

1 **Cambios en el Índice de Hígado Graso con una intervención con Dieta**  
2 **Mediterránea: seguimiento de 6 años del ensayo PREDIMED-Málaga.**  
3 **Changes in Fatty Liver Index with a Mediterranean Diet: the**  
4 **PREDIMED-Malaga 6-year-follow up trial.**  
5  
6  
7  
8  
9

10  
11  
12  
13  
14  
15 Raquel Cueto-Galán<sup>1</sup>, Francisco Javier Barón<sup>2</sup>, Pedro Valdivielso<sup>3</sup>, Xavier Pintó<sup>4,5</sup>,  
16 Emili Corbella<sup>4,5</sup>, Enrique Gómez-Gracia<sup>1,5</sup>, Julia Wärnberg<sup>1,5,6</sup> y los investigadores  
17 del Estudio PREDIMED\*.  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

25 <sup>1</sup> Unidad de Epidemiología Nutricional. Departamento de Medicina Preventiva.  
26 Universidad de Málaga.<sup>2</sup> Unidad de Bioestadística. Departamento de Medicina  
27 Preventiva. Universidad de Málaga.<sup>3</sup> Departamento de Medicina Interna. Hospital  
28 Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.<sup>4</sup> Hospital de Bellvitge. Instituto de  
29 Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Bellvitge.<sup>5</sup> CIBER Fisiopatología de  
30 la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).<sup>6</sup>  
31 Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud, Málaga.  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## RESUMEN

*Objetivo:* analizar el efecto sobre el Índice de Hígado Graso, de la intervención con dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra o frutos secos frente a un grupo control con una dieta baja en grasas, dentro del ensayo PREDIMED.

*Metodología:* participantes del ensayo PREDIMED-Málaga, hombres (55-80 años) y mujeres (60-80 años), libres de enfermedad cardiovascular al inicio, pero con alto riesgo. Ensayo aleatorizado en tres grupos (1 control y 2 grupos de intervención con dieta mediterránea suplementados con aceite de oliva virgen extra y frutos secos). Anualmente, mediciones antropométricas y muestra de sangre. Cálculo de Índice de Masa Corporal, e Índice de Hígado Graso. Se usaron modelos lineales mixtos para explorar los efectos fijos de los 3 grupos de intervención sobre el Índice de Hígado Graso, y sus interacciones con el tiempo.

*Resultados:* fueron incluidos 276 participantes con datos de Índice de Hígado Graso al inicio y al menos 2 años más de seguimiento. El Índice de Hígado Graso aumentó con el tiempo en el grupo control y el de intervención con aceite de oliva, pero disminuyó en el grupo de intervención con frutos secos. El Índice de Masa Corporal también disminuyó en el grupo de intervención con frutos secos.

*Conclusiones:* la intervención dietética con dieta mediterránea podría proteger contra la progresión natural del Índice de Hígado Graso y el aumento del Índice de Masa Corporal en individuos de alto riesgo cardiovascular, y por lo tanto, ser beneficiosa para la prevención y el tratamiento del hígado graso.

## ABSTRACT

*Objective:* to analyze the effect of an intervention with Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil or nuts, on the Fatty Liver Index, compared to a low-fat control diet, as part of the PREDIMED trial.

*Methods:* participants from the trial PREDIMED recruited in Malaga, men (55-80 years) and women (60-80 years), free from cardiovascular disease at baseline, but with high risk were included. PREDIMED is a randomized trial with three arms (1 control group with low-fat diet and 2 intervention groups with Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil or nuts). Yearly, weight, height and waist circumference was measured and blood analysis provided and Body Mass Index and Fatty Liver Index were calculated. Mixed linear models were used to explore the fixed effects of the 3 intervention groups on Fatty Liver Index, and the interaction with time.

*Results:* we included 276 participants with fatty liver index at baseline and at least 2 more years of follow-up. The Fatty Liver Index increased with time in the control group and the Mediterranean diet with olive oil group, but decreased in the Mediterranean with nuts group. Body Mass Index also decreased in the group with Mediterranean diet and nuts.

*Conclusions:* a dietary intervention with mediterranean diet could protect against the natural progression of Fatty Liver Index and the increase in Body Mass Index in high cardiovascular high-risk individuals, and be beneficial for the prevention and treatment of fatty liver.

