

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Salud Pública y Psiquiatría



Tesis Doctoral

**“PAPEL PROTECTOR DE LA DIETA MEDITERRÁNEA
FRENTE AL ÍNDICE DE HÍGADO GRASO.
PREDIMED-MÁLAGA”**

Raquel Cueto Galán

Málaga, 2016

Directores: Dr. D. Joaquin Fernández Crehuet, Dr. D. Enrique Gómez Gracia y

Dra. Dña. Julia Wärnberg.



**Publicaciones y
Divulgación Científica**

AUTOR: Raquel Cueto Galán

 <http://orcid.org/0000-0001-5846-5685>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Fotografía portada:

© Fernando Soriano Arias, fersoriano@gmail.com



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Departamento de Salud Pública y Psiquiatría
Facultad de Medicina

D. JOAQUIN FERNÁNDEZ CREHUET, CATEDRÁTICO Y PROFESOR TITULAR DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DEL DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA Y PSIQUIATRÍA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA,

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal **D^a. Raquel Cueto Galán** sobre el tema “*Papel protector de la dieta Mediterránea sobre el Índice de Hígado Graso. Estudio PREDIMED-Málaga*” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del título de Doctora, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Málaga.

Málaga, 22 de Enero de 2016



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Departamento de Salud Pública y Psiquiatría
Facultad de Medicina

D. ENRIQUE GÓMEZ GRACIA, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DEL DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA Y PSIQUIATRÍA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA,

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal **D^a. Raquel Cueto Galán** sobre el tema “*Papel protector de la dieta Mediterránea sobre el Índice de Hígado Graso. Estudio PREDIMED-Málaga*” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del título de Doctora, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Málaga.

Málaga, 22 de Enero de 2016



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Departamento de Enfermería
Facultad de Ciencias de la Salud

Dña. JULIA WÄRNBERG, PROFESORA AYUDANTE DOCTORA DEL
DEPARTAMENTO DE ENFERMERIA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA,

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal **D^a. Raquel Cueto Galán** sobre el tema “*Papel protector de la dieta Mediterránea sobre el Índice de Hígado Graso. Estudio PREDIMED-Málaga*” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del título de Doctora, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Málaga.

Málaga, 22 de Enero de 2016

***“Nadie te conocerá, te aceptará,
ni te querrá nunca como tu familia”***

Dedicado a Pedro

ABSTRACT

“Papel protector de la dieta Mediterránea sobre el Índice de Hígado Graso. Estudio PREDIMED-Málaga”

ANTECEDENTES

La dieta Mediterránea está asociada con una disminución en la prevalencia del síndrome metabólico donde el hígado graso es el componente hepático. No obstante, los efectos de esta dieta sobre las enzimas hepáticas y el hígado graso apenas están explorados, es más, los mecanismos subyacentes en relación con el hígado graso y una dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva o frutos secos no han sido aún estudiados. El Índice de Hígado Graso (FLI, Fatty Liver Index), ha sido desarrollado como una herramienta predictiva simple y eficaz de hígado graso no alcohólico (HGNA) utilizado en diferentes estudios.

OBJETIVO

Analizar el efecto sobre el Índice de Hígado Graso, de una intervención con dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra o con frutos secos frente a un grupo control con una dieta baja en grasas, dentro del ensayo PREDIMED- Málaga.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron los datos de los participantes del ensayo PREDIMED-Málaga, hombres (55-80 años) y mujeres (60-80 años), libres de enfermedad cardiovascular al inicio, pero con alto riesgo de desarrollarla. PREDIMED-Málaga es un ensayo aleatorizado de 6 años de duración con tres brazos de intervención (1 grupo control con dieta baja en grasa y 2 grupos con dieta Mediterránea, uno suplementado con aceite de oliva virgen extra y otro con frutos secos). Al inicio, al año y a los 3, 5 y 6 años se les realizó mediciones antropométricas y toma de muestras de sangre para calcular el FLI. Se usaron modelos lineales mixtos para explorar los efectos fijos de los 3 grupos de intervención sobre el FLI, y sus interacciones con el tiempo.

RESULTADOS

Se incluyeron 276 participantes con datos de FLI al inicio y al menos con dos mediciones más de seguimiento. La edad media de los participantes fue de 67 años, y el 66 % eran mujeres. La prevalencia basal de HGNA estimado ($FLI \geq 60$) fue del 57%. El cambio del Índice de Hígado Graso en el grupo control aumentó de forma significativa con el tiempo, con $1,13 \pm 0,41$ puntos al año ($p=0,006$). En el grupo de dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra, la evolución temporal del cambio del FLI fue similar al grupo control aunque se mantiene $-3,90 \pm 1,9$ puntos más bajo que el grupo control ($p=0,038$). En el grupo suplementado con frutos secos la evolución fue significativamente menor que la del grupo control ($-1,63 \pm 0,62$; $p=0,009$). En el grupo de dieta Mediterránea enriquecida con frutos secos la evolución del cambio del IMC fue $0,100$ puntos menor al año en comparación con el grupo control ($p=0,004$). En el grupo de control, el cambio del perímetro de cintura aumentó significativamente con el tiempo ($0,61 \pm 0,16$ cm/año; $p < 0,001$) en contraste con el grupo suplementado con aceite de oliva virgen extra que permaneció estable frente al control ($-0,51 \pm 0,22$; $p=0,019$).

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio sugieren que una intervención con dieta Mediterránea podría retrasar o enlentecer la progresión natural del hígado graso, del índice de masa corporal y del perímetro de cintura en individuos con alto riesgo cardiovascular, y por lo tanto, ser una estrategia útil en la prevención y el tratamiento del mismo. No obstante, se necesitan estudios que ayuden a corroborar las conclusiones obtenidas sobre el Índice del Hígado Graso mediante pruebas diagnósticas más objetivas de hígado graso no alcohólico.

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

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer y dedicar este trabajo a las personas que han contribuido a la realización del mismo. En primer lugar a todos los participantes del ensayo de campo PREDIMED-Málaga ya que sin su colaboración altruista esta tesis no hubiera existido.

Me gustaría dar las gracias al Prof. Dr. D. Joaquín Fernández Crehuet y al Prof. Dr. D. Enrique Gómez Gracia, por haberme dado esta oportunidad, por su apoyo y colaboración.

A la Dra. Dña. Julia Wärnberg, porque sin ella esto habría sido imposible. Por su apoyo incondicional, su inestimable ayuda, su cercanía y cariño y por su actitud positiva en la vida.

Asimismo, quisiera reconocer al equipo investigador del ensayo PREDIMED-Málaga todo su trabajo realizado y que forma parte de esta tesis. A Rosana Benítez, a Patricia Pulgarín y a María Alva Bianchi por su trabajo intenso y bien hecho y por estar siempre ahí con una sonrisa.

A todo el personal del Departamento de Salud Pública y Psiquiatría, especialmente a Ana Pérez, por sus palabras de ánimo cada jueves, por no tener ni una sola palabra desagradable a pesar de llamarla veinte veces seguidas y por estar pendiente de todos los detalles.

Además, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han estado ahí en todo momento, ayudándome y alentándome para que consiguiese realizar este trabajo. Al Dr. Pedro Valdivielso por su cercanía y paciencia, por ayudarme y por enseñarme que la vocación médica no es incompatible con la investigación. A la Dra. Maribel Lucena por despertar en mí el gusto por la investigación y por enseñarme lo que es trabajar duro. Al Dr. Javier Barón por sus conocimientos y ayuda en cualquier momento.

Al Dr. José A. Aguirre por estar siempre ahí cuando lo he necesitado y por enseñarme que las batallas las ganan los soldados cansados con el aliento de sus capitanes. Y gracias también a todos aquellos que en algún momento de mi vida, aun sin saberlo, han sido ese aliento de capitán.

Y finalmente, a mi familia.

Gracias a mis padres por su amor y apoyo incondicional que me han permitido ser quien soy y llegar a donde he llegado. Sin su esfuerzo, sacrificio y tiempo nada de esto hubiera sido posible.

Gracias a mi hermana por quererme como soy, por estar ahí siempre que la he necesitado en lo buenos y en los no tan buenos momentos. Por su paciencia y rectitud y por su conciencia social que tanto bien me hace.

Gracias a mis suegros por enseñarme que la constancia y el trabajo duro dan sus frutos aun cuando no los ves.

A mis hijos, por haberme compartido a pesar de no entenderlo, por ese amor gratuito que te llena sin palabras y porque con sus sonrisas y abrazos han conseguido animarme cada día. Pero sobre todo a Pedro, por ser mi roca firme, mi apoyo, y por aguantarme y quererme tal y como soy.

ÍNDICE

GLOSARIO**I. INTRODUCCIÓN**

1. HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO	1
1.1. Prevalencia	2
1.2. Epidemiología	3
1.3. Patogenia	6
1.4. Mecanismos de progresión	9
1.5. Sdme metabólico, Diabetes Mellitus, riesgo cardiovascular e HGNA	10
1.6. Presentación clínica	12
1.7. Diagnóstico	13
1.8. Tratamiento	25
2. DIETA MEDITERRÁNEA	31
2.1 Evidencia de los beneficios de la dieta Mediterránea	34
2.2. Medida de la adherencia a un patrón de dieta Mediterránea	39
2.3. Aceite de Oliva	41
2.3.1 Composición del aceite de oliva y tipos de aceites de oliva	41
2.3.2 Beneficios del aceite de oliva	41
2.3.3 Estudios y el aceite de oliva	42
2.4. Frutos Secos	46
2.4.1 Beneficios de los frutos secos	46
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	52
III. MATERIAL Y MÉTODO	55
1. Diseño del estudio PREDIMED	58
1.1. Selección de participantes	58
1.2. Grupos de intervención	62
1.3. Aleatorización	63
1.4. Determinaciones	66
2. Limitaciones del estudio	70

3. Financiación	71
4. Metodología del estudio	72
4.1. Cálculo del Índice de Hígado Graso (FLI)	72
4.2. Análisis estadístico	73
IV. RESULTADOS	75
V. DISCUSIÓN	91
VI. CONCLUSIONES	99
VII. BIBLIOGRAFÍA	103
VIII. ANEXOS	145
ANEXO 1: Cuestionario General PREDIMED	
ANEXO 2: Inclusión/Exclusión PREDIMED	
ANEXO 3: Cuestionario Actividad física PREDIMED	
ANEXO 4: Cumplimiento de la dieta (14 puntos) PREDIMED	
ANEXO 5: Frecuencia consumo de alimentos PREDIMED	

GLOSARIO

AGI: Ácidos grasos insaturados
AGMI: Ácidos grasos monoinsaturados
AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados
AGS: Ácidos grasos saturados
AOVE: Aceite de oliva virgen extra
ATP: Adenosin trifosfato
CF: compuestos fenólicos
CFC: Cuestionario de frecuencia de consumo
DietMed: Dieta Mediterránea
DM: Diabetes mellitus
ECV: Enfermedad cardiovascular
EHNA: Enfermedad hepática no alcohólica
FLI: Fatty Liver Index (Índice de Hígado Graso)
FS: Frutos secos
GGT: Gamma-glutamyl transpeptidasa
GOT: Glutámico oxalacética o aspartamo amino transferasa
GPT: Glutámico pirúvica o alanino aminotransferasa
HA: Ácido hialurónico
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
HGNA: Hígado graso no alcohólico
HTA: Hipertensión arterial
IAM: Infarto agudo de miocardio
IFN: Interferon
IL: Interleucina
IMT: Grosor íntima media arterial
IMC: Índice de masa corporal
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
PDM: Patrón dieta Mediterránea

PREDIMED: Prevención con Dieta Mediterránea
P3NP: Péptido aminoterminal del pro colágeno III
RMN: Resonancia magnética nuclear
SM: Síndrome metabólico
TA: Tensión arterial
TC: Tomografía computerizada
TG: Triglicéridos
TIMP 1: Inhibidor tisular metaloproteinas
TNF: Factor de necrosis tumoral
TIMP: Inhibidor tisular de metaloproteinas 1
VHC: Virus hepatitis C
VIH: Virus inmunodeficiencia humana
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

INTRODUCCIÓN

1. HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (HGNA)

El HGNA es un término que engloba un tipo de patología hepática muy similar a la inducida por el alcohol, pero que afecta a individuos que no abusan de esta sustancia (Angulo P, 2002). 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, término empleado para definir una entidad clínica caracterizada por inflamación, acúmulo de grasa y de tejido fibroso en el hígado (Lewis JR, 2010). Se ha visto, que 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.

Esta patología es considerada como la manifestación hepática del síndrome metabólico, y se ha convertido en la mayor causa de enfermedad hepática crónica en el mundo occidental (Bedogni G, 2005; Bellentani S, 2004; Neuschwander-Tetri BA, 2003).

A pesar de los recientes avances en el estudio de las complejas vías metabólicas e inflamatorias involucradas en el hígado graso no alcohólico, la patogénesis de la esteatosis y su progresión a la esteatohepatitis y fibrosis/cirrosis no está totalmente dilucidada. Mientras la esteatosis parece estar relacionada con un buen pronóstico, existen factores que incluyen citoquinas/adipoquinas inflamatorias, trastorno mitocondriales y del stress oxidativo, que al parecer están involucrados en la progresión clínica hacia la esteatohepatitis, cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular (Day CP, 2006).

Se diagnostica a menudo al descartar otras patologías hepáticas, cuando las pruebas diagnósticas sugieren que hay esteatosis hepática o las enzimas hepáticas

están elevadas en personas obesas que no presentan ningún otro factor que cause enfermedad hepática (Clark JM, 2002; Day CP, 2006b; Browning JD, 2004).

Han sido muchos los avances en cuanto al conocimiento del HGNA desde las primeras publicaciones en el año 1980 por Ludwig et al. (1980). En dicho estudio se estudio la biopsia de 20 pacientes sin historia conocida de ingesta de alcohol y se describieron unas características histológicas similares a las de la enfermedad hepática alcohólica (esteatosis, infiltrados inflamatorios, cuerpos de Mallory, fibrosis y cirrosis). El 90% de estos pacientes eran obesos y un 25% presentaban diabetes mellitus. Un alto porcentaje además, presentaban elevado el nivel de transaminasas y triglicéridos.

Otros estudios con posterioridad confirmaron los hallazgos de estos investigadores y así se empezó a utilizar el término de hígado graso no alcohólico. La diabetes y la obesidad son los principales factores asociados al HGNA, otras condiciones como las alteraciones del perfil lipídico o el uso de fármacos que puedan interferir, podían asociarse al mismo (Bellentani S, 2000).

Su prevalencia cada vez mas elevada en los países occidentales, su difícil diagnóstico por pruebas que no sean invasivas y la posibilidad de que progrese hacia estadios de fibrosis o incluso carcinoma, hacen que cada vez se le tenga mayor consideración a esta patología.

1.1. Prevalencia del HGNA

La verdadera incidencia y prevalencia del HGNA es desconocida y probablemente está infravalorada dado que una parte de los pacientes están asintomáticos, presentan alteraciones biológicas discretas, no tienen marcadores serológicos concretos o que es necesario una biopsia hepática para el diagnóstico de confirmación (Harrison SA, 2003).

La prevalencia del HGNA varía en función de la población estudiada y del criterio diagnóstico que se ha utilizado. Se considera que el HGNA afecta de entre un 20 a un 35% de la población en los países occidentales, llegando a superar el 75% entre las personas obesas. Su prevalencia, además, aumenta de forma paralela a la obesidad, a la diabetes mellitus (DM) y a la hipertensión arterial, llegando a ser considerada hoy en día como una de las causas más importantes de enfermedad hepática en los países desarrollados (Moore JB, 2010).

Aunque el HGNA se consideraba una enfermedad de adultos es, en la actualidad, una patología perfectamente descrita en población pediátrica (Angulo P, 2002; Day CP, 2006a). La incidencia en este grupo poblacional se ha ido elevando en las últimas tres décadas en relación, fundamentalmente, al aumento de la obesidad infantil (Roberts EA, 2007; Harrison SA, 2002). Un estudio de autopsias realizado en Estados Unidos reveló la presencia de HGNA en el 13% de los niños de entre 2 y 19 años, de los cuales, el 38% eran obesos (Schwimmer JB, 2006).

Por otro lado, en países orientales, donde la prevalencia de la entidad era baja, se está experimentando un notable aumento de esta (China 15% y Japón 14%), poniendo de manifiesto la occidentalización en los hábitos y costumbres de estos países (Bellentani S, 2009).

1.2. Epidemiología

La distribución de esta patología es universal. Estudios recientes sugieren una igualdad en cuanto al sexo aunque, parece ser, que las mujeres tienen mayor riesgo de progresión a estadios avanzados de la enfermedad (cirrosis y carcinoma hepatocelular) (Powell EE, 1990). Contrariamente, en algunos estudios realizados en poblaciones asiáticas en pacientes con obesidad mórbida, aparece un predominio del sexo masculino lo que ha alertado de la posible variabilidad geográfica de esta patología (Arun J, 2006; Weston SR, 2005).

Así, la progresión del hígado graso no alcohólico a cirrosis puede diferir significativamente entre los distintos grupos étnicos. Los hispanos con HGNA parecen tener una progresión más frecuente a esteatohepatitis y cirrosis que los afroamericanos y Europeos (Jeffrey D, 2002). Estas diferencias encontradas pueden deberse en parte, a variaciones biológicas (e.j metabolismo lipídico) más que a ratios menores de obesidad y resistencia insulínicas (Browning JD, 2004). De hecho, recientemente, varios autores han señalado que los pacientes asiáticos con HGNA presentan niveles mayores de adiposidad visceral con IMC menores que las poblaciones caucásicas y han creado un nuevo criterio de IMC para ajustar esta diferencia antropométrica (Chitturi S, 2007; Fan JG, 2007; Lee JY, 2007)

El HGNA se ha asociado a múltiples factores etiológicos pero son la obesidad visceral, incluso en pacientes con un índice de masa corporal normal, la DM, que acentúa la severidad de esta enfermedad, y la dislipemia, los principales factores de riesgo en esta enfermedad (Angulo P, 2012). Por consiguiente, existe una amplia y convincente evidencia descrita de la asociación entre el HGNA y los componentes del síndrome metabólico.

En un estudio realizado mediante autopsias por Wanless y Lentz en 351 pacientes, se encontró esteatosis hepática en el 70% de los obesos y en el 35% de sujetos con peso normal, y esteatohepatitis en el 18,5% de los obesos frente al 2,7% de los sujetos con peso normal (Wanless IR, 1990).

Un aspecto interesante a destacar es que la resistencia periférica a la insulina y la consiguiente hiperinsulinemia son alteraciones metabólicas que se observan comúnmente en la diabetes mellitas tipo 2 y en la obesidad, lo que indica que la resistencia hística a la acción de la insulina podría desempeñar un papel importante en la génesis de la enfermedad hepática por depósito de grasa que acompaña con frecuencia a estos dos procesos. La hiperinsulinemia resultante podría inducir una situación de estrés oxidativo intrahepático que, como se

comentará más adelante, es uno de los factores más importantes en la patogenia de la HGNA (Pagano G, 2002).

Así, las causas que provocan el HGNA son múltiples y se pueden clasificar de manera general en primarias y secundarias. Las primarias, que son las más importantes, están constituidas básicamente por los diferentes componentes que conforman el SM (obesidad, diabetes, dislipemia e hipertensión arterial), así como por la resistencia insulínica. En cuanto a las secundarias (**Tabla 1**), menos frecuentes, están relacionadas principalmente con el consumo de ciertos fármacos, trastornos metabólicos, trastornos nutricionales y la exposición a ciertos tóxicos (Caballería J, 2003).

Tabla 1

Factores etiológicos asociados al hígado graso no alcohólico

NUTRICIONALES

- Malnutrición calórico-proteica
- Desnutrición
- Nutrición Parenteral
- Pérdida rápida de peso
- Técnicas quirúrgicas

FARMACOLÓGICAS

- Glucocorticoides
- Estrógenos sintéticos
- Aspirina
- Bloqueantes del calcio
- Amiodarona
- Tamoxifeno
- Metrotexato
- Ácido valproico
- Cocaína
- Antirretrovirales
- Tetraciclinas

METABÓLICAS/GENÉTICAS

- Lipodistrofia
- Disbetalipoproteinemia
- Enfermedad de Webwer-Christian
- Enfermedad de Colman
- Hígado graso agudo del embarazo
- Almacenamiento de ésteres de colesterol

OTRAS

- Enfermedad inflamatoria del intestino
- Diverticulosis con sobrecrecimiento bacteriano
- Virus de inmunodeficiencia humana
- Hepatotoxinas: fósforo, solventes orgánicos,
- Toxinas de *Bacillus cereus*

Recientemente, se han publicado datos que apoyan la asociación entre HGNA y arterioesclerosis. Furuta et al. Analizaron 38 pacientes con biopsia positiva de HGNA utilizando varios indicadores de aterosclerosis como el índice tobillo-brazo, la velocidad de la onda de pulso y la ultrasonografía carotídea (Furuta K, 2008). En ellos, la fibrosis hepática se asoció con diversos marcadores de arterioesclerosis a diferencia de lo que ocurrió con la necrosis inflamatoria hepática.

Otros estudios ponen de manifiesto el papel del HGNA como predictor independiente del aumento de grosor de la íntima media arterial (IMT) (Brea A, 2005). Este engrosamiento de la íntima media, está relacionado directamente con la severidad de la arterioesclerosis y así, por lo tanto, podríamos decir que el HGNA está asociado con la enfermedad cardiovascular.

1.3. Patogenia

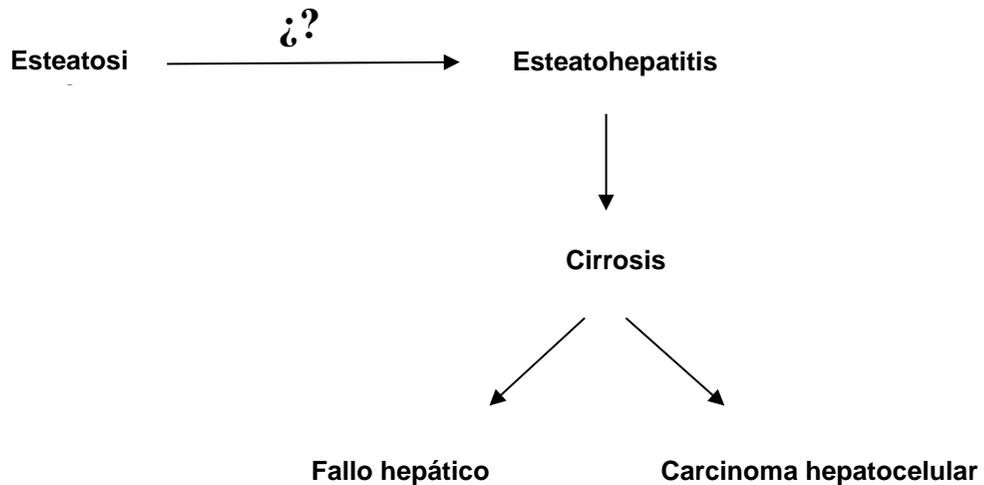
Los mecanismos por los cuales se produce el desarrollo del HGNA y posteriormente la aparición de los fenómenos inflamatorios no se conocen completamente, aunque parecen que son multifactoriales (Charlton M, 2007). Su origen y evolución son el resultado de diversos acontecimientos, dietéticos y de estilo de vida que se dan en individuos con una predisposición genética adecuada para producir múltiples alteraciones metabólicas e inmunológicas (Angulo, 2012) (**Figura 1**).

En 1998, Day y James (Day CP, 1998) formularon la teoría de los dos impactos. En el primero se produce un acúmulo de grasa en el hígado, especialmente de ácidos grasos y triglicéridos. La resistencia a la insulina juega un papel fundamental en esta etapa. Este acúmulo dentro del hígado provoca un estrés oxidativo crónico y un acúmulo de citoquinas (básicamente del factor de necrosis tumoral alfa, FNT α), lo que da lugar al segundo impacto. Se produce una exacerbación de la resistencia a la insulina, promoviendo un estrés oxidativo y una

disfunción orgánica dentro del hígado, dando como resultado un proceso inflamatorio, degeneración hepatocelular y fibrosis.

Figura 1

Enfermedad hepática no alcohólica (EHNA)



Es importante aclarar que hay una gran variabilidad individual entre los pacientes con HGNA; la mayoría solo desarrollan esteatosis (80%), algunos evolucionan a esteatohepatitis (18%), y tan solo unos pocos del total llegan a cirrosis hepática (2%) (Contos MJ, 2001). Por ello, se necesitan estudios para comprender mejor los factores nutricionales, ambientales y genéticos que pueden modular la susceptibilidad a enfermar de estos pacientes.

El desarrollo de nuevos modelos animales y humanos en los estudios han permitido comprender mejor la patogenia del HGNA y su progresión a cirrosis. El hígado tiene un papel crucial en el metabolismo lipídico normal. Una vez dentro del hepatocito, los ácidos grasos pueden esterificarse en ésteres de colesterol y

triglicéridos, utilizarse en la síntesis de fosfolípidos y lipoproteínas en presencia de la Apolipoproteína B-100, los cuales son exportados fuera del hígado en forma de partículas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) o son oxidados por las mitocondrias para producir energía.

La obesidad provoca una serie de alteraciones moleculares y fisiológicas en el tejido adiposo que conducen al desarrollo de resistencia a la insulina y al incremento de la actividad de la enzima lipasa sensible a hormonas, que hidroliza los triglicéridos (TG) almacenados en los adipocitos hipertróficos (Browning JD, 2004). Esto provoca un importante aumento de los niveles de ácidos grasos libres en la sangre, que son captados por el hígado de manera proporcional a su concentración plasmática.

En una situación normal los ácidos grasos libres captados por el hígado son oxidados para producir Adenosin trifosfato (ATP) o esterificados a TG e incorporados a la VLDL para exportar el colesterol fuera del hígado. Cuando hay un exceso de ácidos grasos, los TG formados se almacenan en el interior del hepatocito en forma de vesículas lipídicas, dando lugar a esteatosis hepática.

Debido a este acúmulo de ácidos grasos libres en músculo e hígado se produce una alteración del metabolismo de la glucosa, contribuyendo igualmente a ello la resistencia a la insulina (Kaplan LM, 1998). Además, el hiperinsulinismo asociado a la resistencia a la insulina provoca un descenso en la síntesis de Apolipoproteína B-100, componente crítico de las VLDL, lo cual disminuye el transporte de triglicéridos fuera de la célula y favorece su acumulación en el hígado (Charlton M, 2002).

Los factores genéticos también pueden influir en el desarrollo de la esteatosis hepática. Así, los polimorfismos genéticos asociados a la Apo E y la proteína de transferencia de los triglicéridos lisosomales, que dan como resultados

el descenso de la liberación de lípidos, han sido relacionados con el desarrollo de esteatosis hepática (Mensenkamp AR, 2000).

1.4. Mecanismos de progresión del HGNA

La historia natural del HGNA es poco conocida y contradictoria debido a la poca expresividad clínica de la misma y a que existen pocos estudios prospectivos y con control histológico. El HGNA progresa muy lentamente hacia formas más graves y esta progresión se desarrolla al cabo de muchos años o décadas, por ello, la historia natural es difícil de analizar con un intervalo relativamente corto en el tiempo. Los pacientes con una esteatosis simple tienen, en general, un buen pronóstico.

Podemos decir que el HGNA es el primer estadio de la enfermedad hepática no alcohólica (EHNA) y por tanto es la lesión más benigna de esta enfermedad. El siguiente estadio de la enfermedad es la esteatohepatitis no alcohólica, caracterizada por la presencia de focos inflamatorios, muy ricos en neutrófilos y macrófagos, y muerte hepatocitaria, asociadas a esteatosis hepática. Después de la esteatohepatitis no alcohólica el paciente puede desarrollar fibrosis, que a su vez puede progresar hasta cirrosis.

Se ha sugerido que la predisposición genética, la sobrecarga de hierro y el sobrecrecimiento bacteriano participan en la progresión del HGNA. Es más, algunos autores señalan que es posible detectar concentraciones de etanol en el aire expirado de estos pacientes incluso en ausencia de ingesta de alcohol proveniente de ese sobrecrecimiento bacteriano intestinal (Nair S, 2001).

Son muchos los factores de riesgo que se han asociado con la progresión del HGNA, entre ellos la edad avanzada, elevados índices de masa corporal, resistencia a insulina, diabetes o síndrome metabólico. Una reciente revisión sistemática de 10 estudios examinó estos factores de riesgo de progresión de HGNA a fibrosis (Argo

CK, 2009). Usando un análisis multivariante se encontró que sólo la edad y la presencia de inflamación en la biopsia inicial eran predictoras independientes de la progresión en 221 pacientes con un seguimiento medio de 5,3 años. Las limitaciones asociadas a las revisiones sistemáticas, particularmente la elección y heterogeneidad de los estudios incluidos, pueden explicar porque la obesidad, el IMC y la diabetes no aparecieron como predictores significativos en el análisis (Crowther MA, 2007).

