Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol* [Internet]. 6 de abril de 2021 [citado 3 de mayo de 2022];12:639548. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8056131/>

29. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, et al. Pre-diabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet Lond Engl*. 20 de septiembre de 2003;362 (9388):951-7.
30. Caprio S, Perry R, Kursawe R. Adolescent Obesity and Insulin Resistance: Roles of Ectopic Fat Accumulation and Adipose Inflammation. *Gastroenterology*. mayo de 2017;152 (7):1638-46.
31. 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 Off J Int Assoc Study Liver*. julio de 2017;37 (7):936-49.
32. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. mayo de 2010;7 (5):251-64.
33. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. marzo de 2010;91 (3):535-46.
34. Mozaffarian D, Wu JHY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 8 de noviembre de 2011;58 (20):2047-67.
35. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis*. 1 de octubre de 2014;13:154.
36. Pascual V, Perez Martinez P, Fernández JM, Solá R, Pallarés V, Romero Secín A, et al. SEA/SEMERGEN consensus document 2019: Dietary recommendations in the prevention of cardiovascular disease. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler*. agosto de 2019;31 (4):186-201.
37. Tarantino G, Savastano S, Colao A. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormone/growth factor/adipokine imbalance. *World J Gastroenterol WJG* [Internet]. 14 de octubre de 2010 [citado 26 de abril de 2020];16 (38):4773-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2955246/>
38. Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Díez A, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatol Baltim Md*. diciembre de 2001;34 (6):1158-63.
39. Stender S, Kozlitina J, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Hobbs HH, Cohen JC. Adiposity amplifies the genetic risk of fatty liver disease conferred by multiple loci. *Nat Genet*. junio de 2017;49 (6):842-7.

40. Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology* Baltim Md. julio de 2008;48 (1):322-35.
41. Puntarulo S. Iron, oxidative stress and human health. *Mol Aspects Med.* octubre de 2005;26 (4-5):299-312.
42. Perino A, Schoonjans K. TGR5 and Immunometabolism: Insights from Physiology and Pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* diciembre de 2015;36 (12):847-57.
43. Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7 de marzo de 2006;103 (10):3920-5.
44. Kettner NM, Voicu H, Finegold MJ, Coarfa C, Sreekumar A, Putluri N, et al. Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis. *Cancer Cell.* 12 de diciembre de 2016;30 (6):909-24.
45. Diagnóstico y evaluación del hígado graso no alcohólico | Endocrinología, Diabetes y Nutrición [Internet]. [citado 31 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-epub-X2530016417615181>
46. Kleiner DE, Brunt EM, Natta MV, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2005 [citado 1 de abril de 2020];41 (6):1313-21. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.20701>
47. Bedossa P, FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* Baltim Md. agosto de 2014;60 (2):565-75.
48. 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* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 30 de marzo de 2020];24 (7):378-89. Disponible en: <http://www.fmc.es/es-esteatosis-hepatica-diagnostico-seguimiento-articulo-S1134207217300877>
49. Grandison GA, Angulo P. Can Nash Be Diagnosed, Graded, and Staged Noninvasively? *Clin Liver Dis* [Internet]. 1 de agosto de 2012 [citado 30 de marzo de 2020];16 (3):567-85. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089326112000530>
50. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112 (5):740-51.