*Palabras clave:* Hígado graso; Ensayo de intervención; Dieta mediterránea; Prevención  
primaria

*Key words:* Fatty liver; Intervention studies; Mediterranean diet; Primary prevention

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## Introducción

El HGNA (hígado graso no alcohólico) es un término clínico-patológico que comprende un conjunto de enfermedades que oscilan desde un acúmulo de triglicéridos en el hepatocito (esteatosis hepática) hasta un estado de cirrosis o incluso carcinoma hepatocelular, pasando por una esteatohepatitis no alcohólica. Afecta hasta a un 35 % de la población en los países occidentales, llegando a superar el 75 % entre las personas obesas. La aparición de HGNA responde a un patrón multifactorial donde la combinación de factores ambientales y genéticos determinan en gran medida el desarrollo de progresión, con un claro papel de la dieta como factor de riesgo ambiental. Su prevalencia, aumenta con la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y el síndrome metabólico (SM)<sup>1,2</sup>.

El Índice de Hígado graso (Fatty Liver Index, FLI) se desarrolló como un algoritmo para el diagnóstico de hígado graso en la población general<sup>3</sup>. El FLI utiliza cuatro variables: el índice de masa corporal (IMC), el perímetro de la cintura, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y los niveles de triglicéridos (Tg) en suero<sup>4-6</sup>. A pesar de ser una medida de estimación, puede ser considerada como una herramienta sencilla en la práctica clínica habitual para seleccionar a aquellos pacientes beneficiarios de una prueba de imagen<sup>7,8</sup>.

La dieta mediterránea (DietMed) ha demostrado tener un efecto beneficioso sobre la salud, en especial a través de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. El ensayo PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea), realizado en España, analiza la influencia de la dieta mediterránea sobre la salud en personas de alto riesgo vascular<sup>9</sup>, y ya se han alcanzado resultados que documentan ese efecto beneficioso<sup>10-14</sup>.

1 A pesar de la elevada prevalencia del HGNA y de los potenciales beneficios de  
2 una dieta mediterránea, existen pocos estudios que relacionen directamente cómo puede  
3 afectar la intervención dietética sobre este grupo de pacientes<sup>15-18</sup>. La relación entre el  
4 seguimiento de una dieta mediterránea y la prevalencia de hígado graso no ha sido  
5 establecida y los datos disponibles muestran resultados discordantes.  
6  
7  
8  
9  
10

11 El objetivo de este estudio es analizar el efecto de la intervención con dieta  
12 mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra o frutos secos sobre el HGNA  
13 estimado mediante el FLI y compararlo con un grupo control en el que se recomendó  
14 seguir una dieta baja en grasas, dentro del ensayo PREDIMED.  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## Material y Métodos

### *Diseño y muestra del estudio*

Este estudio se encuadra dentro del PREDIMED, un ensayo clínico de grupos paralelos, multicéntrico, a simple ciego y aleatorizado de intervención dietética, cuya metodología ha sido previamente publicada<sup>19</sup>. Los participantes del PREDIMED son hombres (55-80 años) y mujeres (60-80 años) sin enfermedad cardiovascular pero con alto riesgo o presencia de diabetes tipo 2 o al menos tres factores mayores de riesgo cardiovascular. Está formado por tres grupos, dos de intervención con una dieta Mediterránea tradicional, uno de ellos suplementado con aceite de oliva virgen extra (AOVE) (1 l/semana), y otro con 30 g/día de frutos secos (FS) (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas, y 7,5 g de almendras). El tercer grupo de la aleatorización es el grupo control, en el que a los participantes se les aconseja seguir una alimentación baja en grasa según las recomendaciones tradicionales del *National Cholesterol Education Program* (NCEP). El ensayo clínico global fue registrado en el *Current Controlled Trials* de Londres con el número ISRCTN 35739639.

El presente estudio se ha diseñado para evaluar la evolución de diferentes parámetros analíticos y estimativos de hígado graso en función del grupo de intervención asignado, en una muestra de participantes de las cohortes de PREDIMED del nodo de Málaga.

Para la realización del estudio se utilizaron los datos de todos los participantes incluidos dentro del nodo de Málaga, excluyendo a aquellos que presentaban un consumo de alcohol superior a 20 g/día debido a la definición de HGNA. Se incluyeron en el estudio los participantes con datos disponibles en situación basal y al menos dos mediciones válidas adicionales.