En los últimos años diversos estudios epidemiológicos parecen demostrar que los pacientes con HGNA tienen una mayor prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) que la población general (Targher G, 2008). Este hecho es lógico teniendo en cuenta que los pacientes con HGNA tienen muchos factores de riesgo cardiovasculares relacionados con el SM.

1.5. Sdme. metabólico, diabetes mellitus, riesgo cardiovascular e HGNA

El síndrome metabólico es un término utilizado para designar un grupo de anomalías metabólicas que consisten fundamentalmente en la resistencia a la insulina y otros factores de riesgo cardiovascular, tales como la obesidad visceral, la dislipemia y los estados de inflamación sistémica (Singh B, 2006). Fue sugerido por primera vez a finales de los 80 denominándolo “síndrome X” (Reaven G, 1988) y actualmente existe cierta controversia en la comunidad científica sobre su utilidad práctica (Reaven G, 2005; Kahn R, 2005; Grundy SM, 2005).

Según el “National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)” se considera Síndrome Metabólico (SM) cuando están presentes tres o más de las siguientes variables: hipertrigliceridemia, aumento del perímetro de cintura, hipertensión, bajo nivel de Lipoproteína de alta densidad (HDL) e hiperglucemia (Expert Panel on Detection, 2001). El SM es muy

prevalente entre los pacientes con HGNA y está estrechamente relacionado con la progresión de la enfermedad (Cho LW, 2011; Marchesini G, 2003).

La prevalencia de este síndrome está aumentando de forma alarmante, no sólo en la población adulta, sino entre adolescentes y jóvenes (Cook S, 2003; Unwin N, 2006). Por tanto, y aunque sólo sirva como una simple reseña del nivel de riesgo cardiovascular asociado a la obesidad, su uso supone una herramienta útil para comparar diferentes poblaciones y seguir sus cambios a través del tiempo (Gouveri ET, 2011).

Los estudios epidemiológicos sugieren que los patrones alimentarios occidentalizados promueven el síndrome metabólico (SM), mientras que las dietas ricas en frutas, verduras, cereales, pescado y lácteos bajos en grasa tienen un papel protector. Recientemente, 2 estudios realizados en poblaciones europeas demostraron que una mayor adherencia a la dieta Mediterránea (DietMed) se asociaba con una reducción de prevalencia e incidencia del SM (Kesse-Guyot E, 2012; Pérez-Guisado J, 2011).

Otros ensayos clínicos de alimentación recientemente han evaluado el efecto de los patrones de alimentación sobre el SM. Estos estudios utilizaron un programa para implementar una DietMed relativamente baja en grasa, una intervención del estilo de vida intensiva con una dieta rica en verduras y restringida en grasa animal y dos DietMed suplementadas con aceite de oliva virgen o bien frutos secos, en comparación con el asesoramiento alimentario estándar. En todos los estudios, se observa una disminución de la prevalencia de SM en los grupos de intervención (Zulet MA, 2011; Kastorini CM, 2011; Paletas K, 2010).

Los datos recientes del estudio EPIC apuntan a que una mayor adherencia a la DietMed favorece perímetros de cintura menores así como un beneficio en la disminución del SM (Benetou V, 2006).

Además, se ha demostrado recientemente en el estudio LIPGENE (un estudio pan-Europeo de intervención metacéntrico en pacientes con SM), que una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados mejora el metabolismo de las lipoproteínas postprandiales, la función endotelial y la respuesta inflamatoria característica del SM, en comparación a una dieta baja en grasas y alta en carbohidratos o un patrón de alimentación occidentalizado (Paniagua JA, 2011).

Los diferentes componentes del SM pueden ser modulados por factores dietéticos, lo cual lleva a pensar que el SM en sí, estaría bajo este mismo influjo. Así, algunos estudios epidemiológicos han documentado que factores dietéticos como la ingesta alta de Ácidos Grasos Saturados (AGS) o Ácidos Grasos Trans, colesterol e hidratos de carbono simples, aumentan el riesgo de desarrollar SM (Esposito K, 2007). Por contra, una ingesta alta en fibra, magnesio, antioxidantes, componentes fenólicos, ácidos Grasos omega-3 y Ácidos Grasos Monoinsaturados (AGMI) se han asociado inversamente al desarrollo de diabetes y síndrome metabólico (Schröder H, 2007).

1.6. Presentación clínica

La mayoría de pacientes con HGNA están asintomáticos en el momento del diagnóstico. La sospecha aparece por el hallazgo casual de una hepatomegalia o alteraciones hepáticas en el curso de un examen rutinario bien ante una consulta por dolor o patología no relacionada con el hígado.

Los síntomas, si es que existen, son inespecíficos y no se suelen relacionar con la gravedad de la lesión hepática. Como hemos dicho el dolor abdominal en el cuadrante superior derecho o la astenia suelen ser los síntomas que normalmente hacen que un paciente acuda a consulta.

No hay signos patognomónicos de hígado graso no alcohólico. La obesidad es el hallazgo más común presente en la exploración clínica, estando presente en

30-100% de los pacientes en varios estudios transversales (Bacon BR, 1994; Ludwig J, 1980). Por ello se ha propuesto que incluso en individuos con peso normal, el perímetro de la cintura o el índice cintura-cadera reflejen la obesidad central y se relacionen con el HGNA.

Una pequeña proporción de pacientes presentan síntomas que indican una enfermedad hepática más severa, pudiendo presentar prurito, anorexia y náuseas. El desarrollo de ascitis, anasarca, varices hemorrágicas u otros síntomas de encefalopatía hepática indica una cirrosis descompensada (AGA, 2002).

1.7. Diagnóstico

El diagnóstico de HGNA suele ser por exclusión de otras causas que provocan alteración en los test hepáticos y tras realizar el apropiado diagnóstico de imagen. En la práctica clínica no existe consenso para la realización de biopsia de confirmación.

La exclusión de un consumo excesivo de alcohol es un criterio básico para el diagnóstico, por lo que ésta se debe hacer de forma rigurosa. Existen controversias a la hora de considerar el límite en el consumo de alcohol para el diagnóstico de HGNA. Se cree que el hígado graso no se desarrolla con consumos de alcohol inferiores a 20 gr/día (Harrison SA, 2002). El límite original inferior a 40 gr/semana para el diagnóstico de HGNA parece ser demasiado riguroso. Aunque no hay un consenso para la definición de “no alcohólico” en pacientes con HGNA, parece razonable excluir a pacientes que actualmente, o en su pasado (inferior a 5 años), consumen diariamente unos niveles superiores a 20 gr/d.

En ocasiones, es importante apoyarse en parámetros analíticos que pueden indicar alcoholismo activo, como el aumento del volumen corpuscular medio (VCM) de los eritrocitos, concentraciones séricas elevadas de GGT, niveles de GOT, relación GOT/GPT, niveles mitocondriales de GOT y niveles de transferrina

desialilada. Desafortunadamente carecen de sensibilidad y especificidad lo suficientemente altas como para ser usados clínicamente con este objetivo, pero pueden apoyar el diagnóstico.

Aunque el hígado graso no alcohólico se diagnostica muy a menudo gracias al hallazgo de anomalías en los niveles basales de transaminasas, más de dos terceras partes de los pacientes mantienen cifras de aminotransferasas normales, (Wieckowska A, 2008) con un posible amplio espectro de alteraciones histológicas. (Mofrad P, 2003; Fracanzani AL, 2008).

El grado de elevación enzimática no es marcado y suele estar entre 1 y 4 veces el límite superior de la normalidad, aunque algunos pacientes pueden tener unos niveles normales o sólo elevaciones intermitentes de las transaminasas (Powell EE, 1990; Harrison SA, 2002). A pesar de que la mayoría de las veces los niveles de alanina aminotransferasa (GPT) son más altos que los niveles de la aspartato aminotransferasa (GOT), ocasionalmente los niveles de GOT pueden ser más elevados, especialmente en estadios más avanzados de cirrosis. La relación GOT/GPT es inferior a 1 en el 65-90% de los pacientes, siendo superior a este límite cuando nos encontramos una progresión hacia la fibrosis. Aun así, la relación GOT/GPT rara vez es mayor de 2. En los pacientes con estadio más avanzados de cirrosis además solemos encontrar otras alteraciones analíticas que apoyan el diagnóstico como hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina y más tardíamente hiperbilirrubinemia. En el 50% de los pacientes se detecta una elevación de los niveles séricos de ferritina, y en un 6-11%, un incremento de la saturación de transferrina (de Andrade AR, 2008). El estudio del hierro puede mostrar una ferritina elevada hasta en el 50% de los pacientes y el índice de saturación de la transferrina hasta en el 10% de los casos, (Angulo P, 2012) sin embargo, tales resultados no parecen estar acorde con los niveles de hierro en el hígado, por lo que el papel del hierro hepático en la patogénesis del hígado graso no alcohólico aun es desconocido (Sumida Y, 2009).

La gamma-glutamyltransferasa (GGT) puede estar elevada asociándose en ese caso con un aumento de la mortalidad pero existen pocos datos acerca de la frecuencia y nivel de dicha elevación (Haring R, 2009; Ghouri N, 2010). También la fosfatasa alcalina está ocasionalmente elevada aunque su valor suele ser inferior a dos veces el límite alto de la normalidad.

1.7.1. Métodos de diagnóstico

INVASIVOS

No existe ninguna duda de que la biopsia hepática es el único método eficaz para el diagnóstico de esta entidad (Bianchi L, 2001; Sanyal AJ, 2002). Sin embargo, la necesidad de la biopsia hepática en la práctica clínica es todavía motivo de controversia (Angulo P, 2012; Sanyal AJ, 2002).

Se han efectuado varios intentos para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar lesiones avanzadas, en los que estaría especialmente indicada la biopsia. Entre estos factores, los más constantes son la edad superior a 45 años, un IMC igual o superior a 30 Kg/m² y la diabetes mellitus tipo 2 (Dixon JB, 2001; Angulo P, 1999).

La biopsia hepática nos permite hacer el diagnóstico de certeza, y establecer el estadiaje del curso evolutivo de la enfermedad en cualquiera de sus fases: esteatosis simple, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis gracias al diagnóstico histológico basado en el índice de actividad y el índice de fibrosis.

A pesar de ser considerada como el “gold estándar”, la biopsia hepática no está exenta de limitaciones. En primer lugar, es un procedimiento invasivo, lo que supone estrés para el médico y para el paciente que en la mayor parte de los casos esta asintomático. Tiene un porcentaje de complicaciones del 0,5% (Janiec DJ, 2005) que lo hace inadecuado como método de screening. Y hay una gran

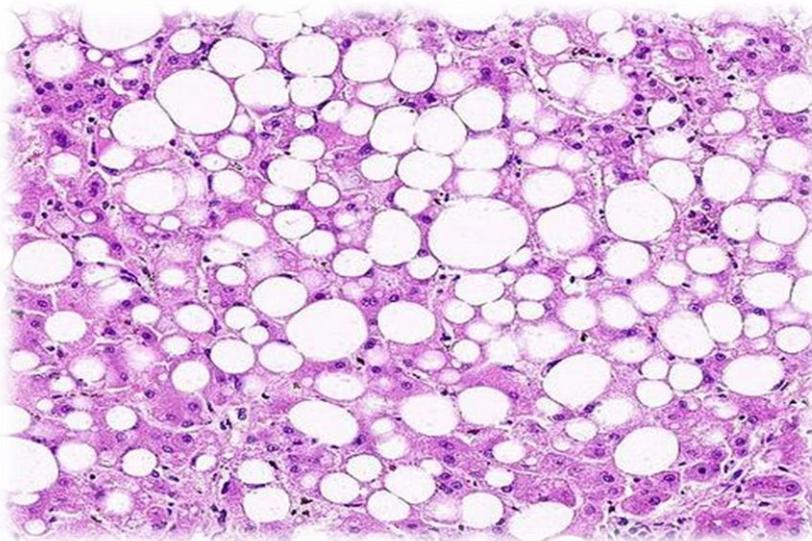
variabilidad intra e inter observador. Además, es un procedimiento caro que requiere un día de ingreso hospitalario.

Histología

Las lesiones que podemos encontrar en el HGNA son similares pero no idénticas a las de la esteatohepatitis alcohólica, incluyendo esteatosis generalmente macrovesicular, degeneración hidrópica hepatocitaria, inflamación ligera difusa lobulillar mezcla de aguda y crónica (leucocitos, neutrófilos y linfocitos T) y depósito de colágeno perivenular y perisinusoidal; en la zona 3 de Rapaport, las lesiones pueden ser más patentes; son frecuentes la hialina de Mallory, los núcleos vacuolados en los hepatocitos periportales, los lipogranulomas lobulillares y las células de Kupffer PAS-diastasa-resistentes (**Figura 2**). La progresión a fibrosis puede originar septos que forman puentes y cirrosis.

Figura 2

Imagen histológica de HGNA



Las alteraciones mitocondriales pueden aparecer en la esteatohepatitis no alcohólica, pero raramente en la esteatosis simple (Hubscher SG, 2006). Se han utilizado varios sistemas para la valoración histológica del hígado graso no alcohólico, de los cuales la puntuación de actividad del hígado graso no alcohólico (NAS) propuesto por Kleiner (Kleiner DE, 2005) es el más utilizado. El NAS proporciona un conteo basado en el grado de esteatosis (0-3), inflamación lobular (0-3) y balonamiento del hepatocito (0-2), con una puntuación adicional para la fibrosis. Un conteo ≥ 5 confirma la esteatohepatitis no alcohólica, y una de < 3 indican que esta es improbable.

En resumen, los hallazgos histológicos de la HGNA son muy similares a la esteatosis producida por el alcohol y la distinción se hace fundamentalmente en base a la ingesta etílica.

NO INVASIVOS

a) Ecografía o ultrasonidos

Entre los radiológicos destaca la ecografía abdominal por su fácil realización, accesibilidad, bajo coste y por la importante información que proporciona. Sin embargo es una técnica muy sensible pero poco específica y su utilidad disminuye si la esteatosis es inferior al 33% del parénquima hepático (Dasarathy S, 2009).

Es una prueba frecuentemente usada en pacientes con sospecha de hígado graso no alcohólico, que muestra típicamente un hígado hiperecogénico. Los principales hallazgos ecográficos observados en el HGNA son el aumento de la ecogenicidad del hígado, pérdida de los márgenes vasculares intrahepáticos y el aumento de la atenuación acústica.

En un reciente estudio se examinó la exactitud de ultrasonido en 235 pacientes con sospecha de hígado graso, a los que también se les realizó biopsia hepática, y mostró una sensibilidad de 64% y una especificidad de 97%.

(Palmentieri B, 2006). Sin embargo, la presencia de obesidad mórbida reduce considerablemente la sensibilidad y especificidad (Mottin CC, 2004). El ultrasonido es incapaz de cuantificar la cantidad de grasa acumulada en el hígado o proporcionar una estadiación de la enfermedad (Saadeh S, 2002), además de depender de variaciones entre los diferentes especialistas que realizan la prueba (Strauss S, 2007).

b) La Tomografía Computarizada (TC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La TC sin contraste intravenoso es considerada la mejor modalidad TC para la estimación de la grasa hepática con la simple medida de las unidades Hounsfield (UH) (Kodama Y, 2007). Las principales desventajas de la TC para la cuantificación de la esteatosis hepática son el empleo de radiaciones ionizantes, la interferencia de los depósitos de hierro hepática y su baja sensibilidad para grados de esteatosis inferiores al 30% (Ma X, 2009). También se han realizado estudios TC con contraste yodado intravenoso donde a los inconvenientes anteriores hay que sumarles los derivados de la administración de contraste intravenoso.

Algunos autores han sugerido que ante un paciente con hígado graso se debería confirmar por TAC y mejor con RNM, pero a pesar de ser más sensibles son igualmente poco específicas (Oliva MR, 2006).

Tanto la ecografía como la tomografía computerizada pueden malinterpretar la infiltración grasa en el hígado como una masa maligna; en tales casos es la resonancia magnética la que puede distinguirlo (Mitchell DG, 1992). La resonancia magnética espectroscópica es la técnica no invasiva más útil para cuantificar el contenido de triglicéridos hepáticos, correlacionándose con los encontrados en la biopsia. Desgraciadamente no es viable en la práctica habitual por ser una técnica cara (Szezepaniak LS, 1999).

c) Elastografía

La elastografía hepática (Fibroscan, Echosens, París, Francia) es un método no invasivo para evaluar HGNA y fibrosis. Emplea la tecnología del ultrasonido para medir la consistencia hepática y ha sido validado para el diagnóstico de hepatitis crónica tipo C, coinfección VIH/VHC y enfermedad colestásica del hígado (Joy D, 2003). Los fracasos para obtener una lectura adecuada ocurren en el 5% de los casos, siendo más común en pacientes obesos (de Lédinghen V, 2008). Aunque el Fibroscan está menos extendido en el hígado graso no alcohólico, se demostró la relación entre el aumento de la consistencia hepática y la fibrosis histológica en un estudio japonés de 97 pacientes con HGNA (de Lédinghen V, 2010).

En el año 2010 se realizó un meta-análisis para valorar la elastografía hepática como método no invasivo en el hígado graso no alcohólico, donde se observó una sensibilidad y especificidad 0,94 (0,88-0,99) y 0,95 (0,89-0,99) (Musso G, 2010). El Fibroscan ha sido actualmente validado para su uso en el hígado graso no alcohólico y representa una herramienta útil para la valoración no invasiva de fibrosis hepática y la necesidad o no de biopsia hepática (Wong VW, 2010).

A pesar de todo esto, ningún estudio de imagen es capaz de distinguir por sí sólo entre un hígado graso de esteatosis y una esteatohepatitis. Es por ello que, la combinación de elastografía por ultrasonido y una o más de las técnicas de marcadores en suero representan un acercamiento más fiable al diagnóstico no invasivo de hígado graso no alcohólico (Wieckowska A, 2008).

d) Marcadores Serológicos

Se han desarrollado varios marcadores serológicos para el diagnóstico no invasivo del hígado graso no alcohólico y para diferenciar los diferentes estadios de la enfermedad. Éstos son generalmente basados en medidas del laboratorio, en

combinación con parámetros clínicos como la edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). Estos métodos han demostrado eficacia en los estadios avanzados de la fibrosis hepática, no así en los estadios intermedios y tempranos donde las intervenciones terapéuticas serían más beneficiosas (Wieckowska A, 2008).

La finalidad última de todos estos marcadores serológicos consiste en aproximar el diagnóstico de la enfermedad hepática crónica y en poder determinar qué pacientes pueden progresar a estadios más avanzados, saber cuáles son los que mejoran después de recibir tratamiento y poder ahorrar biopsias de repetición con todo lo que ello implica.

Entre ellos se encuentran el *European Liver Fibrosis Panel (ELF)* es un sistema automatizado de inmunoensayos para detectar tres marcadores de intercambio de matriz en suero: el ácido del hialurónico (HA), el inhibidor tisular de metaloproteinas 1 (TIMP1) y el péptido aminoterminal del pro colágeno III (P3NP), usados en combinación con la edad (Rosenberg WM, 2004). Los autores señalan que la aplicación de este algoritmo tiene una buena sensibilidad y especificidad para la detección de fibrosis en estadios 3 y 4 en el HGNA (Guha IN, 2008; Parkes J, 2010).

El *Índice NAFLD Fibrosis Score (NAFLD)* también incluye parámetros clínicos habituales de la práctica diaria como la edad, hiperglicemia, índice de masa corporal (IMC), plaquetas, albúmina y el cociente GOT/GPT mediante una fórmula de regresión logística y que fue validado Angulo y colaboradores (Angulo P, 2007). Recientemente ha sido descrito por Cales et al. (2009) el *Índice NAFLD Fibrometer* en un estudio sobre 235 pacientes con HGNA. Este índice incluye, la edad, glucosa, GOT, GPT, ferritina, plaquetas e IMC.

Otro índice descrito recientemente es el *Índice BARD*, algoritmo diseñado por Harrison y colaboradores (2008) que incluye el IMC, cociente GOT/GPT, y la presencia de diabetes mellitas ($IMC \geq 28 = 1$ punto, $GOT/GPT \geq 0.8 = 2$ puntos,

DM = 1 punto), para generar una puntuación de 0 a 4. En el estudio original, una puntuación de 2-4 estuvo asociada con una oportunidad relativa (odds ratio) de 17 para fibrosis avanzada y un valor predictivo negativo de 96%. (Ruffillo G, 2011). Un índice BARD de 3 y 4 se asoció a una probabilidad del 43% de presentar una esteatohepatitis con puentes de fibrosis o cirrosis. En estos casos sería necesaria la práctica de una biopsia hepática para confirmar o no la presencia de una enfermedad hepática avanzada a causa del bajo valor predictivo de la prueba. Aunque son necesarios más estudios para validar este índice.

El *FIB-4* combina la edad con tres valores bioquímicos (plaquetas, GOT y GPT) para evaluar la fibrosis. El *FIB-4* se ha propuesto para diagnosticar el grado de fibrosis en los pacientes con VHC. Este índice ha sido propuesto por el grupo francés de Vallet-Pichard que compararon este test con el resultado de la biopsia y el Fibrotest. Un índice *FIB-4* <1.45 tuvo un valor predictivo negativo de 94,7% para excluir fibrosis severa con una sensibilidad del 74,3%. Un valor de *FIB-4* > 3.25, tenía un valor predictivo positivo para confirmar la existencia de un grado importante de fibrosis (F3-F4) del 82,1% con una especificidad del 98,2%. Este índice es de fácil aplicabilidad y se ha presentado como un test superior a otros marcadores no invasivos en pacientes japoneses con EHNA con un alto valor predictivo negativo para excluir estadios avanzados de fibrosis (Sumida Y, 2012).

Índice de Hígado Graso (FLI, Fatty Liver Index)

El *Índice de Hígado Graso o Fatty Liver Index (FLI)* es otro de los test que han surgido recientemente y que se desarrolló como un simple algoritmo para el diagnóstico de hígado graso en la población general (Bedogni G, 2006). El *FLI* usa cuatro variables, el índice de masa corporal (IMC), el perímetro de la cintura, la gamma-glutamil transpeptidasa y los niveles de triglicéridos en suero. Este índice logró una exactitud de 0.84 en la detección de hígado graso (Gastaldelli A, 2009; de Andrade AR, 2008; Balkau B, 2010).

Fórmula del Índice de Hígado Graso

$$FLI = (e^{0,953 * \log_e(\text{triglicéridos}) + 0,139 * IMC + 0,718 * \log_e(GGT) + 0,053 * \text{perímetro de cintura} - 15,745})$$

$$(1 + e^{0,953 * \log_e(\text{triglicéridos}) + 0,139 * IMC + 0,718 * \log_e(GGT) + 0,053 * \text{perímetro de cintura} - 15,745}) * 100$$

Bedogni et al. (2005) utilizaron los datos de prevalencia, incidencia e historia natural de la enfermedad hepática crónica del estudio Dionysos para llevar a cabo un estudio transversal, cuyo objetivo principal fue establecer la prevalencia y factores de riesgo del HGNA en una muestra representativa de la población general. En este estudio y en otro anidado de casos y control, observaron, entre otras cosas, que el IMC era un factor de riesgo importante asociado al HG más que la ingesta de alcohol (Bellentani S, 2000). Este hallazgo fue confirmado en otro estudio llevado a cabo en China con posterioridad e incluso en poblaciones pediátricas (Fan JG, 2005; Quirós-Tejeira RE, 2007).

En base a todos estos resultados, estos autores decidieron estudiar la contribución de la ingesta de etanol, la antropometría, las enzimas hepáticas y los parámetros metabólicos de riesgo de HG desarrollando un algoritmo para la predicción de HG en la población general y comprobando dichos resultados mediante ultrasonografía.

En la **Tabla 2** se muestran los parámetros de este algoritmo y la influencia de cada uno sobre la fórmula. Como muestran los coeficientes de regresión estandarizados, la mayor contribución a la predicción del hígado graso viene del perímetro de cintura, seguido del IMC, triglicéridos y GGT.

Tabla 2

Los parámetros del Índice de Hígado Graso (FLI) (Bedogni et al. 2005)

	β	ES (β)	STD (β)	<i>p</i>
Log (triglicéridos, mg/dl)	0,953	0,211	0,308	<0,0001
IMC (kg/m ²)	0,139	0,050	0,353	0,006
Log (GGT, UI/L)	0,718	0,202	0,278	<0,0001
Perímetro de cintura (cm)	0,053	0,019	0,356	0,005
Constante	-15,745	1,631	-	<0,0001

β = coeficiente de regresión; ES = error estándar; STD = valor estandarizado; Log = logaritmo

En la siguiente tabla (**tabla 3**) se ve la precisión diagnóstica del FLI. Muestra la sensibilidad, especificidad y los coeficientes de probabilidad positivos y negativos para cada uno de los valores en intervalos de 10 unidades de FLI. Un FLI <30 se puede utilizar para descartar (SN = 87%; LR = 0,2) y un FLI \geq 60 para aceptar la presencia de esteatosis hepática (SP = 86%; LR + = 4,3).

Una limitación importante de este estudio es que el diagnóstico de esteatosis se realizó mediante ecografía hepática. A pesar de ser una medida de estimación, puede ser considerada como una herramienta simple en la práctica clínica habitual para seleccionar a aquellos pacientes beneficiarios de una prueba de imagen (Comar KM, 2006; Bayard M, 2006). El amplio margen entre 30 y 59 englobarían a aquellos pacientes sugestivos de realizar otras pruebas o de continuar seguimiento.

Tabla 3

La precisión diagnóstica del índice de hígado graso

FLI punto de corte	%	SN	SP	LR +	LR-
≥10	90	98	17	1.2	0.1
≥20	74	94	44	1.7	0.1
≥30	60	87	64	2.4	0.2
≥40	53	82	72	2.9	0.3
≥50	43	70	80	3.5	0.4
≥60	36	61	86	4.3	0.5
≥70	28	49	91	5.2	0.6
≥80	18	35	96	9.3	0.7
≥90	9	18	99	15.6	0.8

FLI = índice de hígado graso; % = Número de pacientes con FLI \geq punto de corte; SN = sensibilidad; SP = especificidad; Cociente de probabilidad positivo + = LR; LR = cociente de probabilidad negativo.

Diversos estudios recientes han utilizado el *FLI* en su estimación de HGNA o patologías asociadas de manera indirecta. En el estudio de Calori et al. (2011) observaron que el *FLI* se asocia independientemente con la mortalidad relativa al hígado. En un reciente estudio, se observó que el HGNA estaba estrechamente relacionado con la diabetes gestacional, especialmente con la resistencia insulínica. Así, estudiaron a 68 mujeres con diabetes gestacional previa y a 29 controles sanas tras el embarazo y vieron que los valores más elevados de FLI se relacionaban con alteraciones en la cinética de los ácidos grasos libres y con un riesgo elevado de desarrollar DM tipo 2 en el futuro (Bozkurt L, 2012).

Así mismo, en mujeres con ovarios poliquísticos es frecuente la concomitancia de alteraciones metabólicas que podrían estar afectadas por el HG. En un estudio realizado recientemente en mujeres con ovarios poliquísticos frente a

un grupo control se analizó la asociación del FLI con parámetros endocrinos y metabólicos. La prevalencia de FLI elevado (FLI >60) fue del 88.7% en mujeres con ovarios poliquísticos con SM y de un 11.3% en aquellas sin SM (P<0.001). En el grupo control la elevación estuvo presente en un 66.7% de las mujeres con SM y en un 30.8% en las mujeres sin SM. De esta manera el cálculo del FLI resulto ser una herramienta útil para identificar riesgo de alteraciones metabólicas y hepáticas en mujeres con ovarios poliquísticos (Lerchbaum E, 2011).

Como hemos comentado con anterioridad, se ha demostrado que existe una relación entre el HG y la arteioesclerosis carotídea. Sin embargo, no está claro si esta relación es una consecuencia de factores de riesgo comunes convencionales o si está determinada por factores específicos que circulan procedentes de tejido hepático o adiposo. Por ello Kozakova M et al. llevaron un estudio transversal en 1012 individuos y observaron que los sujetos con $FLI \geq 60$ presentaban un mayor riesgo de lesiones ateroscleróticas, independientemente de los factores de riesgo establecidos, y que la GGT sérica podría representar un vínculo entre el hígado graso y el desarrollo de la aterosclerosis temprana (Kozakova M, 2012).