51. J A, R P, R A, R GD, J C, C GM, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* [Internet]. 11 de junio de 2019 [citado 19 de abril de 2023];18 (1):216-225.e5. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/31195161>
52. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* [Internet]. septiembre de 2002 [citado 31 de marzo de 2020];123 (3):745-50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650850200166X>
53. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* [Internet]. 1 de septiembre de 2009 [citado 31 de marzo de 2020];51 (3):433-45. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827809003900>
54. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatol Baltim Md*. diciembre de 2013;58 (6):1930-40.
55. Gallego-Durán R, Cerro-Salido P, Gomez-Gonzalez E, Pareja MJ, Ampuero J, Rico MC, et al. Imaging biomarkers for steatohepatitis and fibrosis detection in non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 12 de agosto de 2016;6:31421.
56. Gallego-Durán R, Cerro-Salido P, Gomez-Gonzalez E, Pareja MJ, Ampuero J, Rico MC, et al. Imaging biomarkers for steatohepatitis and fibrosis detection in non-alcoholic fatty liver disease. 12 de agosto de 2016 [citado 28 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://www.repositoriosalud.es/handle/10668/2426>
57. Bartres C, Lens S. Elastografía hepática (Fibroscan®) en hepatología. *Rev Esp Enfermedades Dig* [Internet]. abril de 2013 [citado 31 de marzo de 2020];105 (4):235-235. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1130-01082013000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1130-01082013000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
58. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66 (5):1022-30.
59. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, Webb M, Harrari G, Buch A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol*. mayo de 2012;56 (5):1145-51.
60. 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*. agosto de 2015;149 (2):367-378.e5; quiz e14-15.

61. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 24 de marzo de 2020];67 (4):829-46. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32052-4/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32052-4/abstract)
62. 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*. agosto de 2015;149 (2):367-378.e5; quiz e14-15.
63. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*. 27 de septiembre de 2010;170 (17):1566-75.
64. Aller de La Fuente R, Fernández Angulo N, de Luis Roman D. Nutrición en el hígado graso no alcohólico. *Nutr Clin EN Med* [Internet]. 1 de septiembre de 2019 [citado 26 de febrero de 2020]; (2):89-98. Disponible en: <http://doi.org/10.7400/NCM.2019.13.2.5075>
65. Assy N, Nassar F, Nasser G, Grosovski M. Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 21 de abril de 2009;15 (15):1809-15.
66. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*. marzo de 2001;44 (3):312-9.
67. Jebb SA, Lovegrove JA, Griffin BA, Frost GS, Moore CS, Chatfield MD, et al. Effect of changing the amount and type of fat and carbohydrate on insulin sensitivity and cardiovascular risk: the RISCK (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, and Kings) trial. *Am J Clin Nutr*. octubre de 2010;92 (4):748-58.
68. Tappy L, Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. enero de 2010;90 (1):23-46.
69. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med*. 9 de julio de 2008;10 (7):160.
70. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md*. junio de 2010;51 (6):1961-71.
71. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study - PubMed [Internet]. [citado 16 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205311/>

72. Yang HY, Tzeng YH, Chai CY, Hsieh AT, Chen JR, Chang LS, et al. Soy protein retards the progression of non-alcoholic steatohepatitis via improvement of insulin resistance and steatosis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* septiembre de 2011;27 (9):943-8.
73. Park S, Choi Y, Um SJ, Yoon SK, Park T. Oleuropein attenuates hepatic steatosis induced by high-fat diet in mice. *J Hepatol.* mayo de 2011;54 (5):984-93.
74. Wang N, Liu Y, Ma Y, Wen D. Hydroxytyrosol ameliorates insulin resistance by modulating endoplasmic reticulum stress and prevents hepatic steatosis in diet-induced obesity mice. *J Nutr Biochem.* julio de 2018;57:180-8.
75. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* mayo de 2003;77 (5):1146-55.
76. 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.* julio de 2013;59 (1):138-43.
77. Valtueña S, Pellegrini N, Ardigò D, Del Rio D, Numeroso F, Scazzina F, et al. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr.* julio de 2006;84 (1):136-42; quiz 268-9.
78. Shen H, Rodríguez AC, Shiani A, Lipka S, Shahzad G, Kumar A, et al. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol.* enero de 2016;9 (1):113-20.
79. Sewter R, Heaney S, Patterson A. Coffee Consumption and the Progression of NAFLD: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. julio de 2021 [citado 16 de marzo de 2022];13 (7):2381. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/7/2381>
80. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol.* abril de 2009;65 (4):331-41.
81. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TAR, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Baltim Md.* junio de 2010;51 (6):1972-8.
82. Witkowska AM, Waśkiewicz A, Zujko ME, Szcześniewska D, Śmigielski W, Stepaniak U, et al. The Consumption of Nuts is Associated with Better Dietary and Lifestyle Patterns in Polish Adults: Results of WOBASZ and WOBASZ II Surveys. *Nutrients.* 22 de junio de 2019;11 (6):E1410.
83. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, Robuck PR, Hoofnagle J, Kleiner DE, et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials.* enero de 2009;30 (1):88-96.