### *Variables de estudio*

Al inicio, al año y a los 3 años de la intervención se recogieron las variables sociodemográficas, antropométricas (peso, talla y perímetro de cintura) y bioquímicas (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, ácido úrico, bilirrubina total, glucosa, Tg, colesterol total, colesterol LDL, HDL y VCM), presencia de hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol (tipo y frecuencia de cada bebida alcohólica), medicaciones recibidas, especialmente aspirina y otros anti-inflamatorios, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, otros antihipertensivos, insulina, antidiabéticos orales y fármacos hipolipemiantes. También se incluyeron datos sobre ocupación, grado de escolarización y nivel socio-económico.

El PREDIMED incluye también una encuesta de actividad física de tiempo libre validado para población española (versión española validada del Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire), que incluye las actividades físicas realizadas en el último mes y en el último año, y el tiempo de práctica de cada una de ellas, y el cuestionario de 14 puntos (Índice MeDiet) validado para población española para valorar el grado de adherencia a la DietMed<sup>20</sup>.

El FLI se calculó mediante la ecuación 
$$FLI = 100 \frac{e^{\alpha}}{1 + e^{\alpha}}$$
 (Bedogni et al. 2006), en la que  $\alpha = \ln(\text{triglicéridos}) + 0,139 \times \text{IMC} + 0,178 \times \ln(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{perímetro de cintura} - 15,745$ . Los valores de  $FLI < 30$  se pueden considerar como no sugestivos de HGNA (sensibilidad = 87 % y likelihood ratio negativo = 0,2) y valores de  $FLI \geq 60$  son sugestivos de HGNA (especificidad = 86 % y likelihood ratio positivo = 4,3).

### *Análisis estadístico*

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de los participantes en el estudio (medias y desviaciones típicas o porcentajes) para comparar las características de los mismos y observar que los grupos en los tres brazos fueran homogéneos durante el tiempo de duración el estudio (basal, 1 año y 3 años) y para observar las variaciones de las mismas en el tiempo.

Los modelos lineales mixtos son adecuados para el análisis donde tratamos de estudiar las observaciones y tendencias de cada individuo a lo largo de años de seguimiento y dar una descripción del individuo típico al mismo tiempo que estudiamos diferencias entre grupos, así como las variaciones en diferentes niveles.

Nuestras variables dependientes fueron los cambios (desde el inicio) de FLI y las variables incluidas en su ecuación. Los efectos fijos fueron los grupos de intervención, el tiempo (considerando las posibles interacciones entre ellos), con un término aleatorio que reflejaba la posible variabilidad entre individuos, y el hecho de que esos individuos fueran observados en diferentes centros, lo que podría conllevar una fuente de variabilidad adicional en las tendencias.

Los modelos fueron ajustados por los valores de las respectivas variables dependientes al inicio, como es preceptivo en estos análisis donde el resultado se mide como un cambio respecto del inicio. El ajuste en el nivel individual generalmente hace que no sea necesario considerar otras covariables en el inicio; no obstante y para confirmar que las conclusiones no se modificaban se realizó otro modelo ajustado por edad, sexo, estado civil, hábito tabáquico, diabetes, hipertensión arterial, colesterol elevado, ingesta alcohólica e índice MeDiet. Este ajuste también contribuye a una gran normalización de residuales que fueron examinados usando diagramas cuantil-cuantil para verificar que no había grandes desviaciones debidas a esa asunción.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Se realizó el análisis por intención de tratar. Todos los valores p son de dos colas, y el nivel de significación estadística es 0,05. El análisis se hizo con el software R de libre acceso<sup>21</sup> y las bibliotecas (también de libre acceso) *nlme* para modelos lineales mixtos<sup>22</sup> y *multcomp*<sup>23</sup> para los análisis *post hoc* de diferencias entre grupos.

## Resultados

De los 555 participantes en el ensayo PREDIMED-Málaga<sup>19</sup>, todos tenían al menos una medida de FLI. Entre ellos, 276 tenían al menos la medida basal y dos años más de seguimiento, y por tanto fueron incluidos en el análisis. El diseño del estudio y la distribución de datos perdidos para la exclusión de participantes pueden verse en la figura 1.