En un estudio llevado a cabo en Croacia con el objetivo de encontrar un buen indicador predictivo de síndrome metabólico, se utilizó el FLI como parámetro estimatorio. Se midieron parámetros antropométricos, bioquímicos, hematológicos y de daño oxidativo en 128 individuos caucásicos dividido en dos grupos, uno de pacientes con SM y otro de controles sanos. En este estudio se concluyó que el FLI era la herramienta más fiable para el diagnóstico de síndrome metabólico y que la ausencia de daño oxidativo no descartaba el estrés oxidativo, pero podría indicar que el SM se encuentra en una etapa temprana (Rogulj D, 2012).

1.8. Tratamiento

En la actualidad no existe ningún tratamiento específico para el HGNA, sin embargo, dada su posible evolución progresiva y silente hacia una cirrosis, parece

razonable controlar los factores etiológicos que se asocian con más frecuencia al HGNA tales como la obesidad, la DM 2 y la dislipemia (**Tabla 4**).

Tabla 4

Tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

Medidas generales

Evitar el consumo de alcohol

Evitar los fármacos hepatotóxicos

Dieta y ejercicio físico

Tratamiento de las enfermedades asociadas

Diabetes mellitus

Dislipemia

Tratamiento farmacológico

Fármacos que incrementan la sensibilidad a la insulina:

Sulfonilureas: metformina

Tiazolidindionas: rosiglitazona, pioglitazona

Fármacos hepatoprotectores y antioxidantes:

Ácido ursodeoxicólico

Vitamina E

Betaína

Otras medidas

Antibióticos

Probióticos

Flebotomías

Trasplante hepático

Sin embargo, es muy importante aplicar una serie de medidas generales, tales como evitar el consumo de alcohol, los fármacos hepatotóxicos y la exposición a tóxicos ambientales causantes de HGNA.

- **Tratamiento de la diabetes mellitus.**

Para el tratamiento de la diabetes es útil el control de la glucemia con dieta, insulina o antidiabéticos orales. En este último grupo, estarían especialmente indicadas las biguanidas y las tiazolidindionas, que mejoran la resistencia periférica a la acción de la insulina que habitualmente presentan estos pacientes.

Actualmente encontramos en el mercado dos tiazolidindionas, la pioglitazona y la rosiglitazona. Neuschwander et al. (Neuschwander-Tetri BA, 2003) administraron rosiglitazona durante 48 semanas a 30 pacientes con HGNA, todos ellos con sobrepeso y la mitad con intolerancia hidrocarbonada o diabetes. En el 45% de estos pacientes observaron una mejoría de la actividad inflamatoria en la biopsia hepática y una casi completa normalización de las transaminasas al final del tratamiento; también se constató una mejoría de la sensibilidad a la insulina. La administración de pioglitazona a 11 pacientes con diabetes tipo 2 durante 6 semanas, (Bajaj M, 2001) provocó una elevación de la adiponectina plasmática, una disminución de la grasa hepática y una mejoría de la sensibilidad hepática y periférica a la insulina, lo que sugiere que pudiera jugar un papel importante en la movilización de la grasa hepática en pacientes con diabetes tipo 2.

La metformina, una biguanida que disminuye la hiperinsulinemia, y mejora la resistencia hepática a la insulina, es usada como antidiabético oral. En otro pequeño grupo de pacientes con HGNA (Marchesini G, 2001) también mejoraron significativamente las enzimas hepáticas y la esteatosis.

- **Tratamiento de la dislipemia.**

Un ensayo aleatorizado con gemfibrocilo (Basaranoglu M, 1999) durante cuatro semanas evidenció una mejoría significativa de las transaminasas. El probucol, un hipolipemiante con fuertes propiedades antioxidantes, administrado a 27 pacientes con HGNA durante 6 meses, logró descender de forma significativa las transaminasas (Merat S, 2003). Con la atorvastatina se

han obtenido resultados preliminares prometedores (Harlander JC, 2001). Un reciente estudio, pone de manifiesto la eficacia de rosuvastatina en el tratamiento del HGNA con dislipemia incluso si las transaminasas no están elevadas (Nakahara T, 2012)

- **Antibióticos.**

Ya que el sobrecrecimiento bacteriano intestinal está implicado en la patogenia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, se ha investigado el tratamiento oral con metronidazol como medida eficaz para revertir la esteatosis y en algunos casos la inflamación y la fibrosis (Ludwig J, 1997).

Varios estudios en seres humanos han demostrado una asociación entre el sobrecrecimiento bacteriano y la progresión del HGNA (Wigg AJ, 2001; Sabate JM, 2008; Sajjad A, 2005) y en un pequeño estudio, el tratamiento con antibióticos mostró un incremento de los niveles de insulina rápida (Sajjad A, 2005).

- **Flebotomías terapéuticas.**

Debido a que los depósitos de hierro están asociados a daño hepático en los pacientes con EHNA, las flebotomías pueden prevenir su desarrollo. Diferentes estudios han demostrado una eficacia de este tratamiento en el descenso de los niveles de transaminasas (Desai TK, 2000; Fachini FS, 2002).

- **Trasplante hepático.**

Puede estar indicado para los pacientes con EHNA que evolucionan a cirrosis (D'Souza-Gburek SM, 1997). Aunque la evolución del trasplante suele ser buena, la EHNA puede recidivar tras el trasplante.

- **Modificación factores ambientales**

Históricamente, en el tratamiento del HGNA se recomienda el control del peso con dieta y ejercicio, pero hay pocos datos que demuestren la eficacia de esta pérdida de peso en su evolución. Una pérdida progresiva y lenta de peso de entre un 5% y un 10% parece producir una mejoría en los niveles séricos de transaminasas y una disminución de la infiltración grasa en la mayoría de los pacientes, mientras que, por el contrario, en dos pequeños estudios se observó que una pérdida rápida de peso puede incrementar la inflamación y la fibrosis hepática (Anderson T, 1991; Luyckx FH, 1998)

La nutrición y actividad física son importantes factores ambientales que determinan un riesgo de HGNA. Un desequilibrio energético, aumento de la ingesta y reducción del ejercicio contribuye al aumento de peso, lo cual facilita como hemos visto la progresión a fibrosis en pacientes con HGNA (Ekstedt M, 2006).

Factores específicos dietéticos podrían también jugar un papel tanto protector como facilitador en el desarrollo y progresión del HGNA. Un incremento en el consumo de carne y refrescos y una disminución en el consumo de pescado se han asociado a casos de HGNA comparado con controles. Como era de esperar, bajas ingestas de AGPI y altas de grasa saturada y colesterol también se han relacionado con esta patología. Datos de dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados en pacientes con HGNA mostraron efectos beneficiosos durante 6 meses de suplemento en la dieta con AGPI comparado con un consejo dietético sólo (Zhu FS, 2008; Spadaro L, 2008). Se observaron reducciones del HGNA por ecografía así como mejoras en los niveles de GPT en el grupo de pacientes con suplemento frente al control. En ambos ensayos los pacientes que recibieron AGPI mostraron una regresión del HGNA lo que podría sugerir un posible beneficio terapéutico del suplemento con AGPI. Otros estudios han demostrado que dietas ricas en

carbohidratos y baja en grasas se asocian con progresión de la enfermedad (Solga S, 2004; Kang H, 2006).

Datos recientes en modelos animales ponen de manifiesto que tanto en ratones como en primates, la exposición materna a una dieta alta en grasas conduce a un inquietante desarrollo y progresión de hígado graso no alcohólico en los hijos (Bruce KD, 2009; McCurdy CE, 2009).

En vista del papel que juega el estrés oxidativo en el hígado graso no alcohólico varios estudios han investigado el beneficio o no de suplementar la dieta con antioxidantes y utilizarlo como intervención terapéutica. Una reciente revisión Cochrane de seis ensayos clínicos diferentes no ha encontrado ninguna evidencia ni para recomendar ni para desaconsejar el uso de suplementos con antioxidantes en pacientes con hígado graso no alcohólico (Lirussi F, 2007). Sin embargo, datos de estudios piloto (Lavine JE, 2000; Kugelmas M, 2003), y otro doble ciego aleatorizado controlado con placebo mostraron un importante efecto positivo de la Vitamina E en pacientes con HGNA (Harrison SA, 2003). Aún así, son necesarios más estudios para reforzar esta el posible papel beneficioso de los antioxidantes en la dieta como suplemento.

Como hemos comentado, el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino es otro de los factores ambientales involucrados en la patogénesis del HGNA y en su progresión. Así, suplementos en la dieta como probióticos podrían tener un efecto beneficioso. Evidencias de estudios en animales muestran que este sobrecrecimiento bacteriano aumenta la permeabilidad intestinal favoreciendo una endotoxemia portal y un aumento circulante citoquinas inflamatorias, ambas implicadas en la progresión del HGNA (Brun P, 2007).

2. DIETA MEDITERRÁNEA

La salud de un individuo y por lo tanto la de la población en general se puede definir como la suma de un conjunto de factores genéticos y ambientales, incluyendo la edad, actividad física, factores psicosociales, dieta y la interacción entre ellos (Simopoulos AP, 2001). Dentro de los factores ambientales, el patrón dietético o nutricional ha variado considerablemente a lo largo de los últimos años (Sanders T, 2000; Simopoulos AP¹, 2001; Simopoulos AP², 2001; Moreno LA, 2002; Sacks FM, 2006; Appel LJ, 2005).

Hoy en día, las sociedades industrializadas se caracterizan por un desequilibrio en el balance energético debido, por un lado, a un aumento en el aporte de energía a través de los alimentos y, por otro, a una disminución en el gasto energético (Lichtenstein AH, 2006; Fernandez-Vergel R, 2006).

La creciente evidencia científica sugiere que ciertos patrones alimentarios pueden influir de forma favorable en la calidad de vida de los individuos, reduciendo su morbi-mortalidad (Voss R, 2002; Sánchez-Villegas A, 2006). Por ello, resulta fundamental modificar dichos hábitos hacia dietas representantes de un patrón de vida más saludable. Uno de estos patrones de dieta saludable es la denominada “Dieta Mediterránea Tradicional”, (Trichopoulou A, 2004; Kok F, 2004) que fue definida como el patrón de dieta consumido en áreas productoras de aceite de oliva de la región mediterránea, especialmente de Creta, Grecia y del sur de Italia. Dicho concepto tiene su origen en el estudio de los Siete Países, dirigido por Ancel Keys en los años 50, y en el que intervinieron 16 cohortes seleccionadas de Finlandia, Grecia, Italia, Japón, Holanda, Estados Unidos y la antigua Yugoslavia (Keys A, 1986). Esta dieta se caracterizaba por el consumo de aceite de oliva como fuente principal de lípidos, un elevado consumo de alimentos de origen vegetal y de cereales no refinados, un consumo de moderado a alto de pescado, un consumo moderado de leche, productos lácteos y vino, así como un bajo consumo

de carne. (Kesse-Guyot E, 2012; Sánchez-Villegas A, 2003; Martínez- González MA, 2004; Burlingame B, 2011).

Sin embargo, paradójicamente, los mayores beneficiarios durante estos últimos años de la investigación derivada del “estilo de vida mediterráneo” no han sido los países mediterráneos sino países como Suiza, Japón y los países escandinavos que actualmente presentan una mayor esperanza de vida (Mozaffarian D, 2006).

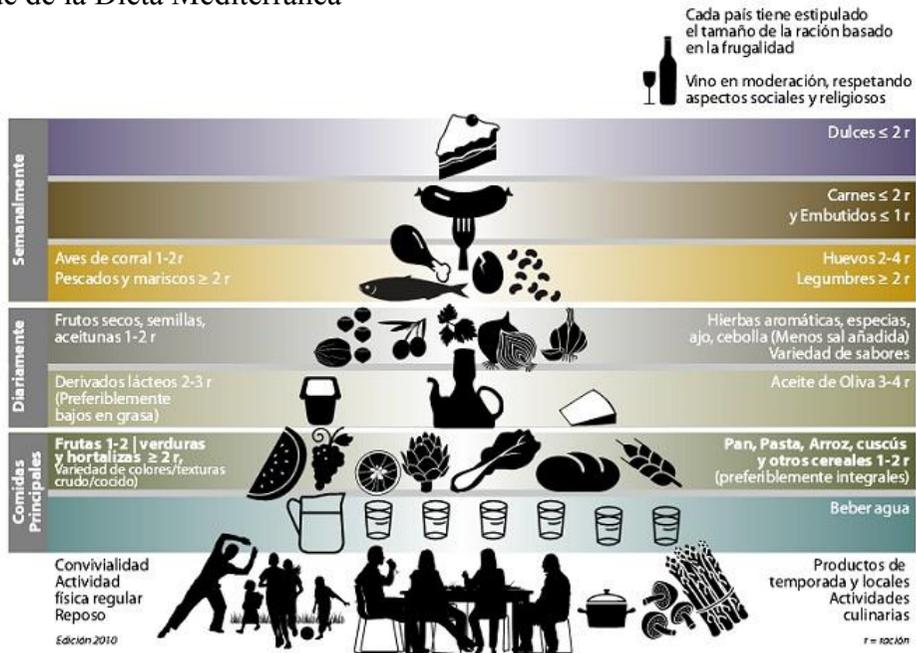
Diversos estudios realizados al respecto por organismos internacionales en el campo de la nutrición y la salud pública, recomiendan la promoción de los hábitos dietarios derivados de la Dieta Mediterránea (DietMed), destacando sus posibles efectos beneficiosos en las denominadas “enfermedades del siglo XXI”, que son principalmente las de origen cardiovascular, la diabetes, la obesidad, así como diversos tipos de cáncer (Sofi F, 2008; Benetou V, 2008). La creciente incidencia durante los últimos años de estas patologías sugiere una desviación de los “patrones alimentarios saludables” a los denominados “patrones occidentales”, caracterizados por elevadas ingesta de grasas, carne y cereales refinados. Una de las grandes características de este patrón (propio del norte de Europa y los Estados Unidos), y que lo distingue de la llamada dieta Mediterránea tradicional, es la sustitución de los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI) por los ácidos grasos saturados y transsaturados (AGS, AGT) relacionados con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (Estruch R, 2006). La nueva pirámide representativa de la dieta Mediterránea se expone en la **Figura 3**.

Esta pirámide es el resultado de un consenso internacional y está basada en las últimas evidencias científicas en nutrición y salud publicadas en cientos de artículos científicos de la reciente década (Alexandratos N, 2006; García-Closas R, 2006). Esto facilita de manera considerante la homogeneización de las herramientas utilizadas en la promoción de la dieta Mediterránea y responde la necesidad de

adaptarse a cada una de las realidades de cada país y región del área Mediterránea (Bach-Faig A, 2011).

Figura 3

Pirámide de la Dieta Mediterránea



Es más, en relación con esta importancia de la dieta Mediterránea, el 16 de noviembre de 2010, el Comité Intergubernamental de la UNESCO para la Salvaguardia del Patrimonio Cultural Inmaterial, en la reunión que tuvo lugar en Nairobi (Kenia), acordó inscribir la dieta Mediterránea en la lista representativa del Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad. La dieta Mediterránea es un patrimonio cultural inmenso y milenario, evolutivo, dinámico y vital en peligro (Unesco 2010).

2.1. Evidencia de los beneficios de la dieta Mediterránea

Como he comentado, a lo largo de los años, una gran cantidad de estudios han avalado los beneficios de la dieta Mediterránea en diferentes campos. El tipo de alimentación que abarca se ha mostrado como un elemento clave en la mejora de la salud y una mejor calidad de vida de aquellos que la siguen (Sofi F, 2008). Sin embargo, la tendencia de los últimos años en relación al estudio de la dieta Mediterránea ha cambiado y ya no se habla de una adherencia total a la misma sino a cada alimento o nutriente que la componen.

Posiblemente uno de los meta-análisis más importantes de los llevados a cabo para analizar esa adherencia total a la dieta Mediterránea, sea la publicada por Sofi et al., en el año 2010. En dicha investigación, tras analizar estudios que agrupan a más de 1,5 millones de participantes y 40.000 eventos, llega a la innegable conclusión de que el cumplimiento de las premisas de esta alimentación reduce el riesgo global de mortalidad, de mortalidad por enfermedad cardiovascular, de incidencia y mortalidad de cáncer, y, finalmente, de incidencia de la Enfermedad de Parkinson y de Alzheimer (Sofi F, 2010).

La primera evidencia científica relacionada con la dieta consumida en el Mediterráneo en los años 60 fue puesta de manifiesto por las observaciones realizadas por el Dr. Grande Covian y colaboradores sobre la baja incidencia de enfermedad cardiovascular que presentaban los individuos de la región Mediterránea (Willet WC, 2006). Este hecho condujo a Keys a llevar a cabo el conocido “Siete Países” (Keys A, 1980; Keys A, 1986). Dicho estudio, realizado con 14 poblaciones pertenecientes a 7 países, mostró que la tasa de mortalidad debida a la enfermedad cardiovascular (ECV) era entre dos y tres veces inferior en el sur de Europa en comparación con el Norte de Europa y los Estados Unidos; siendo significativamente inferior en la cohorte de Creta (Renaud S, 1995). Keys demostró, entre otras cosas, que la ingesta de lípidos saturados estaba fuertemente

relacionada con la incidencia y mortalidad por enfermedad cardiovascular. Al mismo tiempo, otros investigadores realizaron diversos estudios de intervención para determinar los efectos de determinados tipos de lípidos en los niveles de colesterol sérico (Willet WC, 1998), viéndose que los cambios de colesterol estaban positivamente relacionados con aumentos de lípidos saturados, e inversamente relacionados con la ingesta de lípidos poliinsaturados (Keys A, 1980; Hegsted DM, 1986). Este hecho tuvo como resultado que en las décadas de los 70-80 diversos países reemplazaran el consumo de ácidos grasos saturados por poliinsaturados, viéndose significativas reducciones en la incidencia de ECV en países no mediterráneos como Finlandia, Inglaterra o Estados Unidos (Ehnholm C, 1982; Willet WC, 1998).

En este estudio, además, la grasa total no se relaciono significativamente con la incidencia de ECV. Encontrándose que la diferencia entre países no estaba en la cantidad de grasa consumida sino en el tipo de grasa. La idea de que la grasa no era beneficiosa para la salud llegó incluso a modificar las recomendaciones nutricionales propuestas por organismos nacionales e incluso internacionales, tales como la OMS (WHO 2003), olvidando el resultado derivado del estudio de los “Siete Países” (Willet WC, 2006).

La promoción de dietas bajas en grasa desembocó en la aparición de un elevado número de casos de obesidad, principalmente en el Norte de Europa y en Estados Unidos (Cooper R, 2000; Ni H, 2009). A partir de ese momento, se descubrió que niveles elevados de triglicéridos también estaban relacionados positivamente con la enfermedad cardiovascular y los niveles de HDL se convirtieron en una herramienta de predicción del riesgo de ECV.

Posteriormente, en el estudio MONICA (“Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease”) llevado a cabo por la OMS se puso de manifiesto la baja incidencia de infartos de miocardio en los países del área

Mediterránea frente a países anglosajones (Tunstall-Pedoe H, 1999) y diversos estudios han mostrado una relación entre el tipo de dieta y la ECV (Trichopoulou et al., 2003; Kastorini CM, 2011; Gardener H, 2011; Scholl J, 2012; Urpi-Sarda M, 2012; Domínguez LJ, 2012). De igual forma, estudios del tipo caso-control han relacionado el patrón de dieta Mediterránea con una baja incidencia de eventos coronarios no fatales (Panagiotakos DB, 2002; Martínez-Gonzalez MA, 2002), así como diversos ensayos aleatorios han encontrado una elevada reducción de nuevos casos de infarto y de muerte por ECV, en pacientes que después de haber sufrido un infarto de miocardio siguieron un patrón de dieta Mediterránea (De Lorgeril M, 1999; Kris-Etherton PM, 2001; Singh RB, 2002).

Cabe destacar que hasta el momento actual, existen pocos estudios que hayan analizado la eficacia de una intervención con una alimentación de tipo mediterráneo. Entre ellos, cabe citar la notable eficacia preventiva de enfermedad y muerte coronaria del grupo asignado a dieta Mediterránea en el conocido “Lyon Diet Heart Study” (De Lorgeril M, 1999; De Lorgeril M, 2006). Este estudio, con un seguimiento de 5 años, se encontró una reducción relativa del 50-70% en el riesgo de mortalidad o repetición de infarto en pacientes asignados a una dieta de tipo mediterráneo comparada con la dieta del grupo control basada en una dieta baja en grasa recomendada por la Asociación Americana del Corazón.

Otro de los estudios que examinó el efecto de una dieta Mediterránea rica en el ácido α -linolénico fue “The Indo-Mediterranean Trial” (Singh RB, 2002), llevado a cabo también en pacientes con ECV. En este caso, la reducción relativa del riesgo CV fue de un 52%. Los dos estudios anteriores, aunque basados en “dietas del tipo Mediterráneo”, no mostraron especial consideración al aceite de oliva, considerada la mayor fuente de AGMI en los países mediterráneos. De hecho, el aporte de AGMI, expresado en porcentaje de energía total, fue del 12,9% y del 10% en los respectivos estudios, valores claramente inferiores a los encontrados habitualmente en la dieta tradicional (15-20%) (Martínez-González et

al., 2004). Sin embargo, ambos estudios destacaron el papel beneficioso del ácido α -linolénico en la ECV, al igual que hizo “The Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) Study”, un estudio de prevención primaria en individuos hipercolesterolémicos (Bemelmans WJ, 2000; Bemelmans WJ, 2002).

Este interés creciente por estudiar patrones alimentarios en epidemiología nutricional (Fung TT, 2005; Hu FB, 2002; Bauch A, 2006) ha hecho que el Patrón de Dieta Mediterráneo (PDM) continúe siendo motivo de nuevos estudios científicos (Kant AK, 2004). Cabe destacar dos estudios que analizan el posible efecto protector de la DietMed en relación con la obesidad llevados a cabo en poblaciones mediterráneas. El primero de estos estudios, llevado a cabo en individuos sanos de la población española, ha mostrado que un mayor índice de masa corporal está asociado con una menor adhesión al PDM (Schröder H, 2004), disminuyendo el riesgo de obesidad con una alta adherencia al patrón de DietMed (Schröder H, 2006).

El segundo estudio denominado “ATTICA Study” en honor al nombre de la región griega en la que se llevó a cabo, ha mostrado que una mayor adherencia al PDM está asociada con un 50% menos de probabilidad de padecer obesidad o sobrepeso comparado con un patrón de dieta no mediterráneo (Panagiotakos et al., 2006).

Por otra parte, uno de los pocos estudios de intervención en prevención primaria, conocido como “The Mediterranean Diet, Cardiovascular Risks and Gene Polymorphisms (Medi-RIVAGE) Study” (Vincent S, 2005) ha demostrado la reducción de factores de riesgo cardiovascular después de tres meses de intervención con un PDM. Los niveles de colesterol total, TG, apolipoproteínas A-I y B, insulina y glucosa, disminuyeron significativamente tras el periodo de

intervención, prediciendo una reducción del 15% en el riesgo de ECV (Vincent-Baudry S, 2005).

El máximo grado de evidencia disponible a este respecto procede del ensayo de campo PREvención con DIeta MEDiterránea –PREDIMED-, el ensayo de campo más grande realizado en España con personas de alto riesgo vascular y cuyo rendimiento en publicaciones científicas avalan estos hechos. Tan sólo con introducir el término Predimed en pubmed nos rinde 170 artículos publicados a fecha de 22 de Enero de 2016.

En este estudio, los participantes, exentos de enfermedad cardiovascular, pero con alto riesgo de desarrollarla, son asignados a una dieta baja en grasa, una DietMed suplementada con aceite de oliva virgen extra, o una DietMed suplementada con frutos secos. Los primeros tres meses de intervención mostraron que los individuos que han seguido las dietas basadas en la DietMed han mejorado su perfil lipídico, disminuido su presión sanguínea, su resistencia a la insulina y su concentración de biomarcadores inflamatorios (proteína C reactiva, interleukina-6, molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) comparados con los individuos a los que se les ha asignado la dieta baja en grasa (Estruch R, 2006).

Recientemente se ha publicado un artículo del grupo de investigadores del PREDIMED (Martínez-González MA, 2015) donde se analiza que durante una media de 5 años de seguimiento, se han encontrado 288 eventos CV. Siendo más favorables los resultados para los grupos de intervención con DietMed. Así mismo también se han encontrado mejoras significativas en los factores y moléculas de riesgo asociadas como presión arterial, sensibilidad a la insulina, perfil lipídico, lipoproteínas, inflamación, estrés oxidativo, y aterosclerosis carotídea. Los estudios de nutrigenómica también mostraron efectos de la intervención con DietMed (TCF7L2, APOA2, MLXIPL, LPL, FTO, M4CR, la COX-2, GCKR y

SERPINE1). Así, el ensayo PREDIMED esta proporcionando una fuerte evidencia de que una DietMed a base de vegetales ricos en grasas insaturadas y polifenoles puede ser un modelo sostenible y es ideal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Por otra parte, los resultados de un estudio de cohortes “Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study”, llevado a cabo en universitarios españoles, muestran, tras dos años de seguimiento, que una mayor adhesión al PDM rico en aceite de oliva se asocia con una reducción en el riesgo de hipertensión en hombres (Alonso A, 2006). A pesar de que los participantes aumentaron su peso medio durante el período de intervención, los incrementos de peso resultaron menores en aquellos individuos con una mayor adhesión a un PDM a priori, siendo no estadísticamente significativos después de un ajuste multivariante (Sánchez-Villegas A, 2006). Así mismo, el estudio SUN refuerza la asociación inversa entre fibra y consumo de frutas/verduras y ganancia de peso en las poblaciones mediterráneas (Bes-Rastrollo M, 2006).

2.2. Medida de la adherencia a un patrón de dieta Mediterránea

En epidemiología nutricional, el análisis tradicional, se ha dedicado a valorar la asociación entre el consumo de nutrientes o alimentos aislados y el riesgo de enfermedad. Sin embargo, esta aproximación tiene algunas limitaciones, como sugiere Hu (2002):

- En primer lugar, las personas no consumen nutrientes aislados, sino alimentos, y estos alimentos se toman combinados unos con otros, lo cual probablemente produce interacciones entre los diferentes nutrientes.
- Existe una elevada correlación entre algunos nutrientes, haciendo que sea complicada la valoración de sus efectos por separado.

- El efecto de un único nutriente sobre el riesgo de enfermedad puede ser pequeño, y eso hace difícil que se pueda detectar esta asociación. Sin embargo, el efecto conjunto de varios nutrientes es más fácilmente detectable.
- Cuando se están valorando relaciones entre múltiples nutrientes y una enfermedad, es posible que se encuentren asociaciones estadísticamente significativas puramente por azar, debido al conocido efecto de las comparaciones múltiples.
- La ingesta de algunos nutrientes puede ir asociada a una mayor adhesión a un determinado patrón dietético. Por tanto, el hecho de seguir el patrón podría actuar como un factor de confusión en la relación entre el nutriente y la enfermedad de interés.

El instrumento más usado para medir el consumo de alimentos es el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) (Martin-Moreno J, 1993). Sin embargo, la gran cantidad de preguntas que lo componen lo hacen poco útil en situaciones en las que el tiempo es limitado. Por ello, se creó el cuestionario de adherencia a la dieta Mediterránea (p14) para el estudio PREDIMED, que recoge en 14 preguntas los elementos necesarios para una evaluación completa de la adherencia (Schroder H, 2011). Este cuestionario, una adaptación del índice de 9 preguntas previamente validado (Martínez-González MA, 2004), y cuyos 5 ítems de diferencia son claves para medir la adherencia en población española, consiste en 12 preguntas basadas en la frecuencia del consumo de alimentos y 2 preguntas acerca de los hábitos de ingesta alimenticia característicos de la población española.

2.3. ACEITE DE OLIVA

El aceite de oliva es un producto base de la dieta Mediterránea y cabe destacar un consumo diario en las zonas mediterráneas ya que se usa como condimento (en crudo) y para cocinar. El aporte de AGMI que comporta el alto consumo de aceite de oliva en los países mediterráneos, supone que un 35% de la energía diaria provenga de la ingestión de grasas en nuestro medio (Serra-Majem L, 1995).

2.3.1. Composición del aceite de oliva y tipos de aceites de oliva

El aceite de oliva posee una composición de ácidos grasos muy característica y peculiar, con un contenido en ácido oleico (18:1n-9) del 56-84% y un contenido del 3-21% de ácido linoleico. En la fracción no saponificable del aceite de oliva se encuentra el α -tocoferol (5, 7, 8- trimetiltocol), la forma más activa in vivo de la Vitamina E y la más abundante en la naturaleza (Diplock AT, 1985). En cada 100gr de aceite de oliva encontramos 73.7gr AGMI, 13.5gr AGS y 7.9 gr AGPI (Ramirez-Tortosa MC, 2006).