84. 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.* 29 de junio de 2016;14:92.
85. Saeed A, Dullaart RPF, Schreuder TCMA, Blokzijl H, Faber KN. Disturbed Vitamin A Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients.* 29 de diciembre de 2017;10 (1):E29.
86. Sherriff JL, O'Sullivan TA, Properzi C, Oddo JL, Adams LA. Choline, Its Potential Role in Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and the Case for Human and Bacterial Genes. *Adv Nutr Bethesda Md.* enero de 2016;7 (1):5-13.
87. Understanding Choline Bioavailability and Utilization: First Step Toward Personalizing Choline Nutrition [Internet]. [citado 16 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://en.x-mol.com/paper/article/1427406224806887424>
88. Kim Y, Hwang SW, Kim S, Lee YS, Kim TY, Lee SH, et al. Dietary cellulose prevents gut inflammation by modulating lipid metabolism and gut microbiota. *Gut Microbes.* 3 de julio de 2020;11 (4):944-61.
89. Di Caro V, Cummings JL, Alcamo AM, Piganelli JD, Clark RSB, Morowitz MJ, et al. Dietary Cellulose Supplementation Modulates the Immune Response in a Murine Endotoxemia Model. *Shock Augusta Ga.* abril de 2019;51 (4):526-34.
90. Chambers ES, Byrne CS, Morrison DJ, Murphy KG, Preston T, Tedford C, et al. Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial. *Gut.* agosto de 2019;68 (8):1430-8.
91. Isoflavones as a smart curer for non-alcoholic fatty liver disease and pathological adiposity via ChREBP and Wnt signaling - PubMed [Internet]. [citado 16 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22227283/>
92. Lombardi R, Iuculano F, Pallini G, Fargion S, Fracanzani AL. Nutrients, Genetic Factors, and Their Interaction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 19 de noviembre de 2020;21 (22):E8761.
93. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* abril de 2012;56 (4):944-51.
94. Dietary Palatinose and Oleic Acid Ameliorate Disorders of Glucose and Lipid Metabolism in Zucker Fatty Rats | The Journal of Nutrition | Oxford Academic [Internet]. [citado 16 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jn/article/137/8/1908/4664935?login=false>

95. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed [Internet]. [citado 16 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932796/>
96. Fields M, Holbrook J, Scholfield D, Smith JC, Reiser S. Effect of fructose or starch on copper-67 absorption and excretion by the rat. *J Nutr.* abril de 1986;116 (4):625-32.
97. Kaur HD, Bansal MP. Studies on HDL associated enzymes under experimental hypercholesterolemia: possible modulation on selenium supplementation. *Lipids Health Dis* [Internet]. 16 de diciembre de 2009 [citado 16 de marzo de 2022];8 (1):55. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-8-55>
98. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol.* junio de 2007;102 (6):1251-8.
99. Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* noviembre de 2015;63 (5):1229-37.
100. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care.* noviembre de 2006;29 (11):2518-27.
101. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 de julio de 2006; (3):CD002968.
102. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol.* enero de 2012;56 (1):255-66.
103. Farnesoid X receptor antagonizes NF- $\kappa$ B in hepatic inflammatory response [Internet]. [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056574/>
104. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* septiembre de 2013;145 (3):574-582.e1.
105. Brodosi L, Marchignoli F, Petroni ML, Marchesini G. NASH: A glance at the landscape of pharmacological treatment. *Ann Hepatol.* octubre de 2016;15 (5):673-81.
106. Cariou B, Hanf R, Lambert-Porcheron S, Zaïr Y, Sauvinet V, Noël B, et al. Dual peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha/\delta$  agonist GFT505 improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in abdominally obese subjects. *Diabetes Care.* octubre de 2013;36 (10):2923-30.

107. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Lond Engl*. 13 de febrero de 2016;387 (10019):679-90.
108. Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, Summers K, Seney S, Chakrabarti S, et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* [Internet]. 7 de enero de 2017 [citado 1 de abril de 2020];23 (1):141-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5221278/>
109. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, Zelber-Sagi S, Halpern M, Gilat T, et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. diciembre de 2014;12 (12):2085-2091.e1.
110. Pradere JP, Kluwe J, De Minicis S, Jiao JJ, Gwak GY, Dapito DH, et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology Baltim Md*. octubre de 2013;58 (4):1461-73.
111. Cenicriviroc Versus Placebo for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis with Liver Fibrosis: Results from the Year 1 Primary Analysis of the Phase 2b CENTAUR Study [Internet]. [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: [http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD\\_115.htm](http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_115.htm)
112. Diehl AM, French D, Xu R, Loomba R, Lawitz E, Freilich B, et al. Treatment with selonsertib, an inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase 1, hepatic phospho-p38 expression and markers of hepatocellular apoptosis and necrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 1 de abril de 2020];66 (1):S51-2. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)30366-5/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)30366-5/abstract)
113. Ikenaga N, Peng ZW, Vaid KA, Liu SB, Yoshida S, Sverdlov DY, et al. Selective targeting of lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) suppresses hepatic fibrosis progression and accelerates its reversal. *Gut* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 1 de abril de 2020];66 (9):1697-708. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/66/9/1697>
114. He XX, Wu XL, Chen RP, Chen C, Liu XG, Wu BJ, et al. Effectiveness of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS One*. 2016;11 (10):e0162368.
115. Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A Systematic Review of Bariatric Surgery in Patients with Liver Cirrhosis. *Obes Surg*. agosto de 2015;25 (8):1518-26.

116. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* abril de 2015;13 (4):643-654.e1-9; quiz e39-40.
117. Goh GBB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA Clin [Internet].* 20 de septiembre de 2014 [citado 22 de abril de 2020];3:141-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4661498/>
118. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* mayo de 2013;14 (5):417-31.
119. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol.* septiembre de 2013;59 (3):550-6.
120. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med [Internet].* 4 de abril de 2013 [citado 2 de octubre de 2021];368 (14):1279-90. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1200303>
121. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90. *N Engl J Med.* 21 de junio de 2018;378 (25):2441-2.
122. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr Edinb Scotl.* octubre de 2004;23 (5):1226-43.
123. Vilar-Gomez E, Yasells-Garcia A, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, et al. Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention. *Hepatology Baltim Md.* junio de 2016;63 (6):1875-87.
124. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM — Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 6 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
125. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo Xxi :

- análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 1 de abril de 2011 [citado 17 de junio de 2023];64 (4):295-304. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-factores-riesgo-cardiovascular-espana-primera-articulo-S0300893211001515>
126. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepato* Baltim Md. mayo de 2003;37 (5):1202-19.
  127. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 14 de agosto de 2018;24 (30):3361-73.
  128. Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. julio de 2014;48 (6):467-73.
  129. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2010;28 (1):155-61.
  130. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol*. 14 de enero de 2008;14 (2):185-92.
  131. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol*. 2009;8 Suppl 1:S4-8.
  132. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2010;28 (1):155-61.
  133. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis*. abril de 2009;203 (2):581-6.
  134. Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med*. enero de 1983;139 (1):43-50.
  135. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res*. 27 de mayo de 2016;118 (11):1723-35.
  136. Dongiovanni P, Anstee QM, Valenti L. Genetic Predisposition in NAFLD and NASH: Impact on Severity of Liver Disease and Response to Treatment. *Curr Pharm Des* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 15 de junio de 2023];19 (29):5219-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850262/>
  137. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. diciembre de 2008;40 (12):1461-5.

138. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepato* Baltim Md. junio de 2011;53 (6):1883-94.
139. Boeckmans J, Gatzios A, Schattenberg JM, Koek GH, Rodrigues RM, Vanhaecke T. PNPLA3 I148M and response to treatment for hepatic steatosis: A systematic review. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. mayo de 2023;43 (5):975-88.
140. Oh S, Lee J, Chun S, Choi JE, Kim MN, Chon YE, et al. Interaction between the PNPLA3 Gene and Nutritional Factors on NAFLD Development: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Nutrients*. 28 de diciembre de 2022;15 (1):152.
141. Martínez-Montoro JI, Cornejo-Pareja I, Gómez-Pérez AM, Tinahones FJ. Impact of Genetic Polymorphism on Response to Therapy in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 15 de noviembre de 2021;13 (11):4077.
142. Hoekstra M, Li Z, Kruijt JK, Eck MV, Berkel TJC, Kuiper J. The expression level of non-alcoholic fatty liver disease-related gene PNPLA3 in hepatocytes is highly influenced by hepatic lipid status. *J Hepatol* [Internet]. 1 de febrero de 2010 [citado 15 de junio de 2023];52 (2):244-51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827809007302>
143. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. septiembre de 2015;63 (3):705-12.
144. Luukkonen PK, Zhou Y, Sädevirta S, Leivonen M, Arola J, Orešič M, et al. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. mayo de 2016;64 (5):1167-75.
145. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalencia del hígado graso en niños y adolescentes. *Pediatrics* [Internet]. 1 de octubre de 2006 [citado 23 de febrero de 2022];62 (4):652-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-pediatrics-10-articulo-prevalencia-del-higado-graso-ninos-13113430>
146. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. septiembre de 2009;137 (3):865-72.
147. Eguchi Y, Eguchi T, Mizuta T, Ide Y, Yasutake T, Iwakiri R, et al. Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. mayo de 2006;41 (5):462-9.
148. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung,

- and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 20 de octubre de 2009;120 (16):1640-5.
149. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. abril de 2015;62 (1 Suppl):S47-64.
  150. Zhang T, Zhang Y, Zhang C, Tang F, Li H, Zhang Q, et al. Prediction of Metabolic Syndrome by Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Northern Urban Han Chinese Population: A Prospective Cohort Study. *PLOS ONE* [Internet]. 6 de mayo de 2014 [citado 2 de abril de 2022];9 (5):e96651. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0096651>
  151. Zhang T, Zhang C, Zhang Y, Tang F, Li H, Zhang Q, et al. Metabolic syndrome and its components as predictors of nonalcoholic fatty liver disease in a northern urban Han Chinese population: a prospective cohort study. *Atherosclerosis*. mayo de 2015;240 (1):144-8.
  152. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatol Baltim Md*. abril de 2003;37 (4):917-23.
  153. Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, Cho YK, Choi JM, Park SK. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. noviembre de 2014;29 (11):1926-31.
  154. Miquilena Colina ME, García Monzón C. Obesidad y enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de octubre de 2010 [citado 17 de junio de 2023];33 (8):591-604. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-obesidad-enfermedad-hepatica-S0210570510000117>
  155. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. mayo de 2007;30 (5):1212-8.
  156. Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, Mishra A. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism*. marzo de 2013;62 (3):352-60.
  157. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatol Baltim Md*. 2 de septiembre de 2011;54 (3):1082-90.
  158. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. febrero de 2012;32 (1):3-13.