La edad media de los participantes fue de 67,0 años, y el 66,3 % eran mujeres. Los datos demográficos y clínicos, la ingesta de energía y el índice MeDiet en función de las ramas de intervención se pueden ver en la tabla 1. Los grupos estaban equilibrados según las variables principales. Sin embargo, los participantes del grupo control tenían un índice MeDiet menor (9,78) que los otros dos grupos (DietMed+AOVE: 10,62; DietMed+FS: 10,32;  $p=0,01$ ), en el grupo de DietMed+FS había más hipertensos (90,8 %) que en los otros (Control: 74,5 %; DietMed+AOVE: 76,9 %;  $p=0,03$ ) y el grupo DietMed+FS tenían mayor ingesta energética (2.717 kcal/día) que los otros (Control: 2.449 kcal/día; DietMed+AOVE: 2.425 kcal/día;  $p=0,009$ ).

No se hallaron diferencias significativas en el IMC, perímetro de cintura, Tg, GGT y FLI al inicio, entre los distintos grupos de intervención (tabla 2). El porcentaje de individuos con HGNA fue estimado en el 57 % (FLI >60).

Las estimaciones de efectos fijos del FLI y las variables incluidas en su ecuación se pueden ver en la tabla 3. La figura 2 muestra las tendencias temporales de FLI, IMC, perímetro de cintura, GGT y Tg en los tres grupos de intervención, con sus IC 95 %.

Se observó que el FLI aumentaba de forma significativa con el tiempo en los controles ( $p=0,006$ ). Al estudiar la interacción entre el tiempo y el grupo DietMed+AOVE no se halló significación estadística, lo que quiere decir que en dicho

1 grupo de intervención se producía un aumento del FLI con el tiempo similar al del  
2 grupo control, aunque partiendo de un punto de inicio inferior (figura 2), por lo que en  
3  
4 los individuos del grupo DietMed+AOVE el FLI era un promedio de 3,898 menor  
5  
6 (p=0,038). En cuanto al grupo DietMed+FS sí se halló una interacción significativa  
7  
8 (p=0,009); al introducir en la ecuación los coeficientes del tiempo (1,129) y de la  
9  
10 interacción (-1,633) la tendencia del FLI resultante para ese grupo de intervención es  
11  
12 descendente, como se observa en la figura 2. Para el IMC, no se halló ninguna tendencia  
13  
14 significativa con el tiempo en el grupo control ni en el grupo DietMed+AOVE, pero sí  
15  
16 para el grupo DietMed+FS (p=0,004). El perímetro de cintura aumentaba  
17  
18 significativamente con el tiempo en el grupo control (p<0,001); en el grupo  
19  
20 DietMed+AOVE también se halló un aumento de la perímetro de cintura, pero  
21  
22 significativamente menor (p=0,019) que en el grupo control. Esos efectos sobre el FLI,  
23  
24 el IMC y el perímetro de cintura se mantenían en el modelo ajustado. En los tres grupos  
25  
26 se hallaron tendencias crecientes, no significativas, de los Tg, y de la GGT.  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

34 Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo a los participantes con ingesta  
35  
36 alcohólica por encima de 20 g/día, o diabéticos, hallándose resultados similares.  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## Discusión

1  
2 El HGNA es la forma más común de enfermedad hepática. Generalmente se  
3  
4 identifica mediante ecografía, TAC o resonancia magnética, todo lo cual aporta una  
5  
6 gran sensibilidad y especificidad.<sup>24</sup> La mayoría de los nuevos casos de HGNA suelen  
7  
8 estar relacionados con la obesidad y la diabetes mellitus, en pacientes con alteraciones  
9  
10 en los niveles de enzimas hepáticas, y una sintomatología anodina<sup>25</sup>.  
11  
12

13  
14 En Estados Unidos y por extensión a la población del mundo occidental, un 34  
15  
16 % de la población adulta padece de hígado graso y un 10% de los niños de entre 2 y 19  
17  
18 años (falta cita). Entre las personas obesas dicha prevalencia puede llegar a superar el  
19  
20 75 %. Aun así, la verdadera prevalencia del HGNA es desconocida, en parte debido a la  
21  
22 imposibilidad de realizar una biopsia a todo paciente con alteraciones del perfil hepático  
23  
24 y por otro lado a la controversia del coste efectividad y el riesgo de la misma. Por ello  
25  
26 es importante actuar sobre los factores de riesgo que puedan modificar el desarrollo de  
27  
28 dicha patología. Uno de los factores de riesgo modificables de HGNA es la dieta pero la  
29  
30 relación entre un patrón de dieta saludable y esta patología aún no han sido estudiadas.  
31  
32 Este podría ser el primer estudio que, dentro de las limitaciones de haber utilizado un  
33  
34 estimador indirecto y del tamaño muestral limitado, aporte evidencia del papel protector  
35  
36 de la dieta mediterránea sobre el hígado graso.  
37  
38  
39  
40  
41  
42