El aceite de oliva es clasificado en función de su acidez. En nuestro medio se consumen tres tipos de aceite de oliva: el aceite de oliva virgen, común y el de orujo de oliva. El aceite de oliva virgen se obtiene directamente del fruto maduro por medios físicos (primer prensado o centrifugado) y es el único que se consume sin refinar. El aceite de oliva común es una mezcla de aceite de oliva virgen y aceite de oliva refinado, y su consumo es el más habitual. Por último el aceite de orujo de oliva se obtiene a partir de la pulpa y semilla tras la extracción del aceite de oliva virgen y debe pasar un proceso de refinado, posteriormente se le añade aceite de oliva virgen para que sea apto para su consumo (Montedoro GF, 1992).

2.3.2. Beneficios del aceite de oliva

Actualmente, son muchos los estudios que señalan el importante papel que desarrolla el aceite de oliva dentro de la dieta Mediterránea por sus beneficios sobre la salud. Dichos beneficios pueden atribuirse tanto a su alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados como a la presencia de compuestos antioxidantes en el aceite (Erkkilä AT, 2006). Entre otras cosas, el consumo de aceite de oliva se ha relacionado con un perfil lipídico de menor riesgo de padecer ECV (Trevisan M, 1990; Owen RW, 2000) y con un menor riesgo de desarrollar varios tipos de neoplasias malignas (Trichopoulou A, 1995; Lipworth L, 1997).

El AGMI de mayor presencia en la dieta Mediterránea es el ácido oleico, siendo la fuente de grasa mayoritaria en el aceite de oliva. Se ha analizado el impacto sobre la salud de una dieta rica en AGMI en comparación con otras dietas, quedando establecidos los efectos beneficiosos al reducir significativamente los niveles de LDL y en algunos estudios elevar el HDL colesterol levemente (Gimeno E, 2002).

Hasta el momento los metanálisis realizados apuntan a que no existen diferencias significativas en los niveles de LDL o HDL colesterol entre una dieta enriquecida en AGMI o enriquecida en AGPI (Mensink RP, 1992; Gardner CD, 1995). El consumo de aceite de oliva favorece la ingesta de AGMI, sin elevar significativamente la de los AGS, mejorando, como hemos comentado, el perfil lipídico asociado al riesgo cardiovascular (Visioli F, 1998; Kris-Etherton PM, 1999).

2.3.3. Estudios y el aceite de oliva

El efecto beneficioso del aceite de oliva para la salud se atribuye, como ya se ha indicado, a su contenido en AGMI y/o a su carga antioxidante, tanto de vitamina E, como de carotenoides o compuestos fenólicos (Gardener H, 2011). En la **Tabla 5** se encuentran resumidos algunos de los beneficios del aceite de oliva sobre los factores de riesgo CV.

Tabla 5

Beneficios de una dieta rica en aceite de oliva sobre diversos factores de riesgo cardiovascular

Nivel de evidencia	Tipo de efecto
Demostrado	Disminuye las concentraciones de triglicéridos y aumenta la fracción de HDL. Disminuye las concentraciones de LDL. Incrementa la protección a la oxidación de las LDL. Mejora la sensibilidad a la insulina. Mejora el metabolismo de la glucosa en la DM2.
Posible	Mejora la vasodilatación dependiente del endotelio. Mejora la inflamación inducida por la ingesta de AGS. Disminuye la activación de células mononucleares. Disminuye la tensión arterial. Disminuye el riesgo protrombotico.

Los beneficios del aceite de oliva sobre la ECV han sido estudiados y algunos de los resultados son contradictorios. Estudios longitudinales prospectivos como el “Nurses Health Study” (Hu, 1997) o el “ α Tocopherol, β -Carotene Cancer Preventive Study” (Albanes D, 1997) ponen de manifiesto un cierto efecto protector del consumo de AGMI sobre complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, en otros estudios prospectivos como en el de los “Siete Países” (Menotti A, 1996) no se observó ninguna asociación significativa entre el consumo de AGMI y el riesgo de desarrollar una ECV, probablemente por falta de ajuste con otras posibles variables de confusión (otros componentes de la dieta, actividad física, etc.).

Los resultados de los estudios realizados en países Mediterráneos han sido diferentes. Mediante un estudio de casos y controles se observó que el consumo elevado de aceite de oliva (media de 54 g/día) se asoció a una reducción relativa

del 74% del riesgo de primer infarto de miocardio (Fernandez-Jarne et al, 2002). En el estudio EPIC- España se incluyeron 40.622 participantes con edades entre 29 y 69 años. En él se observó que una ingesta elevada de aceite de oliva y una moderada de alcohol en relación con la DietMed se asociaba con una reducción significativa de todas las causas de mortalidad y una reducción del riesgo de mortalidad de origen CV (Buckland G, 2011).

También se ha sugerido que las dietas con relativamente alto contenido en grasa total a base de AGMI son tan o más beneficiosas para la salud cardiovascular que las dietas alta en hidratos de carbono y bajas en grasa total pero ricas en grasa saturada. En esta línea, la American Heart Association emitió hace algunos años un documento de recomendaciones sobre los AGMI (Kris-Etherton, 1999). En el mismo sentido, numerosas evidencias de estudios clínicos han sugerido que las dietas ricas en AGMI, en comparación con dietas altas en hidratos de carbono, tienen efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico y el control metabólico de la diabetes (Salas-Salvadó J, 2011). De hecho, la American Diabetes Association considera actualmente que la dieta idónea para la prevención y el tratamiento de la DM2 debe contener entre un 60 y un 70% de la energía repartida entre hidratos de carbono y AGMI (Franz MJ, 2002).

Los beneficios de la ingesta del aceite de oliva no solo se pueden explicar por las propiedades de los AGMI, sino también por su actividad anti-inflamatoria (Urpi-Sarda M, 2012). El aceite de oliva virgen, retiene todos los componentes lipofílicos de la oliva, cantidades pequeñas de α -tocoferol, fitoesteroles, carotenoides, y una considerable cantidad de componentes fenólicos con fuertes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Perez-Jimenez F, 2005; Fito M, 2005).

En esta línea, algunos estudios han demostrado que el hidroxitirosol, componente del AOV, puede prevenir la ECV mediante la reducción de las

moléculas de adhesión endotelial y previniendo además, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Rafehi H, 2012).

Así, la administración de aceite de oliva con un alto contenido fenólico en diferentes modelos animales ha demostrado tener un efecto protector contra la inflamación (Martínez-Domínguez E, 2001). En humanos, recientemente un estudio cruzado aleatorizado realizado sobre 28 pacientes con enfermedad coronaria estable ha valorado el efecto antiinflamatorio de la ingesta durante 3 semanas de dos suplementos (50ml de aceite de oliva refinado o 50 ml de aceite de oliva virgen). Los autores observaron que durante la intervención con AOV las concentraciones de IL-6 y PCR disminuyeron mas en comparación a las reportadas durante el periodo de intervención con el aceite de oliva refinado (Fito M, 2008).

Aún así, en la actualidad, se considera que no hay evidencia científica suficiente para recomendar la suplementación con Vitamina E en la dieta habitual (Núñez-Córdoba JM, 2011; Song Y, 2009; Pocobelli G, 2009).

2.4. FRUTOS SECOS

Su contenido calórico oscila entre 5,3 y 6,6 Kcal/g de fruto. Todos los frutos secos presentan una composición similar en proteínas (10-25%), azúcares (5-20%) y en lípidos (50-60%; 0,51 y 0,73 g/g de fruto) a excepción de las castañas que son más ricas en hidratos de carbono que en grasa (son más harináceas que oleosas) y, además, no aportan colesterol.

En cuanto a la composición en lípidos, los frutos secos son pobres en ácidos grasos saturados, entre un 5 y un 8%, y ricos en ácidos grasos insaturados. Siendo todos ricos en ácidos grasos insaturados, se pueden diferenciar un grupo de los frutos ricos en ácidos grasos monoinsaturados, en particular ácido oleico, como la avellana, la almendra y el pistacho, de otro grupo de los frutos ricos en ácidos grasos poliinsaturados, en especial ácido linoléico, como las nueces y las pepitas de girasol. Además, las nueces son ricas en ácido a linolénico. (Casas-Agustench P, 2011)

2.4.1. Beneficios de los frutos secos

Un considerable número de ensayos clínicos han demostrado efectos beneficiosos del consumo de frutos secos sobre las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas, principalmente una disminución de las LDL, un clásico factor de riesgo cardiovascular. Esos efectos han sido demostrados en diversos grupos de población y utilizando diferentes tipos de FS como nueces, almendras, avellanas, pistachos, nueces de macadamia o la combinación de estos (Del Gobbo LC, 2015; Jamshed H, 2015).

Los estudios epidemiológicos realizados hasta el momento, establecen una correlación inversa entre el consumo de frutos secos y el riesgo coronario (Fraser GE, 1992; Hu FB, 1998; Kushi LH, 1996). La explicación se basa, al menos en parte, en que estos alimentos forman parte integral de la dieta Mediterránea,

tradicionalmente asociada a un menor riesgo poblacional de enfermedades cardiovasculares.

Algunos autores concluyen que el efecto sobre los lípidos en sangre de los FS, contribuyen a explicar solo en parte la reducción de la mortalidad cardiovascular observada en los estudios epidemiológicos. Así pues, los FS actuarían favorablemente sobre la ECV a través de otros mecanismos como la inhibición de los procesos inflamatorios (Jiang R, 2006).

Los frutos secos son un alimento complejo que contiene diversos macro y micronutrientes, así como otros constituyentes químicos que podrían influir favorablemente sobre el síndrome metabólico y por lo tanto sobre el hígado graso no alcohólico. Entre ellos están, los AG omega-3 (ácido α -linolénico en el caso de las nueces), la fibra, el magnesio, la L-arginina y algunos antioxidantes.

Entre los beneficios de los frutos secos se ha demostrado su efecto protector en el desarrollo de cardiopatía isquémica (Kris-Etherton PM, 2008), reducciones significativas con dieta con nueces del colesterol total y LDL en pacientes hipercolesterolémicos de ambos sexos (Ros E, 2004) y correlaciones inversas del consumo frecuente de nueces y semillas con diversos marcadores inflamatorios, especialmente en población caucásica (Jiang R, 2006). Así mismo, se ha sugerido una correlación inversa entre el consumo de nueces y semillas con el índice de masa corporal, y diversos estudios han demostrado que a pesar de su naturaleza de alimento graso de densidad calórica elevada, no se producen cambios de peso con la ingesta controlada de nueces (Sabate J, 2003) lo cual podría influir beneficiosamente sobre el HGNA.

En algunos estudios dietéticos como el “Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-sodium trial” (Lin PH, 2003) se ha visto que los frutos secos son una de las fuentes de vitamina E más importantes de la dieta, especialmente las almendras y avellanas que aportan más de 20 mg/100 g de producto, siendo las

recomendaciones de esta vitamina de 10 mg/día. De los efectos antioxidantes y positivos en la prevención de las alteraciones vasculares de la vitamina E existe una gran evidencia científica (Steinbrecher UP, 1984; Esterbauer H, 1987). El consumo de 100 g de nueces proporciona aproximadamente el 16% de las cantidades recomendadas de ácido fólico, siendo éste especialmente abundante en los cacahuets. Una ingesta correcta de ácido fólico es muy importante para mantener niveles plasmáticos adecuados de homocisteína, cuya concentración elevada ha sido relacionada con un aumento en el riesgo de padecer accidentes cardiovasculares (Thambyrajah J, 2000).

Por otro lado, es necesario resaltar su elevado contenido en polifenoles en general, que han demostrado tener propiedades quelantes y por tanto ser capaces de atrapar radicales libres previniendo el estrés oxidativo (Anderson J, 2001). En diversos estudios poblacionales se ha establecido una vinculación, entre la ingesta de polifenoles y el riesgo de padecer enfermedad coronaria y cáncer (Mataix J, 2002). No obstante, la contribución de los polifenoles a la protección cardiovascular es de momento poco conocida por lo que constituye un campo de investigación abierto (Anderson J, 2001). De hecho, algunos estudios consideran que no se puede concluir que ejerzan un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos y lipoproteínas, tampoco sobre la agregación plaquetaria, la producción de tromboxano B₂ o la presión sanguínea (Kris-Etherton PM, 2002).

En el “Adventist Health Study” (Fraser GE, 1992) y en el “Nurses Health Study” (Hu FB, 1998), se halló una relación inversa entre consumo de frutos secos y el índice de masa corporal. En estudios controlados de intervención dietética en pacientes con peso normal tampoco se ha demostrado una ganancia de peso significativa cuando se incluyen frutos secos en dietas normocalóricas.

“The Adventist Health Study”, fue efectuado en el seno de la comunidad religiosa de los Adventistas del Séptimo Día de California (Fraser GE, 1992). Los

individuos que ingerían frutos secos 5 o más veces por semana tuvieron una reducción del 50% del riesgo de enfermedad coronaria en comparación con los que nunca los consumían. Posteriormente, en el estudio “Iowa Women's Health” en una cohorte de mujeres posmenopáusicas sin factores de riesgo cardiovascular conocidos y controladas durante 7 años, se observó que la ingesta de frutos secos y semillas (cuatro veces por semana) se asociaba con una reducción del 40% del riesgo de enfermedad coronaria si se comparaba con aquellas que nunca consumían tales alimentos (Kushi LH, 1996). El “Nurses Health Study” (Hu FB, 1998) realizado en 86.016 enfermeras, controladas durante 14 años, se evidenció una reducción del 35% en el riesgo total de infarto de miocardio, una disminución del 39% en el riesgo de los casos fatales y un descenso del 32% en el riesgo de infarto no fatal en las participantes que tomaban frutos secos al menos 5 veces por semana en comparación con aquellas que consumían frutos secos menos de una vez por semana. Aunque estos resultados por sí mismos resultan sorprendentes, debe indicarse que se observaron grandes diferencias en los hábitos alimentarios de las consumidoras habituales de frutos secos. Así, estas últimas se caracterizaban por tener un menor consumo de carnes, alcohol y ácidos grasos trans, y mayor consumo de AGP y fibra respecto a aquellas que no consumían asiduamente frutos secos. Resultados similares se obtuvieron en los estudios epidemiológicos, en el “Physicians Health Study” (Albert CM, 1998) y en el “Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study” (Brown L, 1999) donde también el consumo habitual de nueces reducía el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, observándose además que la disminución del riesgo era mayor cuanto mayor cantidad de nueces era consumida.

A pesar de que gran parte de los efectos beneficiosos de los frutos secos sobre el perfil lipoproteico y por tanto en la prevención de las enfermedades cardiovasculares pueden ser explicados por la composición en ácidos grasos, algunos estudios han demostrado que hay otros componentes que potencian o

producen estos efectos cardioprotectores. Uno de estos estudios es el de Kris-Etherton y col. (Kris-Etherton PM, 2001) que sometieron a los participantes a una dieta sin nueces, pero con la misma composición de ácidos grasos que una dieta suplementada con tales frutos secos. La disminución de las LDL producida por la dieta sin nueces sería el valor predictivo que se esperaría debido a la composición grasa de las nueces. Sin embargo, se observó que el valor real obtenido tras la suplementación con dichos frutos secos producía una disminución superior a un 25% de las LDL sobre el valor predictivo. La conclusión a la que llegaron fue, por tanto, que en las nueces había otros componentes que potenciaban este efecto positivo sobre las LDL.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad hepática no alcohólica (EHNA) es la causa más común de patología hepática crónica en el mundo desarrollado y la progresión del hígado graso no alcohólico a esteatohepatitis y, por último, la cirrosis representa un problema emergente de salud pública. La prevalencia del HGNA es creciente en el mundo occidental y varía entre un 20% -30% en la población adulta en general, y en particular en los países del área Mediterránea y entre un 15-20% en los países Asiáticos (Abenavoli L, 2014). Es una patología caracterizada por el depósito de ácidos grasos libres y de triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos, formando grandes vacuolas, en pacientes sin un consumo tóxico de alcohol y no asociado a otras enfermedades hepáticas.

Es bien sabido que la dieta Mediterránea presenta beneficios para la salud y puede prevenir la obesidad, la diabetes y afecciones cardiovasculares (Estruch R, 2006). 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 dieta Mediterránea sobre el HGNA, deriva fundamentalmente del aporte de energía procedente de la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados presentes por ejemplo en el aceite de oliva virgen extra y en los frutos secos.

La relación entre el seguimiento de una dieta Mediterránea y la prevalencia o evolución del hígado graso no alcohólico no ha sido aún establecida y los datos de los que disponemos muestran resultados discordantes.

En este marco surge nuestro estudio dentro del PREDIMED-Málaga con el fin de analizar mediante una herramienta fácil y accesible de clasificación de riesgo de HGNA como es el Índice de Hígado Graso, si una dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra o frutos secos frente a una dieta baja en grasas puede modificar la evolución del HGNA.

HIPÓTESIS

Una intervención con dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra o con frutos secos frente a una dieta baja en grasas mejora el Índice de Hígado Graso (Fatty Liver Index-FLI) y los parámetros asociados al mismo.

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este estudio es analizar el efecto sobre el Índice de Hígado Graso, de una intervención con dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra o con frutos secos frente a un grupo control con una dieta baja en grasas, dentro del ensayo PREDIMED- Málaga.

Objetivos secundarios

- Comparar en función de la clasificación de riesgo del Índice de Hígado Graso algunos posibles factores de riesgo de hígado graso no alcohólico como el sexo, la edad, el hábito tabáquico, la glucemia, la colesterolemia, la hipertensión arterial, la adherencia a la dieta Mediterránea, la actividad física, la ingesta calórica y la ingesta de gramos de alcohol al día.
- Estudiar la evolución temporal del cambio del Índice de Hígado Graso y de los parámetros asociados al mismo (índice de masa corporal, perímetro de cintura, triglicéridos y GGT).
- Estudiar la interacción entre el tiempo y los grupos de intervención del cambio del Índice de Hígado Graso y los parámetros relacionados con éste índice (índice de masa corporal, perímetro de cintura, triglicéridos y GGT)

MATERIAL Y MÉTODO

La realización de este trabajo se encuadra dentro del estudio *PREDIMED* (*PRE*Evención con *DI*eta *MED*iterránea). El estudio PREDIMED es un ensayo clínico de grupos paralelos, multicéntrico y aleatorizado de intervención dietética. Está formado por tres brazos, dos tienen recomendación de seguir una Dieta Mediterránea tradicional (DietMed), uno de ellos enriquecida con aceite de oliva virgen extra (1 litro/semana) y otro con 30 gr/d de frutos secos (15 gr de nueces, 7,5 gr de avellanas, y 7,5 gr de almendras). El tercer brazo de la aleatorización es el grupo control, en el que los participantes no reciben ningún tipo de educación sobre dieta Mediterránea, sino que se les aconseja seguir una alimentación baja en grasa según las recomendaciones tradicionales del *National Cholesterol Education Program* (NCEP).

El objetivo fundamental del ensayo PREDIMED es valorar la eficacia de la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o con frutos secos (alimentos de gran contenido lipídico) en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. Se basa por tanto en un enfoque opuesto al paradigma de la alimentación baja en grasas.

Como variables secundarias, se pretenden también valorar los efectos de la DietMed sobre la mortalidad global e incidencia de insuficiencia cardiaca, diabetes, cáncer, deterioro cognitivo y otras enfermedades neurodegenerativas.

El presente estudio se ha diseñado para evaluar la evolución de diferentes parámetros en función del grupo de intervención asignado frente a una dieta baja en grasa, así como para estudiar el comportamiento del hígado graso estimado en una muestra de participantes de las cohortes de PREDIMED del nodo de Málaga.

El ensayo clínico global ha sido registrado en el *Current Controlled Trials* de Londres con el número ISRCTN 35739639.

1. Diseño del estudio PREDIMED

1.1. Selección de participantes

En el estudio *PREDIMED* colaboran médicos de atención primaria, lo que garantiza una alta tasa de participación. No existe un posible conflicto ético en relación a la confidencialidad en la selección de participantes adecuados para el estudio ya que los médicos son los responsables de la asistencia médica ordinaria de los potenciales participantes y son concedores de sus factores de riesgo,. El reclutamiento de la fase piloto se inició entre los meses de Octubre y Diciembre del 2003. El proceso comienza con la obtención de los nombres de los pacientes de las historias clínicas. La mayoría de los centros de salud participantes en el ensayo (>90%) tienen un sistema de informatización de las historias clínicas, lo que facilito la selección de sujetos. La experiencia acumulada durante el periodo en que se ha desarrollado el reclutamiento de participantes indica que la forma más sencilla de elección de sujetos de alto riesgo era obtener una base de datos con todas las personas con diabetes, hipertensión y dislipemia. En los casos en los que no hay un registro informatizado, los médicos de atención primaria elaboran una lista con los posibles candidatos. A continuación, se revisan las historias clínicas para excluir a los que no cumplen los criterios de inclusión. Las personas candidatas son contactadas por vía telefónica e invitadas a una visita de cribado para valorar su elegibilidad, momento en el que se explican los objetivos y características del estudio y se les solicita el consentimiento informado. Más del 95% de los candidatos elegibles contactados por esta vía aceptan regresar para la revisión basal (**Anexo 1 y 2**).

Las ciudades elegidas en el estudio PREDIMED para tal fin fueron Pamplona, Valencia, Málaga, Sevilla, Mallorca, Tarragona, Vitoria, Las Palmas de Gran Canaria y Barcelona. A los 3 meses de intervención, se revaloraron los 772 participantes incluidos para comprobar el grado de cumplimiento de las intervenciones administradas y los cambios en los marcadores intermedios de

riesgo cardiovascular. Una vez que se comprobó que los cambios en la dieta de los participantes y en los factores de riesgo discurrían en la dirección adecuada, se continuó el reclutamiento hasta finalizar el 31 de marzo de 2009 con un total de 7,447 participantes. Cada centro de campo (CC) reclutó entre 350 y 1000 participantes, referidos por aproximadamente 10 médicos de atención primaria de cada Centro de Atención Primaria (CAP).

En la provincia de Málaga se reclutaron 603 participantes provenientes de 9 Centros de Salud (Hospital Clínico, el Palo, Ciudad Jardín, El Rincón, Trinidad, Tiro Pichón, Portada Alta, Torcal y Estepona) referidos por aproximadamente 25 médicos de familia o especialistas.

1.1.2. Criterios de inclusión

Son elegibles para participar en el estudio todos aquellos hombres entre 55 y 80 años y mujeres entre 60 y 80 años, sin enfermedad cardiovascular previa documentada (cardiopatía isquémica –angina de pecho o infarto de miocardio reciente o antiguo-, accidente vascular cerebral, vasculopatía periférica) y *que presenten además* alguna de las dos siguientes situaciones:

- **Diabetes mellitus tipo 2** (paciente tratado con insulina / hipoglucemiantes orales; o bien glucemia basal > 126 mg/dl o un test de tolerancia oral a la glucosa con glucemias > 200 mg/dl en dos determinaciones; o bien glucemia esporádica > 200 mg/dl con síntomas de diabetes).
- Reúnan TRES o más de los siguientes factores:
 - ✓ **Tabaquismo** (fumadores de más de 1 cigarrillo al día). A efectos de criterio de inclusión en este estudio se considerarán como

fumadores aquellas personas que hayan dejado de fumar en el último año.

- ✓ **Hipertensión arterial:** sujetos con presiones arteriales superiores o iguales a 140/90 mm Hg sin tratamiento o aquéllos que sigan tratamiento hipotensor independientemente de sus cifras tensionales.
- ✓ **Dislipemia:** sujetos con cifras de LDL-colesterol > 160 mg/dl sin tratamiento o aquéllos que siguen un tratamiento hipolipemiente independientemente de sus cifras de LDL-colesterol.
- ✓ Cifras de **HDL-colesterol** < 40 mg/dl, con o sin tratamiento hipolipemiente (en caso de HDL-colesterol > 60 mg/dl, se restará uno al número total de factores de riesgo vascular presentes).
- ✓ **Sobrepeso u obesidad** (índice de masa corporal > 25 kg/m²).
- ✓ **Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz** (familiares de primer orden varones < 55 años o mujeres < 65 años).

Asimismo, el participante debe firmar voluntariamente el impreso de consentimiento informado, después de que se le haya explicado la naturaleza del estudio PREDIMED y antes de la aleatorización o de cualquier procedimiento relacionado con el ensayo.

1.1.3. Criterios de exclusión

Se excluirán todos aquellos sujetos que no cumplan con los requisitos del protocolo o que presenten alguno de los siguientes criterios:

- Poco interés o motivación para cambiar los hábitos alimentarios. Se excluirán aquellos pacientes que no se encuentran en el estadio de preparación o acción para el cambio de hábitos dietéticos según el modelo de estados de cambio de Prochaska y DiClemente.

- Imposibilidad de seguir una dieta controlada (incluidos los motivos religiosos) o de poder tragar los alimentos (por ejemplo, trastornos de la deglución).
- Pacientes institucionalizados o que no realizan una vida autónoma.
- Pacientes sin residencia fija en los últimos años o con imposibilidad de poder acudir a los controles trimestrales.
- Antecedentes de hipersensibilidad o reacciones alérgicas a algún componente del aceite de oliva virgen o de los frutos secos.
- Enfermedad médica grave que limite su capacidad de participación en un estudio de intervención dietética (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales con intolerancia a las grasas, neurológicas, psiquiátricas, endocrinas descompensadas o tumorales) o que se le suponga una esperanza de vida inferior a un año.
- Pacientes con un índice de masa corporal $> 35 \text{ kg/m}^2$.
- Enfermos inmunodeprimidos o con infección por el VIH.
- Enfermos alcohólicos crónicos (consumo de más de 20gr/d de alcohol) o adictos a drogas.
- Pacientes que han recibido fármacos en fase de investigación durante el último año.

Los pacientes con patología inflamatoria aguda (por ejemplo, neumonía) podrán participar en el estudio transcurridos 3 meses de la curación de su enfermedad.

1.1.4. Retirada del estudio

Todos los participantes tenían derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello les suponga perjuicio alguno. Los investigadores podían retirar a un sujeto del estudio si consideraban que era necesario por cualquier motivo,

como reacciones adversas u otros motivos. Si un sujeto se retiraba prematuramente del estudio se anotaban en el cuaderno de recogida de datos los motivos que habían llevado a la suspensión del estudio.

1.2. Grupos de intervención

En el ensayo aleatorizado *PREDIMED* se incluyen participantes de alto riesgo cardiovascular pero exentos al inicio de eventos cardiovasculares que son asignados al azar a uno de tres grupos de intervención:

- a) **Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (DietMed+AOVE):** se le proporciona un litro de aceite de oliva virgen extra a la semana para asegurar un consumo de al menos 40 gr/d.
- b) **Dieta Mediterránea suplementada con frutos secos (DietMed+FS):** 15 gr/día de nueces, 7,5 gr/día avellanas y 7,5 gr/día de almendras (se proporciona abastecimiento suficiente para asegurar un consumo de al menos 30 gr/día de frutos secos)
- c) **Dieta baja en grasa** según las recomendaciones tradicionales del *National Cholesterol Education Program (NCEP)*

Todos los participantes recibían una intervención grupal trimestral. El aceite de oliva virgen era donado por *Hojiblanca* y la *Fundación Patrimonio Nacional Olivarero* (Donación anual: 100.000 litros de aceite de oliva virgen extra), las nueces por la *California Walnut Commission (USA)*, las almendras por *Borges SA* y las avellanas por *Morella Nuts*. Es decir, todos los gastos correspondientes a los alimentos que se regalan a los participantes asignados a los grupos a) y b) no se cargaban sobre el proyecto.

1.3. Aleatorización

Después de la visita de screening, los pacientes fueron aleatorizados mediante un sistema centralizado a uno de los 3 grupos de intervención dietética teniendo en cuenta el grupo de edad (<70 y ≥ 70 años) y el sexo del participante: grupo dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (grupo DietMed+AOVE), grupo dieta Mediterránea suplementada con frutos secos (grupo DietMed+ FS) y grupo dieta baja en grasa (grupo Control).

Al grupo de voluntarios DietMed+AOVE se les recomendó la adscripción a una dieta Mediterránea tradicional. Se les solicitó que utilizaran aceite de oliva virgen como única fuente de grasa para cocinar y aliñar los alimentos. Ello implicó recomendar que no consumieran mantequilla, margarina, aceite de oliva refinado u otros aceites vegetales, así como disminuir la grasa procedente de la carne, alimentos procesados y lácteos. Para facilitar el cumplimiento de nuestra recomendación se les suministro aceite de oliva virgen extra (1 litro por semana) cada tres meses durante la intervención.

Al grupo de voluntarios DietMed+FS, además de recomendarles consejos para la adscripción a un patrón dietético mediterráneo, se les proporcionó una mezcla de frutos secos durante la intervención. Se les administraron frutos secos en bolsas y se solicitó que ingirieran cada día 30gr distribuidos en 15gr de nueces, 7,5gr de almendras y 7,5gr de avellanas. Además se les explicaron diversas estrategias para consumirlas y se suministraron en exceso para el consumo del resto de integrantes de la unidad familiar. Al igual que en el grupo anterior se recomendó que no consumieran mantequilla, margarina, u otros aceites vegetales distintos del de oliva, así como disminuir la grasa procedente de la carne, alimentos procesados y lácteos.