159. Mendoza YP, Rodrigues SG, Delgado MG, Murgia G, Lange NF, Schropp J, et al. Inflammatory activity affects the accuracy of liver stiffness measurement by transient elastography but not by two-dimensional shear wave elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. enero de 2022;42 (1):102-11.
160. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. mayo de 2008;48 (5):835-47.
161. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan (®)) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 28 de agosto de 2016;22 (32):7236-51.
162. Banerjee R, Pavlides M, Tunncliffe EM, Piechnik SK, Sarania N, Philips R, et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease. *J Hepatol*. enero de 2014;60 (1):69-77.
163. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. octubre de 2021;75 (4):770-85.
164. Mayo R, Crespo J, Martínez-Arranz I, Banales JM, Arias M, Mincholé I, et al. Metabolomic-based noninvasive serum test to diagnose nonalcoholic steatohepatitis: Results from discovery and validation cohorts. *Hepatol Commun*. julio de 2018;2 (7):807-20.
165. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. enero de 2011;53 (1):325-35.
166. Buzzetti E, Lombardi R, De Luca L, Tsochatzis EA. Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:1-9.
167. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. marzo de 2016;150 (3):626-637.e7.
168. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2 de noviembre de 2006;6:33.
169. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. mayo de 2015;61 (5):1547-54.
170. Lonardo A, Nascimbeni F, Targher G, Bernardi M, Bonino F, Bugianesi E, et al. AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis*. 1 de mayo de 2017;49 (5):471-83.

171. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* junio de 2016;64 (6):1388-402.
172. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology.* 2008;47 (2):455-60.
173. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, Van Natta M, Loomba R, Guy C, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Models to Detect Change in Fibrosis Stage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* agosto de 2019;17 (9):1877-1885.e5.
174. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Baltim Md.* noviembre de 2017;66 (5):1486-501.
175. 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].* 1 de junio de 2022 [citado 17 de junio de 2023];69 (6):418-25. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-utilidad-practica-indices-no-invasivos-S253001642100224X>
176. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* enero de 2020;18 (1):216-225.e5.
177. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* julio de 2015;63 (1):237-64.
178. Mahady SE, George J. Exercise and diet in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* agosto de 2016;65 (8):1172-82.
179. Sofi F, Casini A. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: New therapeutic option around the corner? *World J Gastroenterol WJG [Internet].* 21 de junio de 2014 [citado 17 de junio de 2023];20 (23):7339-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064079/>
180. Abenavoli L, Boccuto L, Federico A, Dallio M, Loguercio C, Di Renzo L, et al. Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Mediterranean Way. *Int J Environ Res Public Health.* 21 de agosto de 2019;16 (17):E3011.
181. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med [Internet].*

- 4 de abril de 2013 [citado 2 de octubre de 2021];368 (14):1279-90. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1200303>
182. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mayo de 2017;49 (5):471-83.
  183. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. noviembre de 2014;2 (11):901-10.
  184. Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*. septiembre de 2022;163 (3):764-774.e1.
  185. Soriguer F, Morcillo S, Cardona F, Rojo-Martínez G, de la Cruz Almaráz M, Ruiz de Adana M de la S, et al. Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *J Nutr*. septiembre de 2006;136 (9):2325-30.
  186. Vioque J, Weinbrenner T, Castelló A, Asensio L, de la Hera MG. Intake of Fruits and Vegetables in Relation to 10-year Weight Gain Among Spanish Adults. *Obesity [Internet]*. 2008 [citado 19 de junio de 2023];16 (3):664-70. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/oby.2007.121>
  187. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 14 de diciembre de 2019;394 (10215):2184-96.
  188. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 25 de marzo de 2021;384 (12):1113-24.
  189. Geerts A, Lefere S. Bariatric surgery for non-alcoholic fatty liver disease: Indications and post-operative management. *Clin Mol Hepatol [Internet]*. febrero de 2023 [citado 17 de junio de 2023];29 (Suppl):S276-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10029945/>
  190. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current and Potential Future Treatments. *Front Endocrinol [Internet]*. 2014 [citado 17 de junio de 2023];5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2014.00164>