43  
44 Resultados de estudios epidemiológicos prospectivos sugieren que una dieta  
45  
46 occidental caracterizada por la ingesta de productos cárnicos y alimentos fritos, se  
47  
48 asocia a un mayor riesgo de desarrollo de HGNA<sup>26</sup>. Por el contrario, otros estudios han  
49  
50 propuesto que las dietas ricas en fruta, vegetales, cereales integrales, pescado y  
51  
52 productos lácteos bajos en grasa, o incluso suplementadas con ácidos grasos  
53  
54 poliinsaturados (AGPI) omega 3 podrían ejercer un papel protector ante la incidencia de  
55  
56 mismo<sup>26-28</sup>.  
57  
58  
59  
60  
61  
62

1  
2 Recientes estudios ponen de manifiesto la relación entre la Dieta Mediterránea y  
3 el HGNA<sup>15,16</sup>. En especial el estudio realizado por Ryan et al<sup>17</sup> aleatorizado, cruzado en  
4 12 sujetos diabéticos con HGNA. Todos los pacientes tenían HGNA comprobado por  
5 biopsia y se asignaron al azar a una dieta mediterránea o la dieta de control durante 6  
6 semanas, con un periodo de lavado. Al final del período de intervención, la pérdida de  
7 peso media fue similar entre los dos grupos de pacientes, pero se encontró una  
8 reducción significativa en el contenido de grasa en el hígado medida mediante  
9 resonancia magnética sólo tras la fase de dieta mediterránea, con respecto a la fase  
10 control. No se observaron diferencias significativas en los valores de GOT y GPT. En el  
11 estudio llevado a cabo por Trovato et al<sup>18</sup> incluyeron 90 individuos no diabéticos con  
12 HGNA objetivado mediante ecografía. Tras 6 meses de intervención observaron que la  
13 adherencia a la Dieta Mediterránea era un predictor de los cambios de la grasa hepática  
14 en pacientes con sobrepeso e HGNA y que el efecto de la dieta era favorable, gradual e  
15 independiente de otros cambios de estilo de vida.  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32

33  
34 En este estudio, al analizar el efecto de la dieta mediterránea (suplementada con  
35 AOVE y con FS) con respecto al efecto de una dieta baja en grasas, sobre los  
36 parámetros antropométricos relacionados con el peso corporal observamos reducciones  
37 significativas del FLI y del índice de masa corporal (IMC) en el grupo de dieta  
38 mediterránea enriquecida con frutos secos, y reducción del perímetro de cintura en el  
39 grupo de dieta mediterránea enriquecida con AOVE. Otros parámetros estudiados  
40 mostraron una mejoría o al menos una menor progresión en el seguimiento, sin alcanzar  
41 potencia significativa. A pesar de ello y de la falta de significación, sí se pueden  
42 identificar tendencias que pudieran adquirir significación si se aumentara el tamaño  
43 muestral, y por lo tanto la potencia estadística.  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el FLI es un estimador indirecto de HGNA y por lo tanto no es una medida objetiva de diagnóstico de enfermedad como podría ser la cuantificación de la grasa hepática. No obstante, a pesar de ser una medida de estimación, puede ser considerada como una herramienta sencilla en la práctica clínica habitual para seleccionar a aquellos pacientes beneficiarios de una prueba de imagen<sup>7,8</sup> y ha demostrado su validez en numerosos estudios recientes<sup>29-30</sup>. Aún así, no podemos ser ajenos al infra o sobrediagnóstico en que se puede incurrir al asumir dicha forma de diagnóstico. También hay que tener en cuenta las características de la población estudiada, por lo que no está clara la generalización de nuestros hallazgos a poblaciones más jóvenes o sanas. Otra limitación es el tamaño muestral relativamente pequeño (lo que hace que los intervalos de confianza sean amplios) para alcanzar niveles de significación en todos los parámetros que hemos querido analizar. Por otro lado, se trata de un grupo de personas muy seleccionado con edades límites muy marcadas y la presencia de al menos 3 factores de riesgo cardiovascular, por lo que es posible que, como hemos comentado, el beneficio de la población general sea superior al que hemos encontrado en esta población acotada.