A los participantes aleatorizados al grupo Control, se les indico que siguieran las recomendaciones dietéticas de una dieta baja en grasa, tanto de origen animal como vegetal, tal y como recomienda la American Heart Association para la prevención de enfermedades cardiovasculares (Krauss RM, 2000). Durante la intervención se informo al participante de las estrategias a seguir para evitar el consumo de alimentos ricos en grasa e incluir en su dieta aquellas fuentes pobres en este macronutriente.

1.3.1 Intervención.

A todos los sujetos incluidos en el estudio la dietista y el equipo de enfermería realizaron una visita inicial y al año y a los 3, 5 y 6 años de seguimiento que consistió en una serie de exploraciones que se detallan en la **tabla 6**.

Tabla 6

Esquema de la frecuencia de las evaluaciones realizadas

	Basal	1 año	2º año	3 año	4º año	5º año	6º año
Cuestionario General	X						
Cuestionario Seguimiento		X	X	X	X	X	X
Cuestionario Actividad Física	X	X	X	X	X	X	X
Cuestionario Frecuencia Consumo	X	X	X	X	X	X	X
Cuestionario de 14 puntos	X	X	X	X	X	X	X
Recogida de muestras de sangre	X	X		X		X	X
Exploración física (antropometría y TA)	X	X	X	X	X	X	X

Basándose en los hábitos alimentarios característicos mediterráneos se les recomendó concretamente a los participantes:

- Utilizar aceite de oliva generosamente en la cocina y en la mesa como única grasa culinaria.
- Consumir diariamente: frutas, verduras, hortalizas y legumbres.
- En caso de que se beba vino se recomienda ingerir un vaso al día (150cc hombres y 100cc mujeres) acompañando las comidas.
- Consumo ilimitado: frutos secos crudos (en el grupo de frutos secos), huevos, pescado, marisco, carnes blancas, cereales.
- Consumo limitado (<3 veces por semana): jamón tradicional, carnes rojas, chocolate (menos del 50% de cacao), quesos.
- No recomendados: mantequilla, nata, margarina, embutidos, pates, pato, repostería comercial, postres comerciales, patatas fritas de bolsa, bebidas endulzadas y productos precocinados.

1.3.2 Grupo Control.

Los consejos dietéticos que recibieron los participantes del grupo control estuvieron basados en las recomendaciones dietéticas tradicionales para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en Estados Unidos según la American Heart Association (Krauss RM, 2000).

Uno de los objetivos esenciales de estas recomendaciones es la reducción de la ingesta de grasa total, tanto aquella de origen animal como la de origen vegetal

- Preferir: pan, pasta, arroz, frutas, verduras, ensalada, legumbres, lácteos desnatados, pescado blanco y marisco, aves o cortes de carne bajos en grasa.

- Cocinar con la menor cantidad de grasa posible, evitando estofados, guisados, fritos, rehogados, sofritos y rebozados. Utilizar preparaciones como hervir, hornear y a la plancha, evitar condimentar los platos con embutidos u otras fuentes de grasa.
- Eliminar la grasa visible de los alimentos, por ejemplo no untar pan con aceite u otra fuente de grasa, quitar grasa a las carnes antes de cocinarlas.
- Evitar el consumo de alimentos como bebidas alcohólicas (cuanto menos alcohol mejor), mantequilla o manteca de cerdo, leche entera o derivados lácteos ricos en grasa, como nata o helados, carnes con mucha grasa y embutidos, salchichas, longaniza, tocino, chistorra o chicharrones, hígado, riñones u otras vísceras, pasteles, dulces y alimentos precocinados.

1.4. Determinaciones.

1.4.1. Cuestionarios.

Cuestionario general y de seguimiento que incluye antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, hipertensión y diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol (tipo y frecuencia de cada bebida alcohólica), factores de riesgo vascular, antecedentes patológicos y 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, nivel socio-económico y estado civil.

Encuesta de actividad física de tiempo libre (**Anexo 3**) 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 (Elosua R, 1994).

La herramienta empleada en la medición de la adherencia de la Dieta Mediterránea fue el cuestionario de 14 ítems desarrollado por el propio grupo PREDIMED (Schroder H, 2011). El cuestionario de 14 preguntas (**Anexo 4**) incluye los elementos necesarios para una evaluación completa de la adherencia (Schroder H, 2011). Este cuestionario, una adaptación del índice de 9 preguntas previamente validado (Martínez-González MA, 2004), y cuyos 5 ítems de diferencia son claves para medir la adherencia en población española. Dos de estos elementos (¿usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? y ¿consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas?) hacen referencia a la ingesta de alimentos, y las otras tres cuestiones están relacionadas con la frecuencia de consumo de alimentos: ¿cuántas veces consume frutos secos a la semana?, ¿cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónica, bitter) consume al día? y ¿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).

Por tanto, el cuestionario consistía en 12 preguntas sobre frecuencias de consumo de comida y 2 cuestiones sobre hábitos de ingesta de alimentos característicos de la Dieta Mediterránea española. Cada pregunta se puntuaba de 0 a 1. Se otorga un punto si el aceite de oliva es la principal fuente de grasas para cocinar, si se consume más carne blanca que roja, y por tomar: 1) 4 cucharadas o más de aceite de oliva (incluyendo el usado para freír, el usado en ensaladas etc.), 2) 2 o más raciones de verdura u hortalizas al día, 3) 3 o más piezas de fruta al día (incluyendo zumos), 4) menos de una ración al día de carne roja, salchichas o embutidos, 5) menos de una ración al día de mantequilla, margarina o nata al día, 6) menos de un vaso (100 mL) de bebidas azucaradas o carbonatadas, 7) 7 o más

vasos a la semana de vino, 8) 3 o más raciones de legumbres a la semana, 9) 3 o más raciones de pescados o mariscos a la semana, 10) menos de dos piezas de bollería industrial a la semana, 11) 3 o más raciones de frutos secos a la semana y 12) 2 o más piezas de vegetales cocinados, o si cocina la pasta, el arroz etc., con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerros. Si la condición no se satisface, se anota un 0. La puntuación final de este cuestionario, por tanto varía entre 0 y 14 puntos.

Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos semicuantitativo validado para población española, que incluye la frecuencia (diaria, semanal o mensual durante el último año) de consumo de un listado de 136 alimentos comunes, como productos lácteos, cereales y féculas, verduras, legumbres, embutidos, grasa, huevos, carnes y pescado, fast food, alimentos enlatados, frutas, frutos secos, dulces y bebidas, así como la toma de suplementos dietéticos o vitaminas (Martin-Moreno J, 1993). (**Anexo 5**)

1.4.2. Antropometría y tensión arterial.

El equipo de enfermería entrenado determinó diferentes parámetros antropométricos (peso, talla y perímetro de la cintura). El índice de masa corporal se calculó a partir del peso en kg y la talla en metros (Peso/Talla^2). Se determinó la tensión arterial por duplicado mediante un oscilómetro semiautomático (Omron HEM-705CP, Holanda), siguiendo el procedimiento recomendado por la European Society of Hipertension (Redon J, 2003).

1.4.3. Determinaciones bioquímicas.

a) Procedimiento de recogida, transporte y almacenamiento de las muestras biológicas.

Tras un mínimo de 12 horas de ayuno, se obtuvieron muestras de plasma EDTA y suero por venopunción tanto en la visita inicial como en la visita al 1, 3, 5 y 6º año.

Parte de las muestras de suero y las de plasma fueron transportadas el mismo día de la extracción al laboratorio central de los Centros de Atención Primaria para su inmediato análisis.

Las muestras fueron alicuotadas en crioviales de 500 µl. Todas las muestras fueron colocadas en criocajas y fueron transportadas con hielo al Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de Málaga y al Laboratorio de Investigación de la Fundación Imabis en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga para ser almacenadas a -80oC (manteniendo el ciego en cuanto al grupo de intervención) hasta su posterior determinación.

b) Bioquímica general.

En el laboratorio central de los Centros de Atención Primaria se determinaron las concentraciones de albúmina y se realizó un hemograma mediante técnicas de rutina. Los técnicos que realizaron estas determinaciones mantuvieron el ciego en cuanto al grupo de intervención.

2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO PREDIMED

Debido al consumo de grasa relativamente alto en los países Mediterráneos, a muchos participantes del grupo bajo en grasa entendemos que les ha debido costar seguir este tipo de Dieta durante un tiempo prolongado. Además, no sería ético recomendar a los controles apartarse mucho de este patrón dietético más sano, por lo que los máximos esfuerzos se dirigen a que los participantes de ambos grupos experimentales se aproximen lo máximo posible a la DietMed tradicional y de este modo maximizar las diferencias.

El principal punto diferencial del diseño es que evaluamos dos dietas Mediterráneas con un contenido en grasa más alto que el utilizado en otros estudios previos, pero en ambos grupos la principal fuente de grasa son ácidos grasos insaturados. Además, también se valoran los efectos de dos dietas ricas en polifenoles y fitosteroles. La rigurosa metodología que se aplica en el estudio PREDIMED debería permitir contestar de forma convincente la pregunta que ha generado más controversia en referencia a dieta y enfermedad cardiovascular, es decir, si deben reemplazarse la grasa saturada por ácidos grasos monoinsaturados (AGMI o MUFA por su traducción al inglés) o por carbohidratos.

3. FINANCIACIÓN

El ensayo de campo *PREDIMED* ha sido financiado por fuente públicas: el Instituto de Salud Carlos III-RETIC (Ministerio de Sanidad y Consumo) N° Expediente: RD06/0045/0000, Red G03/140 y CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03). La Fundación Patrimonio Olivarero Nacional, la *California Walnut Comission* (USA), *Borges SA* y *Morella Nuts* han donado solamente el aceite de oliva virgen, las nueces, las almendras y las avellanas, respectivamente, y no tienen ninguna otra participación en la financiación. Estas empresas no han desempeñado ningún papel en el diseño del estudio ni en la recogida, análisis o interpretación de los datos.

No existe conflicto de interés con las empresas que proporcionan estos alimentos ya que:

- 1) La iniciativa de este ensayo partió de los investigadores y no de la industria,
- 2) Se estableció claramente desde el inicio que la decisión de publicar los resultados encontrados se tomaría por los investigadores sin contar en absoluto con la opinión de la industria alimentaria que proporciona estos alimentos y
- 3) La fuente principal de financiación del ensayo no es la industria, sino una agencia pública, la más importante en nuestro país: el Instituto de Salud Carlos III. El Instituto de la Grasa (CSIC, Sevilla) controla la composición y contenido de polifenoles del aceite y la composición de los frutos secos para asegurar que los alimentos suministrados son homogéneos en todos los centros del *PREDIMED*.

Una versión más ampliada del protocolo del estudio *PREDIMED* aquí presentado, puede encontrarse en www.predimed.org.

4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Diseño y muestra del estudio

En este estudio hemos analizado aquellos pacientes pertenecientes al estudio PREDIMED que han sido reclutados en el nodo de Málaga y de los cuales disponemos de datos del Índice de Hígado Graso (*FLI*, Fatty Liver Index) basales y de al menos 2 visitas de seguimiento más, excluyendo a aquellos que presentaban un consumo de alcohol superior a 20 gr/d debido a la definición de HGNA.

Como variable dependiente se estableció el hígado graso no alcohólico (HGNA) estimado mediante el Índice de hígado Graso (Fatty Liver index-FLI). El FLI es un marcador subrogado de HGNA validado en una amplia cohorte de individuos con y sin sospecha de enfermedad hepática (Bedogni G, 2006) y que se ha asociado con enfermedad coronaria y arterioesclerosis precoz en un estudio transversal (Gastaldelli A, 2009).

VARIABLES DE ESTUDIO

Al inicio y anualmente se recogieron las variables sociodemográficas, antropométricas (peso, talla y perímetro de cintura), presencia de hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo y consumo de alcohol (tipo y frecuencia de cada bebida alcohólica). También se incluyeron datos sobre ocupación, grado de escolarización, nivel socio-económico y estado civil. En la evaluación basal, al año y a los 3, 5 y 6 años se recogieron además muestras de sangre para bioquímica de las que nosotros obtuvimos los datos que nos interesaban (GGT, glucosa, Tg y colesterol total),

4.1. Cálculo Índice Hígado Graso (FLI)

El FLI se calculó de acuerdo con la fórmula publicada por Bedogni et al. Bedogni y colaboradores elaboraron el Fatty Liver Index (FLI) (Bedogni G, 2006)

sobre un total de 224 sujetos procedentes del estudio Dionysos con sospecha de sufrir una enfermedad hepática (excluyendo los pacientes con hepatitis B y C) y se compararon con 287 sujetos sin la sospecha de enfermedad hepática. Tal y como se muestran en los cálculos, la gran contribución a este parámetro subrogado (FLI, Fatty Liver Index) proviene del perímetro de cintura, seguido del IMC, triglicéridos y GGT.

Fórmula Índice de Hígado Graso (FLI)

$$FLI = (e^{0,953 * \log_e(\text{triglicéridos}) + 0,139 * IMC + 0,718 * \log_e(GGT) + 0,053 * \text{circunferencia de la cintura} - 15,745})$$

$$(1 + e^{0,953 * \log_e(\text{triglicéridos}) + 0,139 * IMC + 0,718 * \log_e(GGT) + 0,053 * \text{circunferencia de la cintura} - 15,745}) * 100$$

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).

4.2. Análisis estadístico

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 al inicio del estudio.

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.

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 y el tiempo (considerando las posibles interacciones entre ellos).

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 y la adherencia a la dieta Mediterránea.. 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 aseveración.

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 (Core R, 2013) y las bibliotecas (también de libre acceso) *nlme* para modelos lineales mixtos (Pinheiro J, 2014) y su representación gráfica (Fox J, 2003) y *multcomp* (Hothorn T, 2008) para los análisis *post hoc* de diferencias entre grupos.

RESULTADOS

De los 603 participantes del ensayo PREDIMED-Málaga, 555 tenían al menos una medida de Índice de Hígado Graso (FLI). De ellos, 276 tenían al menos la medida basal y dos medidas más de seguimiento, y por lo tanto fueron incluidos en el estudio. El diseño del estudio y la distribución de datos perdidos para la exclusión de participantes pueden verse en la **figura 4**.

La edad media de los participantes fue de 67 años y el 66% eran mujeres. Los datos demográficos y clínicos, la ingesta calórica y de alcohol, la actividad física y la adherencia a la dieta Mediterránea (14 puntos) en función de los brazos de intervención se pueden ver en la **tabla 7**.

Tabla 7

Características basales de los participantes en función de los tipos de intervención:

	Control^b	DietMed+AOVE^c	DietMed+FS^d	p
N	94	117	65	
Edad (años)	67,90 (7,47)	66,51 (7,09)	66,52 (6,46)	0,305
Sexo femenino	67,02 (63)	64,10 (75)	67,69 (44)	0,854
Fumador	12,77 (12)	10,26 (12)	7,69 (5)	0,587
Vivir solo	36,17 (34)	25,64 (30)	26,15 (17)	0,201
Diabetes	52,13 (49)	47,86 (56)	49,23 (32)	0,825
Hipercolesterolemia	65,96 (62)	69,23 (81)	73,85 (48)	0,570
Hipertensión arterial	74,47 (70)	76,92 (90)	90,77 (59)	0,030
Índice MeDiet (14 puntos)	9,78 (1,94)	10,62 (2,15)	10,32 (1,86)	0,010
Ingesta calórica (Kcal/día)	2449 (638)	2425 (624)	2717 (688)	0,009
Ingesta de alcohol (gr/día)	6,45 (11,40)	4,13 (6,64)	5,04 (12,45)	0,245
Actividad física (mets/día)	119,73 (233,5)	153,25 (261,6)	140,51 (223,8)	0,610

^aMedia (desviación estándar) para variables cuantitativas, % (n) para variables cualitativas

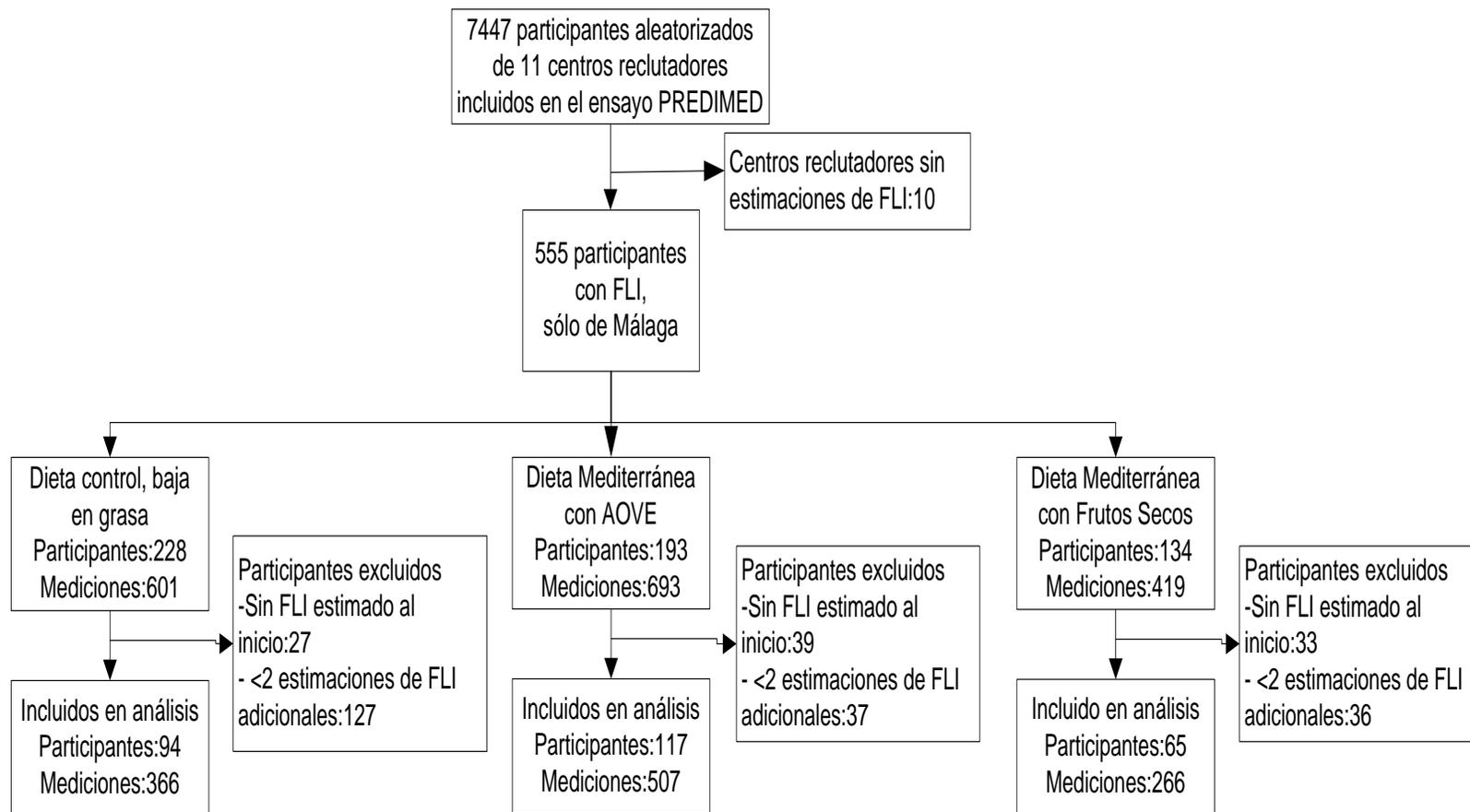
^bControl: dieta baja en grasas

^cDietMed+AOVE: dieta Mediterránea con suplemento de aceite de oliva virgen extra

^dDietMed+FS: dieta Mediterránea con suplemento de frutos secos

Figura 4

Diagrama de flujo de participantes del ensayo PREDIMED incluidos en este estudio



Los grupos estaban bien equilibrados. Sin embargo, los participantes del grupo control tenían un índice MeDiet (14 puntos) menor ($9,78 \pm 1,94$) que los otros dos grupos (DietMed+AOVE: $10,62 \pm 2,15$; DietMed+FS: $10,32 \pm 1,86$); $p=0,01$). En el grupo de DietMed+FS había más hipertensos ($90,77\%$) que en los otros grupos (Control: $74,5\%$; DietMed+AOVE: $76,9\%$; $p=0,03$) y tenían mayor ingesta calórica (2.717 ± 688 kcal/día VS Control: 2.449 ± 638 kcal/día; DietMed+AOVE: 2.425 ± 624 kcal/día; $p=0,009$).

No se hallaron diferencias significativas con respecto al Índice de Hígado Graso, índice de masa corporal, perímetro de cintura, nivel de triglicéridos y de GGT a nivel basal entre los distintos grupos de intervención (**tabla 8**).

Tabla 8

Valores basales del Índice de Hígado Graso y de las variables de su ecuación en función del tipo de intervención^a.

	Control ^b	DietMed+AOVE ^c	DietMed+FS ^d	p
N	94	117	65	
FLI ^e	61,47(26,52)	58,47(24,52)	64,19(24,87)	0,330
IMC ^f (kg/m ²)	30,93(5,10)	29,55(3,84)	30,59(3,52)	0,051
Perímetro de cintura (cm)	100,9(11,9)	99,1(10,8)	100,0(10,3)	0,516
Log(tg) ^g (mg/dl)	4,77(0,53)	4,79(0,47)	4,77(0,53)	0,944
Log(ggt) ^h (UI/l)	3,14(0,61)	3,15(0,56)	3,30(0,69)	0,200

^aMedia (desviación estándar) para variables cuantitativas, % (n) para variables cualitativas

^bControl: dieta baja en grasas

^cDietMed+AOVE: dieta Mediterránea con suplemento de aceite de oliva virgen extra

^dDietMed+FS: dieta Mediterránea con suplemento de frutos secos

^eFLI: Índice de Hígado Graso

^fIMC: Índice de Masa Corporal

^gtg: triglicéridos

^hggt: gamma glutamil transpeptidasa

En la **tabla 9** están representadas las características basales del total de los participantes en función de la clasificación de riesgo del Índice de Hígado Graso y en la **tabla 10** las variables que forman parte de su ecuación en función de dicha clasificación de riesgo.

Tabla 9

Características basales de los participantes en función de la clasificación de riesgo del Índice de Hígado Graso^a.

	FLI <30	FLI 30-60	FLI ≥60	p
N	38	81	157	
Sexo femenino	41 (16)	63 (51)	61 (96)	0,750
Edad (años)	68,32 (7,47)	68,41 (7,49)	65,07 (6,35)	0,432
Fumador	10 (4)	6 (5)	14 (22)	0,758
Glucosa (mg/dl)	113,08 (39,75)	114,25 (35,21)	123,27 (44,03)	0,114
Colesterol (mg/dl)	207,36 (39,54)	207,03 (35,11)	209,89 (37,09)	0,570
Hipertensión arterial	74,25 (28)	82,26 (67)	88,98 (140)	0,065
Índice MeDiet ^b (14puntos)	9,88 (1,93)	10,02 (2,25)	9,79 (1,45)	0,156
Actividad física (mets/día)	169 (225,5)	141 (252,2)	117 (211,5)	0,059
Ingesta de energía (Kcal/día)	2449 (638)	2425 (624)	2717 (688)	0,018
Ingesta de alcohol (gr/día)	4,29 (9,32)	3,79 (6,05)	5,9 (11,25)	0,021

^aMedia (desviación estándar) para variables cuantitativas, % (n) para variables cualitativas

^bÍndice MeDiet: adherencia dieta Mediterránea

Observamos que la prevalencia de HGNA (FLI ≥60) en el total de participantes de nuestra muestra (n: 276) fue del 57% (n: 157) a nivel basal, y de éstos, el 61 % eran mujeres.

Al analizar los parámetros bioquímicos, antropométricos y factores de riesgo en relación con el hígado graso estimado, vemos que en la población con $FLI \geq 60$ existen niveles mayores de fumadores, glucemia, hipertensión y colesterolemia, aunque no llega a ser una diferencia significativa entre los grupos. Además, ese grupo de pacientes ingieren más kilocalorías y gramos de alcohol al día y realiza menor actividad física.

Como cabía de esperar, los pacientes con HGNA ($FLI \geq 60$) tienen niveles significativamente superiores en las variables que están incluidas en la ecuación del Índice de Hígado Graso (perímetro de cintura, IMC, GGT y Tg).

Tabla 10

Valores basales de las variables de la ecuación del Índice de Hígado Graso en función del riesgo^a

	FLI <30	FLI 30-60	FLI ≥ 60	p
N	38	81	157	
IMC (kg/m ²)	25,28(4,32)	28,77(4,78)	33,09(4,02)	0,042
Perímetro de cintura (cm)	86,12 (14,56)	95,45 (16,58)	107,34 (14,75)	0,029
Tg (mg/dl)	135,59 (85,98)	134,29(80,43)	141,41(90,77)	0,044
GGT (UI/l)	19,21(11,76)	23,43(20,32)	36,09(16,53)	0,016

^aMedia (desviación estándar) para variables cuantitativas

FLI: Índice de Hígado Graso

IMC: Índice de Masa Corporal

Tg: triglicéridos

GGT: gamma glutamil transpeptidasa

Las estimaciones de efectos fijos del cambio del Índice de Hígado Graso, índice de masa corporal, perímetro de cintura, niveles de triglicéridos y GGT, se pueden ver en la **tabla 11**^(A, B y C). La **figura 5**^(A, B, C, D y E) muestra las tendencias temporales de estos cambios en los tres grupos de intervención, con sus IC 95 %.

En el grupo control (**tabla 11^A**) se observó que el cambio del Índice de Hígado Graso aumentaba de forma significativa con el tiempo, con $1,13 \pm 0,41$ puntos al año ($p=0,006$). En el caso del grupo de DietMed+AOVE no se encontró interacción con el tiempo, es decir, la evolución temporal del cambio del Índice de Hígado Graso fue similar al grupo control. Sin embargo, el aumento del cambio del Índice de Hígado Graso en este grupo se mantiene $-3,90 \pm 1,9$ puntos más bajo que el grupo control ($p=0,038$). En contraste, observamos una variación de la evolución temporal del cambio del Índice de Hígado Graso en el grupo DietMed+FS con respecto al grupo control ($p=0,009$). En este grupo de dieta Mediterránea, se aprecia un enlentecimiento en dicha evolución a diferencia de lo observado en los otros dos grupos.

Como se observa en la **figura 5^A**, los dos grupos de DietMed tienen una mejor evolución temporal del cambio del FLI que el grupo control; el grupo suplementado con AOVE porque aumenta menos el cambio con el tiempo, y el grupo suplementado con FS porque el tiempo no parece influir en la evolución temporal del mismo en comparación con el grupo control.

La evolución del cambio del índice de masa corporal (**tabla 11^B**) se mantuvo estable en el grupo control, y el grupo DietMed+AOVE no se diferenció de este. Sin embargo, el cambio del IMC en el grupo DietMed+FS evolucionó $0,100$ puntos menos al año en comparación con el grupo control ($p=0,004$).

Tal y como se observa en la **figura 5^B** la evolución temporal del cambio en el IMC es similar en el grupo suplementado con AOVE y el control. Sin embargo el grupo suplementado con frutos secos sigue una evolución descendente con respecto al control.