Los resultados del presente estudio constituyen una evidencia de que la dieta mediterránea enriquecida con frutos secos influye favorablemente sobre el desarrollo del hígado graso estimado mediante el FLI. No obstante, los efectos de esta dieta sobre las enzimas hepáticas y el hígado graso apenas están explorados y no quedan del todo esclarecidos, por lo que serían necesarios más estudios que evidenciaran las tendencias a la mejoría observadas en nuestro estudio como evidencias tal y como hemos demostrado que ocurre con el FLI. Datos previos del PREDIMED y otras investigaciones muestran que la dieta Mediterránea está asociada con una disminución en la prevalencia del síndrome metabólico, donde el hígado graso es el componente

1 hepático, y por lo tanto no debería ser difícil corroborar nuestros hallazgos. Es necesaria  
2 la realización de estudios similares en muestras mayores. El seguimiento del total de la  
3  
4 cohorte PREDIMED para aumentar potencia estadística así como el contraste con otra  
5  
6 prueba objetiva podría corroborar precisamente el beneficio de la recomendación de la  
7  
8 dieta Mediterránea sobre una enfermedad de creciente prevalencia en los países  
9  
10 occidentalizados como es el HGNA e implementar de manera rutinaria la prescripción  
11  
12 de la misma como herramienta para mejorar la calidad de vida del paciente así como  
13  
14 para prevenir la patología hepática.  
15  
16  
17  
18

19 Los resultados del presente estudio sugieren que la intervención con dieta tipo  
20  
21 mediterránea enriquecida con frutos secos, puede prevenir la aparición de HGNA  
22  
23 estimado mediante el FLI. El posible efecto de la dieta mediterránea enriquecida con  
24  
25 AOVE sobre el FLI debe ser estudiado con más profundidad.  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## Bibliografía

1. Moore JB. Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome. *Proc.Nutr.Soc.* 2010;69:211-20.
2. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2013;145:782-9.
3. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC.Gastroenterol.* 2006;6:33.
4. Gastaldelli A, Kozakova M, Hojlund K et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology.* 2009;49:1537-44.
5. de Andrade AR, Cotrim HP, Alves E et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese individuals: the influence of bariatric surgery. *Ann.Hepatol.* 2008;7:364-8.
6. Balkau B, Lange C, Fezeu L et al. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care.* 2008;31:2056-61.
7. Comar KM, Sterling RK. Review article: Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2006;23:207-15.
8. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am.Fam.Physician.* 2006;73:1961-8.
9. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann.Intern.Med.* 2006;145:1-11.
10. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N.Engl.J.Med.* 2013;368:1279-90.
11. Guasch-Ferre M, Hu FB, Martinez-Gonzalez MA et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC.Med.* 2014;12:78.
12. Martinez-Gonzalez MA, Estruch R, Corella D et al. Prevention of diabetes with mediterranean diets. *Ann.Intern.Med.* 2014;161:157-8.
13. Martinez-Gonzalez MA, Toledo E, Aros F et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevencon con Dieta Mediterranea) trial. *Circulation.* 2014;130:18-26.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
14. Salas-Salvado J, Bullo M, Estruch R et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann.Intern.Med.* 2014;160:1-10.
15. Velasco N, Contreras A, Grassi B. The Mediterranean diet, hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab Care* 2014;17:453-7.
16. Sofi F, Casini A. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: new therapeutic option around the corner? *World J.Gastroenterol.* 2014;20:7339-46.
17. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J.Hepatol.* 2013;59:138-43.
18. Trovato FM, Catalano D, Martines GF et al. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease.: The need of extended and comprehensive interventions. *Clin.Nutr.* 2014.
19. Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J.Epidemiol.* 2012;41:377-85.
20. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M et al. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur.J.Clin.Nutr.* 2004;58:1550-2.
21. R Core TeamR: A Language and Environment for Statistical Computing. Viena: 2013. <http://www.R-project.org/>
22. Pinheiro J, Bates D, Debroy S et al.nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. 2014. <http://CRAN.R-project.org/package=nlme>
23. Hothorn T, Bretz F, Westfall P. Simultaneous inference in general parametric models. *Biom.J.* 2008;50:346-63.
24. Yajima Y, Ohta K, Narui T et al. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J.Exp.Med.* 1983;139:43-50.
25. 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.* 2009;203:581-6.
26. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation.* 2008;117:754-61.
27. Zhu FS, Liu S, Chen XM et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J.Gastroenterol.* 2008;14:6395-400.