Tabla 11^A

Modelos lineales mixtos: efectos fijos e interacciones para los cambios desde el inicio en el Índice de Hígado Graso

	FLI^a	p
Modelo 1*		
Constante	9,094±2,100	<0,001
Situación al inicio	-0,153±0,025	<0,001
Tiempo	1,129±0,405	0,006
DietMed+AOVE	-3,898±1,873	0,038
DietMed+FS	1,679±2,253	n,s,
Tiempo*DietMed+AOVE ^c	-0,239±0,532	n,s,
Tiempo*DietMed+FS ^f	-1,633±0,624	0,009
Modelo 2*		
Constante	24,081±8,049	0,003
Situación al inicio	-0,176±0,026	<0,001
Sexo femenino	-2,255±1,492	n,s,
Edad	-0,192±0,099	0,053
No casados	3,910±1,481	0,009
Fumador	-0,865±2,236	n,s,
Diabetes	3,509±1,198	0,004
Colesterolemia	-0,170±1,092	n,s,
Hipertensión arterial	1,115±1,024	n,s,
Alcohol	0,033±0,059	n,s,
Índice MeDiet (14 puntos)	0,011±0,240	n,s,
Tiempo	1,040±0,407	0,011
DietMed+AOVE	-4,207±1,922	0,029
DietMed+FS	1,776±2,300	n,s,
Tiempo*DietMed+AOVE	-0,200±0,531	n,s,
Tiempo*DietMed+FS	-1,614±0,624	0,01

* Modelos comparados con el grupo de referencia control

^aFLI: Índice de Hígado Graso

^bIMC: Índice de Masa Corporal

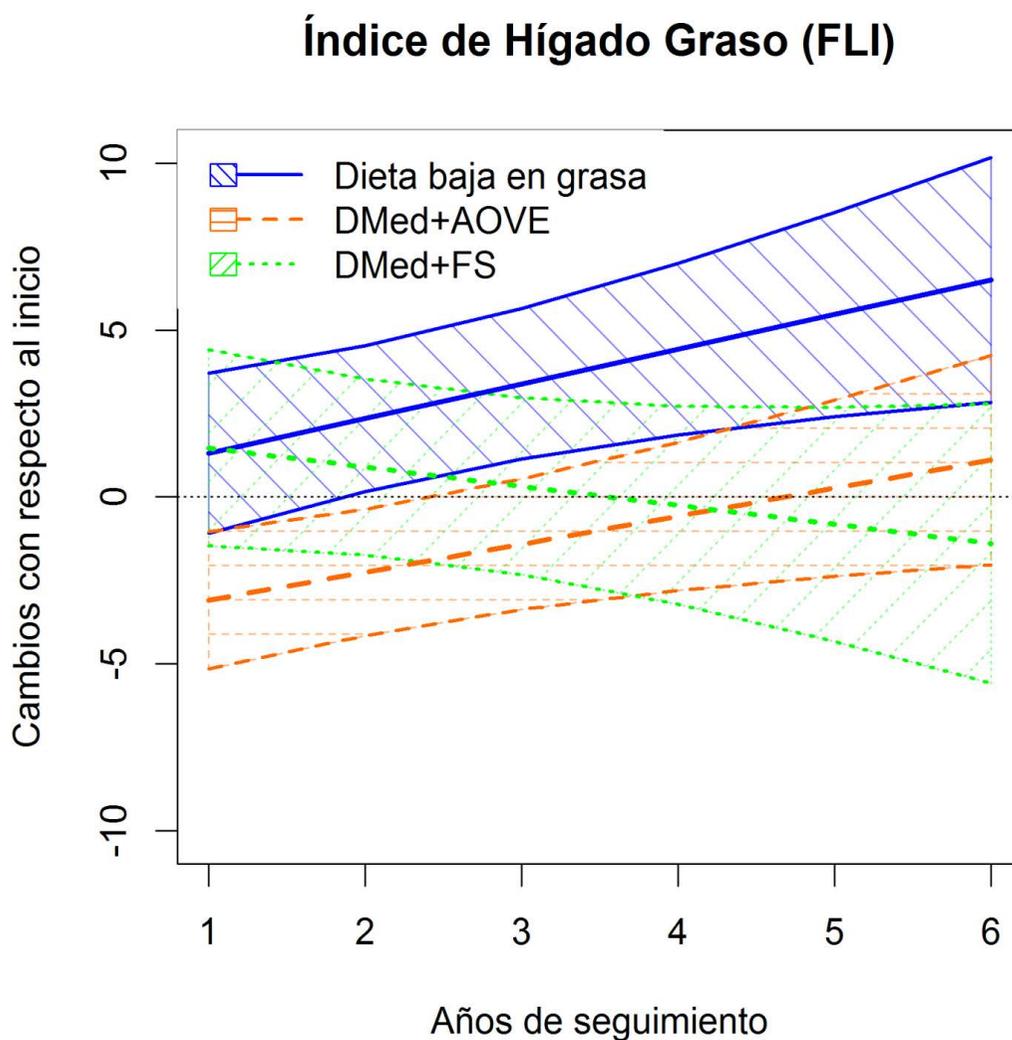
^ctg: triglicéridos

^dggt: gamma glutamil transpeptidasa

^eDietMed+AOVE: dieta Mediterránea con suplemento de aceite de oliva virgen extra

^fDietMed+FS: dieta Mediterránea con suplemento de frutos secos

Figura 5^A. Tendencias temporales del Índice de Hígado Graso con su IC 95 %, en función de los grupos de intervención.



DietMed+AOVE: dieta Mediterránea con suplemento de aceite de oliva virgen extra.
 DietMed+FS: dieta Mediterránea con suplemento de frutos secos

Tabla 11^B

Modelos lineales mixtos: efectos fijos e interacciones para los cambios desde el inicio en el índice de masa corporal y perímetro de cintura

	IMC ^b	p	Perímetro de cintura	p
Modelo 1*				
Constante	2,027±0,366	<0,001	26,160±2,317	<0,001
Situación al inicio	-0,060±0,011	<0,001	-0,265±0,022	<0,001
Tiempo	-0,026±0,021	n,s,	0,605±0,163	<0,001
DietMed+AOVE	-0,559±0,128	<0,001	-0,598±0,722	n,s,
DietMed+FS	-0,204±0,142	n,s,	-0,271±0,807	n,s,
Tiempo*DietMed+AOVE ^e	0,021±0,031	n,s,	-0,511±0,218	0,019
Tiempo*DietMed+FS ^f	-0,100±0,035	0,004	-0,422±0,243	0,082
Modelo 2*				
Constante	3,434±0,695	<0,001	24,053±3,872	<0,001
Situación al inicio	-0,065±0,011	<0,001	-0,285±0,023	<0,001
Sexo femenino	0,123±0,115	n,s,	-1,503±0,611	0,014
Edad	-0,022±0,008	0,005	0,014±0,041	n,s,
No casados	0,061±0,126	n,s,	0,676±0,640	n,s,
Fumador	-0,187±0,156	n,s,	1,051±0,870	n,s,
Diabetes	-0,029±0,072	n,s,	-0,357±0,407	n,s,
Colesterolemia	0,092±0,065	n,s,	0,271±0,349	n,s,
Hipertensión arterial	0,043±0,060	n,s,	1,105±0,328	<0,001
Alcohol	0,004±0,003	n,s,	0,002±0,017	n,s,
Índice MeDiet (14 puntos)	0,013±0,014	n,s,	0,350±0,077	<0,001
Tiempo	-0,027±0,021	n,s,	0,567±0,160	<0,001
DietMed+AOVE	-0,595±0,129	<0,001	-0,898±0,737	n,s,
DietMed+FS	-0,228±0,143	n,s,	-0,594±0,822	n,s,
Tiempo*DietMed+AOVE	0,023±0,031	n,s,	-0,470±0,214	0,028
Tiempo*DietMed+FS	-0,098±0,035	0,005	-0,370±0,238	n,s,

* Modelos comparados con el grupo de referencia control

^bIMC: Índice de Masa Corporal

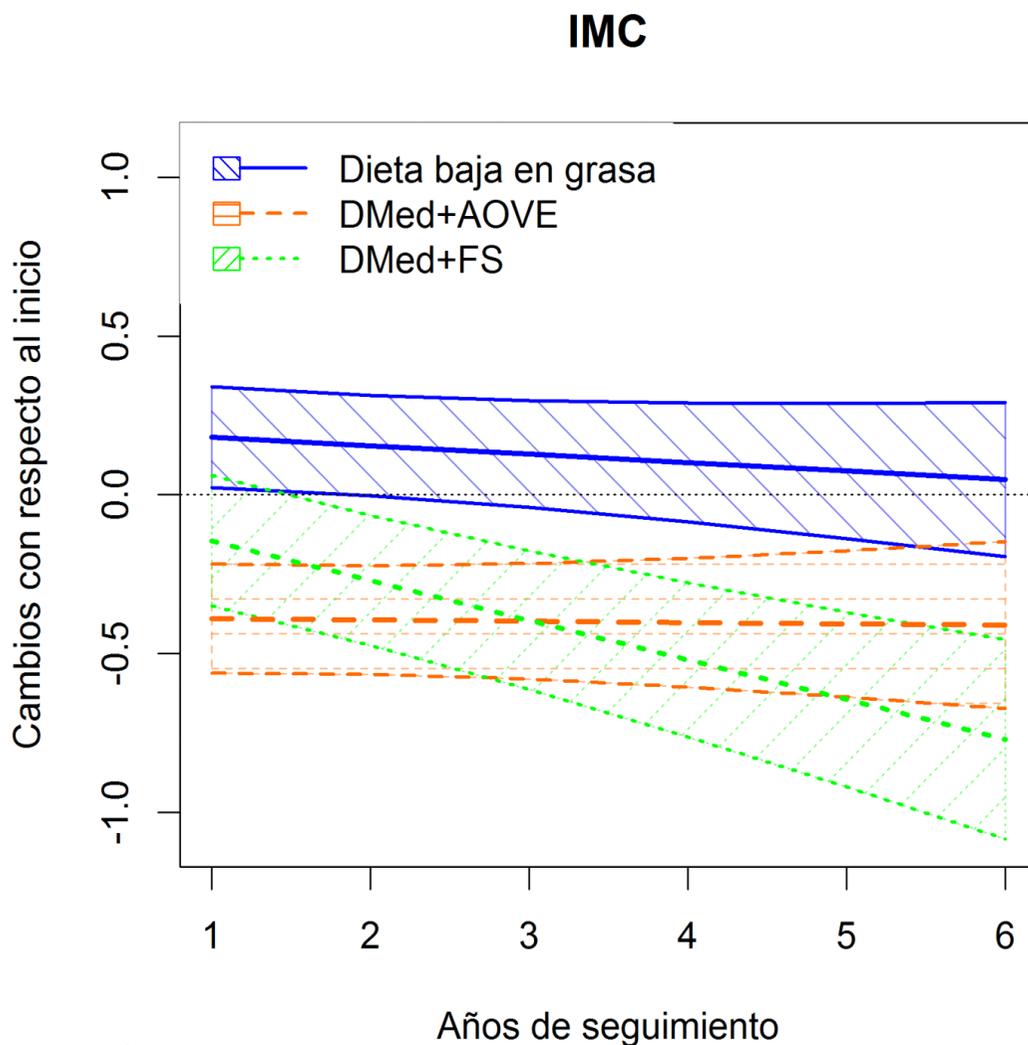
^ctg: triglicéridos

^dggt: gamma glutamil transpeptidasa

^eDietMed+AOVE: dieta Mediterránea con suplemento de aceite de oliva virgen extra

^fDietMed+FS: dieta Mediterránea con suplemento de frutos secos

Figura 5^B. Tendencias temporales del Índice de Masa Corporal con su IC 95 %, en función de los grupos de intervención.



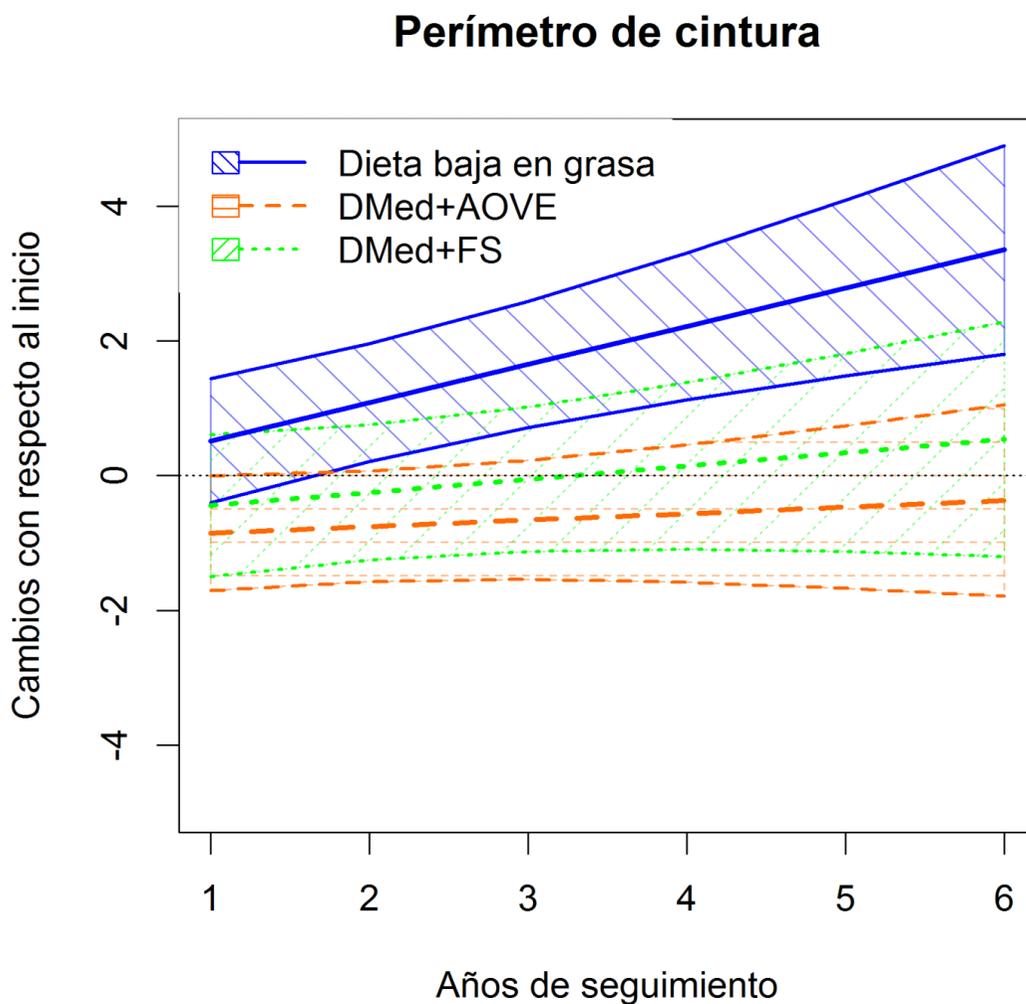
IMC: Índice de Masa Corporal.

DietMed+AOVE: dieta Mediterránea con suplemento de aceite de oliva virgen extra.

DietMed+FS: dieta Mediterránea con suplemento de frutos secos

En el grupo de control, el cambio del perímetro de cintura (**Tabla 11^B**) aumentó significativamente con el tiempo ($0,61 \pm 0,16$ cm/año; $p < 0,001$). En los grupos con DietMed este cambio en el tiempo no sigue la tendencia ascendente, quedándose estables en comparación con el grupo control (**Figura 5^C**) y siendo significativo en el grupo suplementado con AOVE ($p = 0,019$).

Figura 5^C. Tendencias temporales del perímetro de cintura con su IC 95 %, en función de los grupos de intervención.



DietMed+AOVE: dieta Mediterránea con suplemento de aceite de oliva virgen extra.
 DietMed+FS: dieta Mediterránea con suplemento de frutos secos

La evolución temporal del cambio de los niveles de triglicéridos y de GGT (**Tabla 11^C**) aumentaron también con el tiempo en el grupo control ($p < 0,001$). En los grupos de dieta Mediterránea este incremento no fue tan evidente, pero no se diferenciaron significativamente del mismo (**figura 5^D** y **5^E**).

Tabla 11^C

Modelos lineales mixtos: efectos fijos e interacciones para los cambios desde el inicio en los niveles de triglicéridos y GGT

	Log(tg)^c	p	Log(ggt)^d	p
Modelo 1*				
Constante	1,395±0,146	<0,001	0,462±0,088	<0,001
Situación al inicio	-0,302±0,030	<0,001	-0,166±0,025	<0,001
Tiempo	0,039±0,009	<0,001	0,033±0,010	<0,001
DietMed+AOVE	-0,056±0,049	n,s,	0,066±0,046	n,s,
DietMed+FS	0,077±0,056	n,s,	0,125±0,055	0,024
Tiempo*DietMed+AOVE ^e	-0,001±0,011	n,s,	-0,024±0,013	0,073
Tiempo*DietMed+FS ^f	-0,023±0,013	0,084	-0,031±0,016	0,046
Modelo 2*				
Constante	1,706±0,233	<0,001	0,436±0,223	0,051
Situación al inicio	-0,309±0,030	<0,001	-0,176±0,027	<0,001
Sexo femenino	-0,081±0,033	0,015	-0,007±0,035	n,s,
Edad	-0,003±0,002	n,s,	0,001±0,002	n,s,
No casados	0,028±0,035	n,s,	0,024±0,036	n,s,
Fumador	-0,030±0,045	n,s,	0,088±0,050	0,078
Diabetes	-0,044±0,027	0,099	-0,012±0,029	n,s,
Colesterolemia	0,002±0,024	n,s,	-0,020±0,027	n,s,
Hipertensión arterial	-0,004±0,023	n,s,	0,026±0,025	n,s,
Alcohol	0,001±0,001	n,s,	0,002±0,001	n,s,
Índice MeDiet (14 puntos)	0,001±0,005	n,s,	-0,002±0,006	n,s,
Tiempo	0,039±0,009	<0,001	0,034±0,010	<0,001
DietMed+AOVE	-0,055±0,049	n,s,	0,080±0,047	0,088
DietMed+FS	0,083±0,057	n,s,	0,138±0,056	0,014
Tiempo*DietMed+AOVE	-0,002±0,011	n,s,	-0,025±0,013	0,065
Tiempo*DietMed+FS	-0,023±0,013	0,075	-0,032±0,016	0,043

*Modelos comparados con el grupo de referencia control

^aFLI: Índice de Hígado Graso

^bIMC: Índice de Masa Corporal

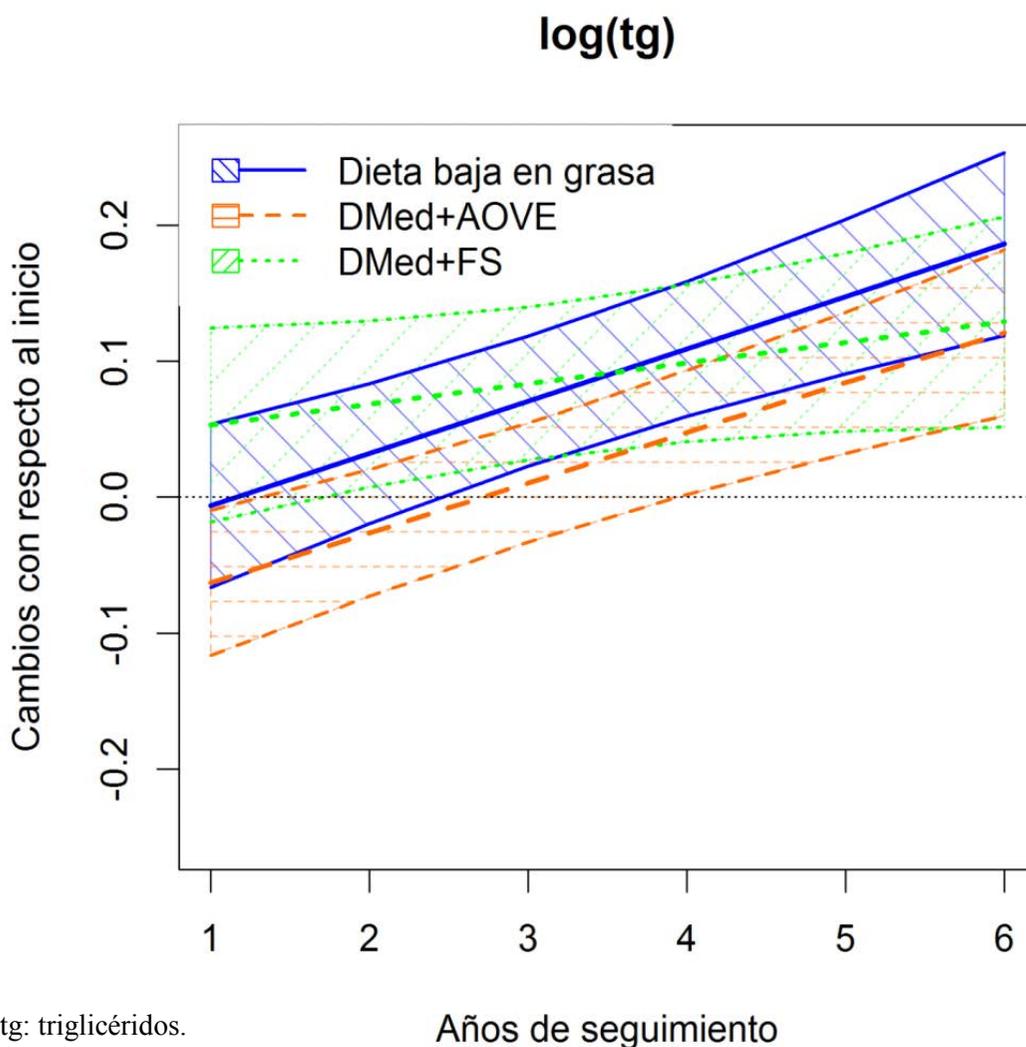
^ctg: triglicéridos

^dggt: gamma glutamil transpeptidasa

^eDietMed+AOVE: dieta Mediterránea con suplemento de aceite de oliva virgen extra

^fDietMed+FS: dieta Mediterránea con suplemento de frutos secos

Figura 5^D. Tendencias temporales de los niveles de triglicéridos con su IC 95%, en función de los grupos de intervención



tg: triglicéridos.

ggt: gamma glutamil transpeptidasa.

DietMed+AOVE: dieta Mediterránea con suplemento de aceite de oliva virgen extra.

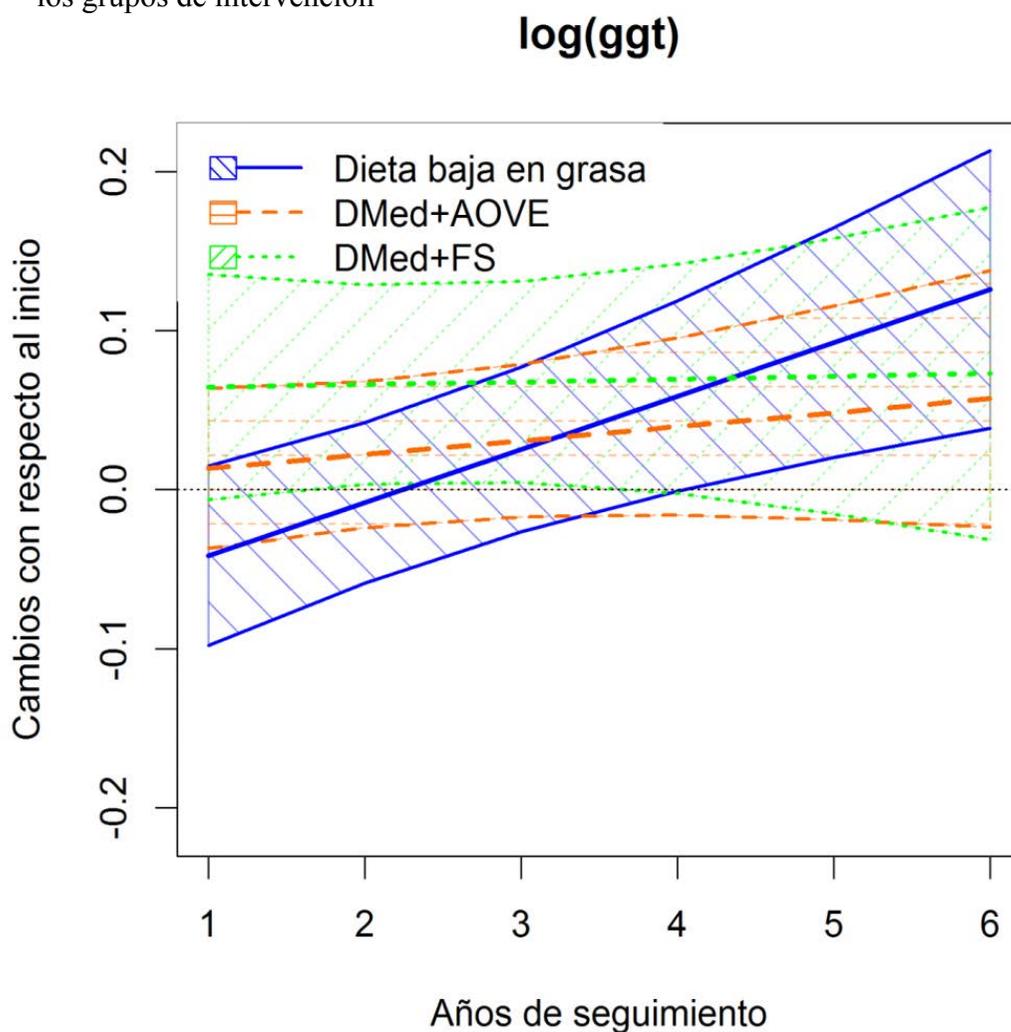
DietMed+FS: dieta Mediterránea con suplemento de frutos secos

Como era de esperar, puesto que los dos modelos se ajustaron por los valores dependientes al inicio (FLI, IMC, perímetro de cintura, Tg y GGT, respectivamente), los efectos sobre la evolución temporal del cambio se mantenían en el modelo 2, ajustado con las variables de confusión (edad, sexo, estado civil,

hábito tabáquico, diabetes, hipertensión arterial, colesterolemia, ingesta alcohólica, y la adherencia a la dieta Mediterránea (14 puntos).

Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo a los participantes con ingesta alcohólica por encima de 20 g/día o diabéticos, hallándose resultados similares.

Figura 5^E. Tendencias temporales de los niveles de GGT con su IC 95%, en función de los grupos de intervención



tg: triglicéridos.

ggt: gamma glutamil transpeptidasa.

DietMed+AOVE: dieta Mediterránea con suplemento de aceite de oliva virgen extra.

DietMed+FS: dieta Mediterránea con suplemento de frutos secos

DISCUSIÓN

El Hígado Graso no Alcohólico (HGNA) es la causa más común de enfermedad hepática crónica en el mundo desarrollado y la progresión de la esteatosis simple, a esteatohepatitis y, por último, a la cirrosis representa un problema emergente de salud pública. Según los diferentes estudios epidemiológicos poblacionales realizados, la prevalencia en occidente se sitúa entre el 20 y el 30% de la población y puede llegar al 70-90% en obesos o diabéticos (Marchesini G, 2008; Rector RS, 2008; Bellentani, 2009).

Aún así, la verdadera prevalencia del HGNA se desconoce debido, en parte, debido 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 (Yajima Y, 1983; Sung KC, 2009). Por ello, diferentes autores han propuesto una serie de marcadores serológicos o combinaciones de diferentes parámetros analíticos con la idea de utilizar métodos no invasivos como el Índice de Hígado Graso (FLI, Fatty Liver Index) que ayuden en el diagnóstico precoz de esta enfermedad y así facilitar la práctica diaria del clínico.

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 estas sociedades. Por ello, es importante actuar sobre los factores de riesgo que puedan modificar el desarrollo de dicha patología. Se ha visto, que 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. La relación entre el seguimiento de una dieta Mediterránea y la prevalencia de hígado graso no alcohólico no ha sido establecida y los datos de los que disponemos muestran resultados discordantes.

En este trabajo se ha estudiado si el seguimiento de una dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra (AOVE) o con frutos secos (FS) frena

o enlentece el desarrollo del HGNA estimado mediante el Índice de Hígado Graso, propuesto por Bedogni et al., en una cohorte de participantes del estudio PREDIMED-Málaga, con un elevado riesgo cardiovascular. Podría ser el primer estudio que, dentro de las limitaciones de estar usando un estimador indirecto y del tamaño muestral, arroje evidencia sobre la influencia de la dieta Mediterránea en el HGNA.

Resultados de estudios epidemiológicos prospectivos sugieren que una dieta occidental caracterizada por la ingesta de productos cárnicos y alimentos fritos, se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de HGNA y por lo tanto de síndrome metabólico (SM) asociado (Lutsey et al, 2008). Por el contrario, otros estudios han propuesto que las dietas ricas en fruta, vegetales, cereales integrales, pescado y productos lácteos bajos en grasa, o incluso suplementadas con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 podrían ejercer un papel protector ante la incidencia de los mismos (Zhu FS, 2008; Spadaro L, 2008; Schroder, 2007 Lutsey et al, 2008).

Diversos estudios basados en la dieta Mediterránea han demostrado disminuir la incidencia de diabetes y el número de complicaciones asociadas al SM del que forma parte el HGNA (Serra-Majem L, 2006; Fito M, 2008). En un estudio realizado por Knoops y col en el año 2004, la dieta Mediterránea se asoció a una reducción del 50 % de mortalidad asociada a todas las causas, en adultos de 70-90 años, argumentando su influencia sobre la salud. Otros estudios señalan la probable relación entre la dieta Mediterránea y el HGNA (Velasco N, 2014; Sofi F, 2014). En especial el estudio realizado por Ryan et al (Ryan MC, 2013) aleatorizado, cruzado en 12 sujetos diabéticos con HGNA. Todos los pacientes tenían HGNA comprobado por biopsia y se asignaron al azar a una dieta Mediterránea o la dieta de control durante 6 semanas, con un periodo de lavado. Al final del periodo de intervención, la pérdida de peso media fue similar entre los dos grupos de pacientes, pero se encontró una reducción significativa en el contenido de grasa en el hígado medida mediante resonancia magnética sólo tras la fase de dieta Mediterránea, con

respecto a la fase control. No se observaron diferencias significativas en los valores de transaminasas hepáticas (GOT y GPT). En el estudio llevado a cabo por Trovato et al (Trovato FM, 2014) incluyeron 90 individuos no diabéticos con HGNA objetivado mediante ecografía. Tras 6 meses de intervención observaron que la adherencia a la dieta Mediterránea era un predictor de los cambios de la grasa hepática en pacientes con sobrepeso e HGNA y que el efecto de la dieta era favorable, gradual e independiente de otros cambios de estilo de vida.

En nuestro estudio, al analizar el efecto de la dieta Mediterránea (suplementada con AOVE o con FS) con respecto al efecto de una dieta baja en grasas, sobre los parámetros antropométricos relacionados con el peso corporal observamos un elentecimiento del cambio temporal del índice de Hígado Graso (FLI) y del índice de masa corporal (IMC) en el grupo de dieta Mediterránea especialmente en el suplementado con frutos secos, y una estabilidad en el tiempo en el cambio del perímetro de cintura en el grupo enriquecida con AOVE.

La prevalencia de HGNA encontrada en nuestra muestra (57%) parece estar acorde con la prevalencia publicada por otros investigadores (Bellentani S, 2000). Teniendo en cuenta, que la mayoría de los estudios se realizan en individuos sanos, nosotros tenemos quizás una prevalencia basal mayor debido a que partimos de una muestra donde la presencia de comorbilidades supera el 50% a nivel basal (Obesidad, HTA, dislipemia y DM2). Lo cual, además puede interferir en la discreta pero significativa mejoría anual del grupo de la MedDiet+FS frente al control en cuanto al FLI. Probablemente, los individuos sanos o con menos comorbilidades obtendrían mayores beneficios del seguimiento de una dieta Mediterránea.

Las legumbres, los cereales integrales y otros alimentos ricos en fibra, presentes en la dieta Mediterránea, han sido asociados con menor riesgo de desarrollar obesidad. Los efectos de la fibra sobre la sensación de plenitud o

saciedad se han sugerido como posible explicación de la menor ganancia de peso que se observa en los sujetos que consumen alimentos ricos en fibra (Calam et al, 1987; Goke et al, 1988; Bourdon et al, 2001). Así por ejemplo, en un reciente estudio prospectivo de 10 años de seguimiento realizado sobre una cohorte de 206 individuos españoles se observó que aquellos participantes con ingestas altas de fruta, verdura y otros alimentos ricos en fibra presentaban una menor ganancia ponderal con el tiempo (Vioque et al, 2008). De hecho, en nuestro estudio lo que significativamente presentó una evolución diferente al grupo control, además del FLI, fue el IMC y el perímetro de cintura que influyen sobre la obesidad central y por lo tanto sobre el SM. Algunos estudios prospectivos han propuesto que en la regulación del peso corporal y la adiposidad, el tipo de grasa es tan importante como la cantidad de grasa incluida en la dieta (Scholl J, 2012). En el estudio de las enfermeras se observó que la ingesta de ácidos grasos saturados y Trans se asociaban positivamente con la ganancia ponderal y el aumento del perímetro de la cintura. Lo cual corrobora el papel beneficioso de la dieta Mediterránea sobre el hígado.

Nuestra cohorte es muy seleccionada, con comorbilidades que pueden afectar unas a otras, por ejemplo, se sabe que la resistencia a la insulina está asociada con la obesidad abdominal, la hipertensión, la dislipemia y por lo tanto con el HGNA. Estos factores, y quizás otros factores no tenidos en cuenta en nuestro análisis, pueden sumarse a las razones previas explicadas, por las cuales se han obtenido resultados no tan abrumadores como se esperaban pero lo suficientemente interesantes como para continuar estudiando y afirmar que el seguimiento de una dieta Mediterránea podría proteger del HGNA incluso en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

LIMITACIONES.

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 (Comar KM, 2006; Bayard M, 2006) y ha demostrado su validez en estudios recientes (Rogulj D, 2012; Kozakova M, 2012) 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 cardiovasculares, 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. 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 los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Datos previos del PREDIMED y otras investigaciones muestran que la dieta Mediterránea está asociada con una disminución en la prevalencia del síndrome metabólico (Kastorini CM, 2015; Salas-Salvadó J, 2008) donde el hígado graso es el componente hepático, y por lo tanto no debería ser difícil corroborar nuestros hallazgos. Es necesaria la realización de estudios similares en muestras mayores. El seguimiento del total de la cohorte PREDIMED para aumentar potencia estadística así como el contraste con otra prueba objetiva podría corroborar precisamente el beneficio de la recomendación de la dieta Mediterránea sobre una enfermedad de creciente prevalencia en los países occidentalizados como es el HGNA .

Los resultados del presente estudio sugieren que la intervención con dieta tipo Mediterránea, puede modificar la evolución temporal del HGNA en pacientes con alto riesgo de padecer patología cardiovascular. Teniendo en cuenta los datos disponibles en la actualidad en la literatura y los obtenidos en este estudio, la prescripción de la dieta Mediterránea por los médicos y especialistas en nutrición para los pacientes con HGNA 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 hígado graso no alcohólico.

CONCLUSIONES

1. Los resultados del presente estudio sugieren que una intervención con dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra o frutos secos frente a un grupo control de dieta baja en grasas frena o enlentece la progresión de hígado graso no alcohólico, llegando a ser significativo en el grupo suplementado con frutos secos.

2. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de la clasificación de riesgo del Índice de Hígado Graso al estudiar los posibles factores de riesgo asociados (edad, sexo, hábito tabáquico, glucemia, colesterolemia, hipertensión arterial, adherencia a la dieta Mediterránea y actividad física).

3. Los pacientes con alto riesgo de presentar hígado graso no alcohólico ($FLI \geq 60$) tenían una mayor ingesta calórica y de gramos de alcohol al día, además de niveles significativamente superiores en los parámetros relacionados con la fórmula del Índice de Hígado Graso (perímetro de cintura, triglicéridos, índice de masa corporal y GGT).

4. La evolución temporal del cambio del índice de masa corporal fue menor en el grupo suplementado con frutos secos en comparación con el grupo control. En los grupos con dieta Mediterránea, el cambio del perímetro de cintura se mantuvo estable en el tiempo en comparación con el grupo control

5. El aumento del cambio con el tiempo de los niveles de triglicéridos y GGT encontrados fue similar en los tres grupos de intervención.

6. La adopción de patrones dietéticos saludables puede desempeñar un papel fundamental en la prevención y el tratamiento de varias enfermedades crónicas, incluyendo el espectro de la enfermedad hepática no alcohólica. No obstante, se necesita corroborar los datos presentados en este estudio con pruebas objetivas de diagnóstico de hígado graso no alcohólico.

BIBLIOGRAFÍA

A

A Gastroenterological Association (**AGA**). AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:1705-25.

Abenavoli L, Milic N, Peta V, Alfieri F, De Lorenzo A, Bellentani S. Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World J Gastroenterol.* 2014;20:16831-16840.

Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129(1):113-21

Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of non-alcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42:132-8.

Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Rautalahti M, Pietinen P, Heinonen OP. Effects of supplemental beta-carotene, cigarette smoking, and alcohol consumption on serum carotenoids in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66(2):366-72.

Albert CM, Willett WC, Manson JE, Hennekens CH. Nut consumption and the risk of sudden and total cardiac death in the Physicians Health Study (abstract) *Circulation* 1998; 98:I-582.

Alexandratos N. The Mediterranean diet in a world context. *Public Health Nutr.* 2006; 9(1A):111-7.

Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M, Martinez JA & Martinez-Gonzalez MA. Low-fat dairy consumption and reduced risk of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr* 2006; 82: 972-979.

Anderson J, Teuber SS, Gobeille A, Cremin P, Waterhouse A, Steinberg F. Walnut polyphenolics inhibit in vitro human plasma and LDL oxidation. *J Nutr* 2001; 131:2837

Anderson T, Glud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese patients. *J Hepatol* 1991; 12: 224-9.

Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356-62.

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002, 346:1221-1231.

Angulo P, Hui JM, Marchesini G. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–54.

Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER 3rd & et al. Effects of protein monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005; 294: 2455-2464.

Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM et al. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51, 371–379.

Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li Z-W, Lond JM, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005; 11:191-8.

Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, Leeth RR, Abrams GA. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. *Obes Surg*. 2006;16(10):1351-8

B

Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L; Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011; 14(12A):2274-84

Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-9.

Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentration are closely correlated to hepatic fat content and hepatic insuline resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 89: 200-6.

Balkau B, Lange C, Vol S, Fumeron F, Bonnet F. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 56.

Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:384.

Bauch A, Lindtner O, Mensink GBM, Niemann B. Dietary intake and sources of long-chain n-3 PUFAs in German adults. *Eur J Clin Nutr*, 2006; 60:810-2.

Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician.* 2006; 73(11):1961-8.

Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6:33.

Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S: Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005, 42:44-52.

Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C: The epidemiology of fatty liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, 16:1087-1093.

Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C: Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000, 132:112-117.

Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, Smit AJ, Muskiet FA, Lefrandt JD, Bom VJ, May JF, Meyboom-de Jong B. Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(2):221-7

Bemelmans WJ, Muskiet FA, Feskens EJ, de Vries JH, Broer J, May JF, Jong BM. Associations of alpha-linolenic acid and linoleic acid with risk factors for coronary heart disease. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54(12):865-71

Benetou V, Trichopoulou A, Orfanos P, Naska A, Lagiou P, Boffetta P, Trichopoulos D; Greek EPIC cohort. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer.* 2008 Jul 8;99(1):191-5

Benetou, V., Bamia, C., Trichopoulos, D. & Trichopoulou, A. (2006) Associations of anthropometric characteristics with blood cholesterol fractions among adults. The Greek EPIC study. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60(8):942-8

Berson A, Beco VD, Letteron P, Robin M, Moreau C, El Kahwaji J, et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1998; 114:764-74.

Bes-Rastrollo, M., Martinez-Gonzalez, M. A., Sanchez-Villegas, A., de la Fuente Arrillaga, C. & Martinez, J. A. Association of fiber intake and fruit/vegetable consumption with weight gain in a Mediterranean population. *Nutrition* 2006; 22: 504-511.

Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver function tests? An old question revisited. *J Hepatol* 2001; 35:290-4.

Bos MB, de Vries JH, Feskens EJ, van Dijk SJ, Hoelen DW, Siebelink E, Heijligenberg R, de Groot LC. Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 Oct;20(8):591-8.

Bozkurt L, Göbl CS, Tura A, Chmelik M, Prikoszovich T, Kosi L, Wagner O, Roden M, Pacini G, Gastaldelli A, Kautzky-Willer A. Fatty liver index predicts further metabolic deteriorations in women with previous gestational diabetes. *PLoS One.* 2012; 7(2):e32710

Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(5):1045-50.

Brown L, Rosner B, Willett WC, Sacks FM. Nut consumption and risk of recurrent coronary heart disease *FASEB J* 1999;13:A538

Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J. Clin. Invest.* 2004; 114:147-152.

Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004; 40(6):1387-95.

Bruce KD, Cagampang FR, Argenton M et al. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology* 2009; 50, 1796–1808.

Brun P, Castagliuolo I, Di Leo V et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292, G518–G525.

Buckland G, Agudo A, Travier N, Huerta JM, Cirera L, Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Moreno-Iribas C, Ardanaz E, Barricarte A, Etxeberria J, Marin P, Quirós JR, Redondo ML, Larrañaga N, Amiano P, Dorronsoro M, Arriola L, Basterretxea M, Sanchez MJ, Molina E, González CA. Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Br J Nutr.* 2011; 106(10):1581-91.

Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2002; 123(1):134-40

Burlingame B, Dernini S. Sustainable diets: the Mediterranean diet as an example. *Public Health Nutr.* 2011; 14(12A):2285-7

C

Caballería J, Rodés J. Esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)* 2003;120:670-5.

Cales P, Laine F, Boursier J. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009; 50: 165–73.

Cales P, Oberti F, Michalak S. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42: 1373–81.

Cales P, Laine F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol.* 2009; 50:165-173.

Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, Bosi E, Ruotolo G, Piemonti L, Perseghin G. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology.* 2011; 54(1):145-52

Casas-Agustench P, Salas-Huetos A, Salas-Salvadó J. Mediterranean nuts: origins, ancient medicinal benefits and symbolism. *Public Health Nutr.* 2011; 14(12A):2296-301.

Chalasani N, Gorski J, Asghar M, Asghar A, Foresman B, Hall SD, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 544-50.

Chalasani N. It remains unclear whether simple steatosis is truly benign. *AGA Perspectives* 2008; February/march 2008.

Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Mair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 898-904.

Charlton M. Noninvasive indices of fibrosis in NAFLD: starting to think about a three-hit (at least) phenomenon. *Am J Gastroenterol* 2007; 102, 409–411.

Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, Saibara T, Lau GK, Sollano JD; Asia-Pacific Working Party on NAFLD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific

region: definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(6):778-87.

Cho LW. Metabolic syndrome. *Singapore Med J.* 2011; 52(11):779-85

Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122:1649-57.

Comar KM, Sterling RK. Review article: Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23(2): 207-15

Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Mills AS, Fisher RA, Ham J, Sanyal AJ. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2001; 7:363-373.

Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen N, Dietz W. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:821-827

Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R, Hogelin G, Marler J, McGovern P, Morosco G, Mosca L, Pearson T, Stamler J, Stryer D, Thom T. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation.* 2000; 102(25):3137-47

Core R TeamR: A Language and Environment for Statistical Computing. Viena: 2013. <http://www.R-project.org/>

Crowther MA & Cook DJ. Trials and tribulations of systematic reviews and meta-analyses. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007, 493–497.

D

D'Souza-Gburek SM, Batts K, Nikias G, Wiesner R, Krom R. Liver transplantation for jejunoileal bypass-associated cirrhosis: allograft histology in the setting of an intact bypassed limb. *Liver Transpl Surg* 1997; 3:23-7.

Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2009;5:1061-1067.

Day C.P. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006b; 130:207-210

Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies. *Clin Med*. 2006a; 6:19-25.

Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? (editorial). *Gastroenterology* 1998; 114:842-5.

Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006; 130: 207–10.

Day CP. Natural history of NAFDL: Remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 129:375-8.

Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Where are we now and where are we going? *Gut* 2002; 50: 585-8.

de Andrade AR, Cotrim HP, Alves E. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese individuals: the influence of bariatric surgery. *Ann Hepatol* 2008; 7: 364–8.

de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int* 2010; 30: 1043–8.

de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *GastroenterolClin Biol* 2008; 32: 58–67.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999; 99(6):779-85.

de Lorgeril M, Salen P. The Mediterranean diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Clin Invest Med*. 2006; 29(3):154-8

Del Gobbo LC, Falk MC, Feldman R, Lewis K, Mozaffarian D. Effects of tree nuts on blood lipids, apolipoproteins, and blood pressure: systematic review, meta-analysis, and dose-response of 61 controlled intervention trials. *Am J Clin Nutr*, 2015;102(6):1347-56.

Desai TK. Phlebotomy reduces transaminase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000; 118:1071.

Diplock AT. Vitamin E. Fat soluble vitamins. Pennsylvania 1985; 154-224

Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.

Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.

Domínguez LJ, Bes-Rastrollo M, de la Fuente-Arrillaga C, Toledo E, Beunza JJ, Barbagallo M, Martínez-González MA. Similar prediction of decreased total

mortality, diabetes incidence or cardiovascular events using relative- and absolute-component Mediterranean diet score: The SUN cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012

E

Ehnholm C, Huttunen JK, Pietinen P, Leino U, Mutanen M, Kostiaainen E, Pikkarainen J, Dougherty R, Iacono J, Puska P. Effect of diet on serum lipoproteins in a population with a high risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1982; 307(14):850-5.

Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL et al. Longterm follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*, 2006; 44, 865–873.

Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. The MARATHOM Investigators. *Am J Epidemiol.* 1994; 139(12):1197-209

Erkkilä AT, Matthan NR, Herrington DM, Lichtenstein AH. Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD. *J Lipid Res.* 2006; 47(12):2814-9.

Escolar Castellón JL, Pérez Romero de la Cruz C, Corrales Márquez R. Actividad física y enfermedad. *Anales de Medicina Interna.* 2003;20:43-9.

Eslamparast T, Eghtesad S, Poustchi H, Hekmatdoost A. Recent advances in dietary supplementation, in treating non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2015;7:204-212

Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51(10):1268-74.

Esterbauer H, Jurgens G, Quehenberger O, Keller E. Autooxidation of human LDL loss of PUFA and vitamin E and generation of aldehydes. *J Lipid Res* 1987; 28:495-508.

Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 145(1):1-11

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285, 2486– 2497.

F

Fachini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of non-alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122:931-9.

Fan JG, Peng YD. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007; 6(6):572-8.

Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, Li F, Chen SY. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol*. 2005; 43(3):508-14.

Fernandez-Vergel R, Penarrubia-Maria MT, Rispau-Falgas A, Espin-Martinez A, Gonzalo-Miguel L & Pavon-Rodriguez F. Do we really follow the Mediterranean diet? *Aten Primaria* 2006; 37: 148-153.

Fitó M, Cladellas M, de la Torre R, Martí J, Alcántara M, Pujadas-Bastardes M, Marrugat J, Bruguera J, López-Sabater MC, Vila J, Covas MI; members of the SOLOS Investigators. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis*. 2005; 181(1):149-58

Fitó M, Cladellas M, de la Torre R, Martí J, Muñoz D, Schröder H, Alcántara M, Pujadas-Bastardes M, Marrugat J, López-Sabater MC, Bruguera J, Covas MI; SOLOS Investigators. Anti-inflammatory effect of virgin olive oil in stable coronary disease patients: a randomized, crossover, controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62(4):570-4.

Fox J. Effect displays in R for Generalised Linear Models. *Journal of Statistical Software*, 8(15):1-27. URL: <https://www.jstatsoft.org/v08/i15/>

Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 48: 792–8

Franz MJ. 2002 diabetes nutrition recommendations: grading the evidence. *Diabetes Educ*. 2002; 28(5):756-9, 762-4, 766.

Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease: the Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992; 152:1416-1424.

Fujii H, Enomoto M, Fukushima W. Noninvasive laboratory tests proposed for predicting cirrhosis in patients with chronic hepatitis C are also useful in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 608–14.

Fung, T. T., McCullough, M. L., Newby, P. K., Manson, J. E., Meigs, J. B., Rifai, N., Willett, W. C. & Hu, F. B. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 163-173.

Furuta K, Sato S, Ishine J, Okamoto E, Tobita H, Miyake T, et al. Predictive factors for severity of liver histology in patients with non alcoholic steatohepatitis: usefulness os measurement of arteriosclerosis indicators. *Digestive Disease Week* 2008. San Diego, CA, 2008.

G

Garcia-Closas R, Berenguer A, González CA. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. *Public Health Nutr.* 2006; 9(1):53-60

Gardener H, Wright CB, Gu Y, Demmer RT, Boden-Albala B, Elkind MS, Sacco RL, Scarmeas N. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(6):1458-64.

Gardner CD, Kraemer HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1917-27.

Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, Balkau B; RISC Investigators. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology.* 2009; 49(5):1537-44

Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010; 52: 1156–61.

Gimeno E, Fito M, Lamuela-Raventos RM, Castellote AI, Covas M, Farre M et al. Effect of ingestion of virgin olive oil on human low-density lipoprotein composition. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:114-20.

González F, Robertson G. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000; 105: 1067-75.

Gouveri ET, Tzavara C, Drakopanagiotakis F, Tsaoussoglou M, Marakomichelakis GE, Tountas Y, Diamantopoulos EJ. Mediterranean diet and metabolic syndrome in an urban population: the Athens Study. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26(5):598-606.

Grundey SM, Cleeman JL, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation* 2005; 112:e285-e290

Guha IN, Parkes J, Roderick P. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; 47: 455–60.

H

Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dorr M, Baumeister SE, Volzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology* 2009; 50: 1403–11.

Harlander JC, Kwo PY, Cummings OW. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001; 120: 544-2767.

Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2003; 63:2379-94.

Harrison SA, Dile AM. Fat and the liver: a molecular overview. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13:3-16.

Harrison SA, Hayashi P. Clinical factors associated with fibrosis in 102 patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 36:412.

Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98, 2485– 2490.

Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57:1441-1447.

Hegsted DM. Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation. *Am J Clin Nutr*. 1986; 44(2):299-305

Hothorn T, Bretz F, Westfall P. Simultaneous inference in general parametric models. *Biom.J.* 2008;50:346-63.

Hu FB, Bronner L, Willet WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, Hunter D, Manson JE. Fish and omega-3 PUFA intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*, 2002; 287: 1815-1821.

Hu FB, Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13(1):3-9.

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1997 Nov 20;337(21):1491-9

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998; 317:1341-1345.

Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006; 49: 450–65.

J

Janiec DJ, Jacobson ER, Freeth A, Spaulding L, Blaszyk H. Histologic variation of grade and stage of non-alcoholic fatty liver disease in liver biopsies. *Obes Surg* 2005; 15:497-501.

Jamshed H, Sultan FA, Iqbal R, Gilani AH. Dietary Almonds Increase Serum HDL Cholesterol in Coronary Artery Disease Patients in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.*2015;145(10):2287-92.

Jeffrey D, Browning MD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 99:292-8

Jiang R, Jacobs DR, Mayer-Davis E, Szklo M, Herrington D, Jenny NS, et al. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*, 2006; 163, 222-231.

Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 539–43.

K

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2289-2304

Kang H, Greenson JK, Omo JT et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101, 2247–2253

Kant, AK. Dietary patterns and health outcomes. *Journal of the American Dietetic Association*, 2004; 104: 615-635.

Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998; 115:997-1001

Kastorini CM, Milionis HJ, Ioannidi A, Kalantzi K, Nikolaou V, Vemmos KN, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. Adherence to the Mediterranean diet in relation to acute coronary syndrome or stroke nonfatal events: a comparative analysis of a case/case-control study. *Am Heart J*. 2011; 162(4):717-24.

Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(11):1299-313.

Kastorini CM, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Georgousopoulou E, Pitaraki E, Puddu PE, Tousoulis D, Stefanadis C, Pitsavos C; ATTICA Study Group. Metabolic syndrome, adherence to the Mediterranean diet and 10-year

cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Atherosclerosis* 2015 Dec 18;246:87-93. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.025. [Epub ahead of print]

Kelly CM, Smith RD, Williams CM. Dietary monounsaturated fatty acids and haemostasis. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:161-70.

Kesse-Guyot E, Ahluwalia N, Lassale C, Hercberg S, Fezeu L, Lairon D. Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: A 6-year prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 May 25.

Keys A, Menotti A, Karvonen M et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*, 1986; 124:903-15.

Keys A. Seven Countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1980.

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–21.

Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA*. 2004;292:1433-9.

Koch M, Nöthlings U, Lieb W. *Curr Opin Lipidol*. Dietary patterns and fatty liver disease. 2015 Feb;26(1):35-41.

Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN, Charnsangavej C. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:1307-1312.

Kok F, Kromhout D. *Atherosclerosis. Epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet*. *Eur J Nutr* 2004; (Supl.1)43:1/2-1/5.

Kozakova M, Palombo C, Paterni Eng M, Dekker J, Flyvbjerg A, Mitrakou A, Gastaldelli A, Ferrannini E; ; and the RISC Investigators. Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatology*. 2012; 55(5):1406-15.

Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000; 102(18):2284-99

Kris-Etherton PM, Eckel R, Howard B et al. Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step 1 Dietary pattern on CVD. *Circulation* 2001; 103:1823-5.

Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski A, Hilpert, KF, Griel A, Etherton, TD. Bioactive Compounds in Foods: Their Role in the Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *Am J Med* 2002; 113:71S-88S.

Kris-Etherton PM, Hu FB, Ros E, Sabaté J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *J Nutr*. 2008; 138(9):1746S-1751S.

Kris-Etherton PM. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 100:1253-58.

Kris-Etherton PM, Zhao G, Biskoski AE, Stacie M, Coval BS, Etherton TD. Effects of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev* 2001; 59:103-111.

Kugelmas M, Hill DB, Vivian B et al. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38, 413–419.

Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996;334:1156-1162.

L

Larsen LF, Jespersen J, Marckmann P. Are olive oil diets antithrombotic? Diets enriched with olive, rapeseed, or sunflower oil affect postprandial factor VII differently. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:976-82.

Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136, 734–738.

Lee JY, **Kim KM**, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol.* 2007; 47(2):239-44

Lerchbaum E, Gruber HJ, Schwetz V, Giuliani A, Möller R, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Fatty liver index in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165(6): 935-43.

Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci.* 2010; 55(3):560-78.

Lichtenstein, A. H., Appel, L. J., Brands, M., Carnethon, M., Daniels, S., Franch, H. A., Franklin, B., Kris-Etherton, P., Harris, W. S. et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006: A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.

Lin PH, Aickin M, Champagne C, Craddick S, Sacks FM, McCarron P, Most-Windhauser MM, Rukenbrod F, Haworth L, Dash-Sodium Collaborative Research

Group. Food group sources of nutrients in the dietary patterns of the DASH-Sodium Trial. *J Am Diet Assoc* 2003; 103:488-496.

Lipworth L, Martinez ME, Angell J, Hsieh CC, Trichopoulos D. Olive oil and human cancer: an assessment of the evidence. *Prev Med* 1997;26:181-90.

Lirussi F, Azzalini L, Orando S et al. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, issue 1, CD004996. Chichester, West Sussex: John Wiley and Sons, Ltd.

Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cardenas E, Sanchez-Avila F, Vargas-Vorackova F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol* 2008; 7: 350–7.

Ludwig J, Mc Gill D, Lindor K. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:398-403.

Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(7):434-8.

Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22: 222-6

M

Ma X, Holalkere NS, Kambadakone RA, Mino-Kenudson M, Hahn PF, Sahani DV. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *Radiographics* 2009; 29:1253-1277.

Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasselli S, Zolol M, Melchlonda N. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-4.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37, 917–923.

Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:suppl 1: S74-80. 51.

Martínez-Domínguez E, de la Puerta R, Ruiz-Gutiérrez V. Protective effects upon experimental inflammation models of a polyphenol-supplemented virgin olive oil diet. *Inflamm Res.* 2001 Feb;50(2):102-6.

Martinez-Gonzalez MA & Sanchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 9-13.

Martinez-Gonzalez MA, Estruch R. Mediterranean diet, antioxidants and cancer: the need for randomized trials. *Eur J Cancer Prev.* 2004; 13(4):327-35.

Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Marti, A., Martinez, J. A. & Martin-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *European Journal of Nutrition* 2002; 41: 153-160.

Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gómez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58(11):1550-2.

Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros

E; PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015; 58(1):50-60.

Martin-Moreno J, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez J, Salvini S, et al. Development and Validation of a Food Frequency Questionnaire in Spain. *International Journal of Epidemiology*. 1993; 22(3):512-9.

Mataix J. Nutrición y alimentación humana. *Ergon* 2002; 15:363-364.842.

Matteoni CA, Younissi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-9.

McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM et al. Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Invest* 2009; 119, 323–335.

McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 1265–9.

Menotti A, Kromhout D, Nissinen A, Giampaoli S, Seccareccia F, Feskens E, Pekkanen J, Tervahauta M. Short-term all-cause mortality and its determinants in elderly male populations in Finland, The Netherlands, and Italy: the FINE Study. Finland, Italy, Netherlands Elderly Study. *Prev Med*. 1996; 25(3):319-26.

Mensenkamp AR, van Luyn MJA, van Goor H, Bloks V, Apostel F, Greeve J, et al. Hepatic lipid accumulation altered very low density lipoprotein formation and apolipoprotein E deposition in apolipoprotein E3-Leiden transgenic mice. *J Hepatol* 2000; 33: 189-98.

Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:911-19.

Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Sotoudeh M, Rakhshani N, Sohrabpour AA, et al. ProbucoI in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003; 38:414-8.

Mitchell DG. Focal manifestations of diffuse liver disease at MR imaging. *Radiology* 1992; 185:1-11.

Mofrad P, Contos MJ, Haque M. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286–92

Montedoro GF, Servili M, Baldioli M, Miniati E. Simple and hydrolyzable phenolic compounds in virgin olive oil. Their extraccion, separation and quantitative and semiquantitative evaluation by HPLC. *J Agric Food Chem* 1992; 40:1571-76.

Moore JB. Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69(2):211-20.

Moreno LA., Sarria A & Popkin BM. The nutrition transition in Spain: a European Mediterranean country. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 992-1003.

Mottin CC, Moretto M, Padoin AV. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14: 635–7.

Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1601-13

Munteanu M, Ratziu V, Morra R, Messous D, Imbert-Bismut F, Poynard T. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis

in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 187–91.

Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2010; 34:2001-15

N

Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(4):1200-4

Nakahara T, Hyogo H, Kimura Y, Ishitobi T, Arihiro K, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Efficacy of rosuvastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study. *Hepatology Res.* 2012 Apr 27

Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with PPAR gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 37: 1008-17.

Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003, 37:1202-1219.

Ni H, Coady S, Rosamond W, Folsom AR, Chambless L, Russell SD, Sorlie PD. Trends from 1987 to 2004 in sudden death due to coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (**ARIC**) study. *Am Heart J.* 2009; 157(1):46-52

Ñ

Núñez-Córdoba JM, Martínez-González MA. Antioxidant vitamins and cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem*. 2011; 11(14):1861-9

O

Oliva MR, Mortelet KJ, Segatto E, Glickman JN, Erturk SM, Ros PR, Silverman SG. Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlations. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30:37-43.

Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Wurtele G, Spiegelhalter B *et al*. Oliveoil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol* 2000; 1:107- 12.

P

Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35:367-72.

Paletas K, Athanasiadou E, Sarigianni M, Paschos P, Kalogirou A, Hassapidou M, Tsapas A. The protective role of the Mediterranean diet on the prevalence of metabolic syndrome in a population of Greek obese subjects. *J Am Coll Nutr*. 2010; 29(1):41-5

Palmentieri B, de Sio I, La Mura V. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *DigLiver Dis* 2006; 38(7):485-9

Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition* 2006; 22(5):449-56.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C, Toutouzas P. Primary prevention of acute coronary events through the adoption of a Mediterranean-style diet. *East Mediterr Health J.* 2002; 8(4-5):593-602

Paniagua JA, Pérez-Martínez P, Gjelstad IM, Tierney AC, Delgado-Lista J, Defoort C, Blaak EE, Risérus U, Drevon CA, Kiec-Wilk B, Lovegrove JA, Roche HM, López-Miranda J; LIPGENE Study Investigators. A low-fat high-carbohydrate diet supplemented with long-chain n-3 PUFA reduces the risk of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2011; 218(2):443-50

Parkes J, Roderick P, Harris S. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010; 59: 1245–51.

Perez-Carreras M, Del Hoyo P, Martín MA, Rubio JC, Martín A, Castellano G, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;39:999-1007

Pérez-Guisado J, Muñoz-Serrano A. The effect of the Spanish Ketogenic Mediterranean Diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *J Med Food.* 2011 Jul-Aug;14(7-8):677-80

Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, Bonanome A, Colomer R, Corella-Piquer D, Covas I, Chamorro-Quiros J, ESCRICH E, Gaforio JJ, Garcia Luna PP, Hidalgo L, Kafatos A, Kris-Etherton PM, Lairon D, Lamuela-Raventos R, Lopez-Miranda J, Lopez-Segura F, Martinez-Gonzalez MA, Mata P, Mataix J, Ordovas J, Osada J, Pacheco-Reyes R, Perucho M, Pineda-Priego M, Quiles JL, Ramirez-Tortosa MC, Ruiz-Gutierrez V, Sanchez-Rovira P, Solfrizzi V, Soriguer-Escofet F, de la Torre-Fornell R, Trichopoulos A, Villalba-Montoro JM, Villar-Ortiz JR, Visioli F. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35(7):421-4.

Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21:57-69.

Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatol* 2005; 42:928-40.

Pinheiro J, Bates D, Debroy S et al. *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*.

2014. <http://CRAN.R-project.org/package=nlme>

Pocobelli G, Peters U, Kristal AR, White E. Use of supplements of multivitamins, vitamin C, and vitamin E in relation to mortality. *Am J Epidemiol*. 2009; 170(4):472-83

Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med*. 2009; 9(3):299-314.

Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80.

Poynard T, Morra R, Halfon P. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMCGastroenterol* 2007; 7: 40

Q

Quirós-Tejeira RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI > or =95th percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44(2):228-36

Qureshi K., Abrams G.A. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13:3540-3553.

R

Rafehi H, Ververis K, Karagiannis TC. Mechanisms of action of phenolic compounds in olive. *J Diet Suppl.* 2012;9(2):96-109

Ramirez-Tortosa MC, Grandaos S, Quiles JL. Olive Oil and Health. In Quiles JL, Ramirez-Tortosa C, Yaqoob P, eds. Wallingford: CABI International; 2006: 45-62

Reaven G (1988) Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37:1595-1607

Reaven G. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51:931-938

Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ybdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. *World J Gastroenterol.* 2008;14:185-192.

Redón J, Coca A. Guidelines for the diagnosis, evaluation and treatment of hypertension: the point of view of the Spanish Society of Hypertension. *Med Clin (Barc).* 2003; 121(19):739-40.

Renaud S, de Lorgeril M, Delaye J, Guidollet J, Jacquard F, Mamelle N, Martin JL, Monjaud I, Salen P, Toubol P. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61(6 Suppl):1360S-1367S.

Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? *J Hepatol.* 2007; 46(6):1133-42

Rogulj D, Konjevoda P, Milić M, Mladinić M, Domijan AM. Fatty liver index as an indicator of metabolic syndrome. *Clin Biochem.* 2012; 45(1-2):68-71

Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, Deulofeu R. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation.* 2004; 109(13):1609-14.

Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704–13.

Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 54: 160–3.

S

Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745–50.

Sabaté J. Nut consumption and body weight. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78(3 Suppl):647S-650S

Sabate JM, Jouet P, Harnois F et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg* 2008; 18, 371–377.

Sacks FM, Campos H. Polyunsaturated Fatty Acids, Inflammation, and Cardiovascular Disease: Time to Widen Our View of the Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 398-400.

Sajjad A, Mottershead M, Syn WK et al. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin

concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22, 291–299.

Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 255–9.

Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011; 34(1):14-9

Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Arós F, Flores G, Lapetra J, Lamuela-Raventós R, Ruiz-Gutiérrez V, Bulló M, Basora J, Covas MI; PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*, 2008;168(22):2449-58.

Sanchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez MA. & Serra-Majem L Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes* 2006; 30: 350-358.

Sanchez-Villegas A, Martinez JA, Prattala R, Toledo E, Roos G, Martinez-Gonzalez MA & FAIR-97-3096 Group. A systematic review of socioeconomic differences in food habits in Europe: consumption of cheese and milk. *Eur J Clin Nutr* 2003. 57: 917.

Sanders T. PUFA in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):176s-8s.

Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-92.

Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.

Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108:2957-2963

Scholl J. Traditional dietary recommendations for the prevention of cardiovascular disease: do they meet the needs of our patients? *Cholesterol*. 2012; 2012:367898.

Schröder H, Fito M, Covas MI; REGICOR investigators. Association of fast food consumption with energy intake, diet quality, body mass index and the risk of obesity in a representative Mediterranean population. *Br J Nutr*. 2007; 98(6):1274-8

Schroder H, Fito M, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *The Journal of nutrition*. 2011; 141(6):1140-5.

Schroder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI & Elosua R. Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr*, 2006; 134: 3355-3361.

Schröder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr*. 2004;134(12):3355-61.

Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*, 2006; 118, 1388–1393.

Serra-Majem L, Ribas L, Tresserras R, Ngo J, Salleras L. How could changes in diet explain changes in coronary heart disease mortality in Spain? The Spanish paradox. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:1351S-9S

Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64:27-47. 26.

Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1104–12.

Simopoulos, AP. The Mediterranean Diets: What Is So Special about the Diet of Greece? The Scientific Evidence. *J. Nutr* 2001; 131: 3065S-33073.

Simopoulos AP¹, Pavlou KN eds (2001) Nutrition and fitness. Diet, genes, physical activity and health. *World Rev Nutr Diet* 2001; 89:1-192.

Simopoulos AP², Pavlou KN eds (2001) Nutrition and fitness. Metabolic studies in health and disease. *World Rev Nutr Diet* 2001; 90:1-198.

Singh B, Mallika V, Goswami B. Metabolic syndrome: Diagnosis, potential markers and management-an update. *Clin Chim Acta* 2006.

Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, Manor O, Pella D, Berry EM. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2002; 360(9344):1455-61

Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(5):1189-96.

Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008; 11; 337-344

Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49, 1578–1583.

Song Y, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M, Manson JE. Effects of vitamins C and E and beta-carotene on the risk of type 2 diabetes in women at high risk of cardiovascular disease: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90(2):429-37

Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40, 194–199.

Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS et al. Modification of LDL by endothelial cells involved lipid peroxidation and degradation of LDL phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 38:3883-3887.

Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: W320–3.

Struben VM, Hespeneide EE & Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000; 108, 9–13.

Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K,

Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12:2

Sumida Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepato Res* 2009; 39: 213–22.

Szezepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, Burns DK, et al. Measurement of intracellular triglyceride stores by ¹H spectroscopy: Validation in vivo. *Am J Physiol* 1999; 276:E977-89.

T

Tahan V, Canbakan B, Balci H. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1433–8.

Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease: casual effect or epiphenomenon? *Diabetologia.* 2008;51:1947-1953.

Teri MR, James OF, Burt AD, Bennet MK, Day CP. The natural history of non-alcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22:1714-9.

Thambyrajah J, Townend JN. Homocysteine and atherothrombosis-mechanisms for injury. *Eur Heart J* 2000; 21:967-974.

Tilg H, Diehl A. Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343:1467-76.

Trevisan M, Krogh V, Freudenheim J, Blake A, Muti P, Panico S *et al.* Consumption of olive oil, butter, and vegetable oils and coronary heart disease risk

factors. The Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. JAMA 1990; 263:688-92.

Trichopoulou A. Olive oil and breast cancer. Cancer Causes Control 1995;6:475-76.

Trichopoulou A. Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review. Public Health Nutr 2004; 7:943-947

Trichopoulou T, Costacou T, Bamia C & Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. New England Journal of Medicine 2003; 348: 2599-2608.

Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet. 1999; 353(9164):1547-57

U

Unesco 2010. Lista del Patrimonio Cultural Inmaterial, consultado en la página web: <http://www.unesco.org/culture/ich/index.php?lg=es&pg=00011&RL=00394> (Acceso en Mayo 2015).

Unwin N. The metabolic syndrome. J R Soc Med, 2006; 99:457-462

Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Arranz S, Andres-Lacueva C, Llorach R, Medina-Remón A, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. Pharmacol Res. 2012; 65(6):577-83.

V

Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007; 46: 32–6.

Vincent-Baudry S., Defoort C, Gerber M, Bernard MC, Verger P, Helal O, Portugal H, Planells R, Grolier P et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 964-971.

Visioli F, Galli C. The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: new findings. *Nutr Rev* 1998; 56:142-47.

Voss R, Cullen P, Schulte H, Assmann G. Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) using neural networks. *Int J Epidemiol.* 2002; 31(6):1253-62;

W

Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518–26.

Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.

Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass NM, Bell BP, Manos MM, Terrault NA. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology.* 2005; 41(2):372-9.

WHO Regional Office for Europe. Food based dietary guidelines in the WHO European Region. World Health Organization. EUR/03/5045414, 1-38. 2003

Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 386–95

Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48, 206–211.

Willet WC. Nutritional Epidemiology. New York: 1998.

Willett WC, Hu FB. Not the time to abandon the food frequency questionnaire: point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(10):1757-8.

Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95: 734–9.

Willner IR, Waters B, Patil SR et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 2957–2961.

Wong VW, Vergniol J, Wong GL. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 454–62.

Wong VW, Wong GL, Chim AM. Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1682–8.

Y

Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35:746-752.

Z

Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Estruch R, Lamuela-Raventos RM, Schröder H, Salas-Salvado J, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Aros F, Ros E, Ruíz-Gutierrez V, Iglesias P, Conde-Herrera M, Martínez-Gonzalez MA. A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: the PREDIMED study. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108(7):1134-44

Zhu FS, Liu S, Chen XM et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on non-alcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2008; 14, 6395–6400.

Zulet MA, Bondia-Pons I, Abete I, de la Iglesia R, López-Legarrea P, Forga L, Navas-Carretero S, Martínez JA. The reduction of the metabolic syndrome in Navarra-Spain (RESMENA-S) study: a multidisciplinary strategy based on chrononutrition and nutritional education, together with dietetic and psychological control. *Nutr Hosp.* 2011; 26(1):16-26

ANEXOS

ANEXO 1: Cuestionario General PREDIMED

ANEXO 2: Inclusión/Exclusión PREDIMED

ANEXO 3: Cuestionario Actividad física PREDIMED

ANEXO 4: Cumplimiento de la dieta (14 puntos) PREDIMED

ANEXO 5: Frecuencia consumo de alimentos PREDIMED

Durante el último mes, ¿Ha tomado algún medicamento de los siguientes?

- | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|---|
| Aspirina, Adiro o similar | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Otras medicinas para aliviar el dolor o la fiebre | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Tranquilizantes, sedantes, pastillas para la ansiedad, pastillas para dormir. | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Vitaminas o minerales | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Medicamentos para el corazón | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Medicamentos para la presión arterial | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Medicamentos para el colesterol | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Insulina | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Medicamentos para la diabetes (diferentes de la insulina) | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Solo mujeres: Tratamiento hormonal | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Otros | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |

En caso afirmativo, nombre del medicamento/s

indicar el nombre del fármaco, la dosis y el tiempo del tratamiento en años

LOS TRATAMIENTOS ANOTADOS POR EL PACIENTE DEBEN SER CONFIRMADOS POR LA ENFERMERA A PARTIR DE LA HISTORIA CLÍNICA DEL CENTRO DE SALUD

Identificador del participante:

<input type="text"/>				
Nodo	C.Salud	Médico	Paciente	Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

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

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

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

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

Información de contacto (Pariente o amigo):

Primer apellido	Segundo apellido	Nombre
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Teléfono	Teléfono	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	

GRUPO asignado:

- Aceite de oliva virgen
 Frutos secos
 Control

VARIABLES SOCIO DEMOGRÁFICAS

Lugar de nacimiento:

- | | | | |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| <input type="radio"/> Galicia | <input type="radio"/> La Rioja | <input type="radio"/> Murcia | <input type="radio"/> Castilla la Mancha |
| <input type="radio"/> Asturias | <input type="radio"/> Aragón | <input type="radio"/> Madrid | <input type="radio"/> Andalucía |
| <input type="radio"/> Cantabria | <input type="radio"/> Cataluña | <input type="radio"/> Castilla-León | <input type="radio"/> Canarias |
| <input type="radio"/> País Vasco | <input type="radio"/> Comunidad Valenciana | <input type="radio"/> Extremadura | <input type="radio"/> Baleares |
| <input type="radio"/> Navarra | | | |

País (solo rellenar en caso de extranjeros):

Estado Civil: Soltero/a Casado/a Viudo/a Divorciado/a Separado/a Religioso

¿Cuál es el nivel más alto de escolarización que ha completado?

- Titulado Superior o similares Técnico Escuela Uiversitaria Escuela secundaria o Bachiller Escuela primaria
 No sabe leer ni escribir Datos insuficientes

Número de personas con las que comparte el hogar:

¿Cuál es su situación laboral actual?

- Está trabajando Incapacidad permanente Ama de casa Estudiante Jubilado
 Trabaja pero tiene una baja laboral de más de tres meses Paro con subsidio Paro sin subsidio Datos insuficientes

¿Se considera una persona tensa y/o agresiva? Puntase de 0 (más relajado) a 10 (más competitivo)

Qué trabajo concreto hace o hacía

Qué trabajo concreto hace o hacía el/la cabeza de familia



EXPLORACIÓN FÍSICA

Altura cm

Cintura cm

Cadera cm

Peso kg

Índice tobillo-brazo cm

		PAS	PAD	FC
Brazo no dominante (paciente sentado)	1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	2	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Brazo izquierdo (paciente decubito supino)	1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	2	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Brazo derecho (paciente decubito supino)	1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	2	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Tobillo izquierdo (paciente decubito supino)	1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	2	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Tobillo derecho (paciente decubito supino)	1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	2	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

ITB Izquierdo (PAS mayor del tobillo izquierdo / PAS mayor de los brazos) ,

ITB Derecho (PAS mayor del tobillo derecho / PAS mayor de los brazos) ,

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos, etc...) ha fallecido por causas cardíacas, o ha tenido algún problema cardíaco?

sí, antes de los 55 años (varones) / 65 años (mujeres)

sí, después de los 55 años (varones) / 65 años (mujeres)

no

Datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez arritmias o alguna enfermedad cardíaca?

sí

no

datos insuficientes

Diagnóstico

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) ha tenido algún accidente vascular cerebral?

sí, antes de los 55 años

no

sí, después de los 55 años

datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) tiene el colesterol elevado?

sí, antes de los 55 años

sí, después de los 55 años

no

datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) tiene la tensión arterial alta?

sí, antes de los 55 años

sí, después de los 55 años

no

datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) tiene o ha tenido cáncer?

sí, antes de los 55 años

sí, después de los 55 años

no

datos insuficientes

¿Se cansa excesivamente o le falta el aire al realizar algún ejercicio (subir escaleras, caminar, etc.)?

No disnea

Disnea a grandes esfuerzos (bailar, caminar durante media hora, trabajos de jardinería, etc.)

Disnea a moderados esfuerzos (ducharse, vestirse, etc.)

Disnea a mínimos esfuerzos (cualquier actividad, levantarse de la cama)

Disnea sin especificar grado

Datos insuficientes

¿Algún médico le ha diagnosticado de alguna de estas enfermedades? Puede haber más de una respuesta.

Embolia pulmonar

Trombosis venosa profunda

Cataratas

Aneurisma de aorta

Bronquitis crónica - Enfisema

Apneas del sueño

Insuficiencia cardíaca izquierda

Depresión

Cáncer o Tumores

Edad del diagnóstico: años

Solo mujeres: ¿Que edad tenía cuando inició la menopausia? años

¿Le ha molestado a ud. alguna vez la gente criticándole su forma de beber?

sí no datos insuficientes

¿Ha tenido ud. la impresión de que debería beber menos?

sí no datos insuficientes

¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su costumbre de beber?

sí no datos insuficientes

¿Alguna vez lo primero que ha hecho por la mañana ha sido beber para calmar los nervios o para librarse de una resaca?

sí no datos insuficientes



Identificador del participante:

Nodo

C.Salud

Médico

Paciente

Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

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

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

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

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

Fecha del examen

 / /

Día

Mes

Año

Primer apellido

Segundo apellido

Nombre

Dirección

Calle, Plaza, Paseo, Avenida

Número

Piso

Puerta

Población

Código postal

Teléfono

Teléfono

Fecha de nacimiento

 / /

Día

Mes

Año

Sexo: Hombre Mujer

¿Evita usted habitualmente comer con mucha grasa de origen animal (mantequilla, manteca, bollería industrial...)? En caso de no ser así, ¿estaría usted dispuesto a intentarlo?

- Sí, lo hago desde hace MÁS de 6 meses
 Sí, lo hago desde hace MENOS de 6 meses
 No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 30 días
 No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 6 meses
 No lo hago, y no lo intentaré en los próximos 6 meses
 datos insuficientes

¿Sigue usted una alimentación rica en fibra, es decir con abundante fruta, verdura y legumbres? En caso de no ser así, ¿estaría usted dispuesto a intentarlo?

- Sí, lo hago desde hace MÁS de 6 meses
 Sí, lo hago desde hace MENOS de 6 meses
 No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 30 días
 No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 6 meses
 No lo hago, y no lo intentaré en los próximos 6 meses
 datos insuficientes

Procedencia: Europea Latinoamericana Norteafricana Subsahariana Asiática Otras

¿Piensa mudarse a otro municipio en los próximos años o tiene alguna limitación que le impida o dificulte poder acudir a los controles y reuniones programados?

- sí no datos insuficientes



¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que padezca una enfermedad que le impida seguir alguna dieta determinada que incluya aceite de oliva y/o frutos secos ?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez un infarto de miocardio?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez una angina de pecho?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez una embolia o un accidente vascular cerebral?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez una claudicación intermitente?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido una diabetes?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga el colesterol alto?

sí no datos insuficientes

¿Sigue usted algún tratamiento hipolipemiente?

sí no

En caso afirmativo, anotar:

Col. total Col. HDL Col. LDL Triglicéridos

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga la presión alta?

sí no datos insuficientes

¿Sigue usted algún tratamiento antihipertensivo?

sí no

En caso afirmativo, anotar:

Presión arterial sistólica: Presión arterial diastólica:

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos, tíos) ha sufrido o fallecido un infarto de miocardio o angina a una edad inferior a 55 años (varones)/65 años (mujeres) ?

sí no datos insuficientes

¿Fuma usted cigarrillos actualmente?

sí, regularmente ex-fumador de 0 a 1 año ex-fumador de 1 a 5 años ex-fumador > de 5 años
 nunca fumador datos insuficientes

En caso afirmativo, ¿cuantos años hace que fuma?

88 = no procede 99 = datos insuficientes

¿Aproximadamente, ¿cuántos cigarrillos, puros o pipas fuma al día?

cigarrillos/día puros/día pipas/día 88 = no procede 99 = datos insuficientes

¿Es usted capaz de cambiar/seguir la dieta que le aconsejen los médicos del estudio?

sí no datos insuficientes

INCLUSIÓN

sí no

MOTIVO de exclusión:

- No cumplir criterios de inclusión Enfermedad Cardiovascular previa
 Dificultad de seguimiento del estudio o cambio de hábitos alimenticios Enfermedad médica grave
 Falta de interés de participación en el estudio Imposibilidad para cambiar de hábitos
 Datos insuficientes
 Otros



Identificador del participante:

<input type="text"/>				
Nodo	C.Salud	Médico	Paciente	Visita

Fecha del examen

<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Día		Mes		Año			

DNI

<input type="text"/>									
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

CIP

<input type="text"/>																			
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA EN EL TIEMPO LIBRE DE MINNESOTA

A continuación encontrará un cuadro con un listado de actividades físicas y unas columnas con periodos de tiempo de realización de las mismas (semana, mes, trimestre y año). Cada columna está dividida en días y minutos.

La forma de rellenar el cuestionario es la siguiente:

- Se lee atentamente cada actividad una a una y cuando se encuentre una que se haya realizado durante la última semana, con números claros y sin salirse del recuadro se rellenan las casillas correspondientes a los días y minutos.
- Seguidamente se repite la misma acción para el último mes, el último trimestre y el último año.

Ha de tener en cuenta que si ha realizado alguna actividad la última semana supone también que la ha realizado el último mes, trimestre y año.

Para asegurar la uniformidad de la información recogida consideramos que:

- cada piso de escaleras = 1/2 min.
- una vuelta en esquí acuático = 5 mn.
- un set de tenis individual = 20 min.
- un set de tenis dobles = 15 min.
- golf 9 hoyos = 90 min.

Ejemplo:

Una persona que:

- durante la última semana ha ido a caminar media hora cada día menos el fin de semana, ha de anotar un 5 en la columna de días de práctica a la semana y 30 en minutos/día de práctica. Si durante el último año también ha ido a caminar pero durante 2 meses en el verano no ha hecho esta actividad, tendrá que anotar 200 en la columna de días de práctica al año y 30 en minutos / día de práctica.
- durante la última semana ha subido 2 veces al día 2 pisos por la escalera a de anotar un 7 en la columna de días de práctica a la semana y 2 a minutos/ día de práctica. Si esta actividad la repite todo el año, tendrá que anotar 365 en la columna días de práctica al año y 2 en minutos / día de práctica.

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ANDAR/BAILAR/SUBIR ESCALERAS				
1.Pasear	5	30	200	30
5.Subir escaleras	7	2	365	2

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ACTIVIDADES EN EL JARDÍN				
51.Cortar el césped con máquina	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
52.Cortar el césped manualmente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
53.Limpiar y arreglar el jardín	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
54.Cavar el huerto	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
55.Quitar nieve con pala	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TRABAJOS Y ACTIVIDADES CASERAS				
56.Trabajos de carpintería dentro de casa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
57.Trabajos de carpintería (exterior)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
58.Pintar dentro de casa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
59.Pintar fuera de casa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
60.Limpiar la casa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
61.Mover muebles	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CAZA Y PESCA				
62.Tiro con pistola	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
63.Tiro con arco	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
64.Pescar en la orilla del mar	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
65.Pescar con botas altas dentro del río	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
66.Caza menor	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
67.Caza mayor (ciervos, osos...)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
OTROS (ESPECIFICAR)				
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ANDAR/BAILAR/SUBIR ESCALERAS				
1.Pasear	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.Andar de casa al trabajo y del trabajo a casa o en periodos de descanso del mismo	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.Andar (llevando carrito de la compra)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.Andar (llevando bolsas de la compra)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.Subir escaleras	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6.Andar campo a través	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7.Excursiones con mochila	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8.Escalar montañas	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9.Ir en bicicleta al trabajo	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10.Bailar	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
11.Aeróbic o ballet	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
12.Jugar con los niños (corriendo, saltando,..)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
EJERCICIOS DE MANTENIMIENTO GENERAL				
13.Hacer ejercicio en casa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
14.Hacer ejercicio en un gimnasio	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
15.Caminar deprisa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
16.Trotar ("Jogging")	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
17.Correr 8-11 km/h	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
18.Correr 12-16 km/h	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
19.Levantar pesas	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ACTIVIDADES ACUÁTICAS				
20.Esquí acuático	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
21.Surf	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
22.Navegar a vela	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
23.Ir en canoa o remar (por distracción)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
24.Ir en canoa o remar (en competición)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
25.Hacer un viaje en canoa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
26.Nadar (más de 150 metros en piscina)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
27.Nadar en el mar	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
28.Bucear	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DEPORTES DE INVIERNO				
29.Esquiar	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
30.Esquí de fondo	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
31.Patinar (ruedas o hielo)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
OTRAS ACTIVIDADES				
32.Montar a caballo	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
33.Jugar a los bolos	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
34.Balonvolea	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
35.Tenis de mesa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
36.Tenis individual	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
37.Tenis dobles	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
38.Badminton	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
39.Baloncesto (sin jugar partido)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
40.Baloncesto (jugando un partido)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
41.Baloncesto (actuando de árbitro)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
42.Squash	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
43.Fútbol	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
44.Golf (llevando el carrito)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
45.Golf (andando y llevando los palos)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
46.Balonmano	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
47.Petanca	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
48.Artes marciales	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
49.Motociclismo	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
50.Ciclismo de carretera o montaña	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



Identificador del participante:

Nodo

C.Salud

Médico

Paciente

Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

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

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

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

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

Fecha del examen

____ / ____ / 200____
Día Mes Año

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



Identificador del participante:

<input type="text"/>				
Nodo	C.Salud	Médico	Paciente	Visita

Fecha del examen

<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Día		Mes		Año			

DNI

<input type="text"/>									
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

CIP

<input type="text"/>																			
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA EN EL TIEMPO LIBRE DE MINNESOTA

A continuación encontrará un cuadro con un listado de actividades físicas y unas columnas con periodos de tiempo de realización de las mismas (semana, mes, trimestre y año). Cada columna está dividida en días y minutos.

La forma de rellenar el cuestionario es la siguiente:

- Se lee atentamente cada actividad una a una y cuando se encuentre una que se haya realizado durante la última semana, con números claros y sin salirse del recuadro se rellenan las casillas correspondientes a los días y minutos.
- Seguidamente se repite la misma acción para el último mes, el último trimestre y el último año.

Ha de tener en cuenta que si ha realizado alguna actividad la última semana supone también que la ha realizado el último mes, trimestre y año.

Para asegurar la uniformidad de la información recogida consideramos que:

- cada piso de escaleras = 1/2 min.
- una vuelta en esquí acuático = 5 mn.
- un set de tenis individual = 20 min.
- un set de tenis dobles = 15 min.
- golf 9 hoyos = 90 min.

Ejemplo:

Una persona que:

- durante la última semana ha ido a caminar media hora cada día menos el fin de semana, ha de anotar un 5 en la columna de días de práctica a la semana y 30 en minutos/día de práctica. Si durante el último año también ha ido a caminar pero durante 2 meses en el verano no ha hecho esta actividad, tendrá que anotar 200 en la columna de días de práctica al año y 30 en minutos / día de práctica.
- durante la última semana ha subido 2 veces al día 2 pisos por la escalera a de anotar un 7 en la columna de días de práctica a la semana y 2 a minutos/ día de práctica. Si esta actividad la repite todo el año, tendrá que anotar 365 en la columna días de práctica al año y 2 en minutos / día de práctica.

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ANDAR/BAILAR/SUBIR ESCALERAS				
1.Pasear	5	30	200	30
5.Subir escaleras	7	2	365	2

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ACTIVIDADES EN EL JARDÍN				
51.Cortar el césped con máquina	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
52.Cortar el césped manualmente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
53.Limpiar y arreglar el jardín	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
54.Cavar el huerto	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
55.Quitar nieve con pala	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TRABAJOS Y ACTIVIDADES CASERAS				
56.Trabajos de carpintería dentro de casa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
57.Trabajos de carpintería (exterior)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
58.Pintar dentro de casa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
59.Pintar fuera de casa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
60.Limpiar la casa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
61.Mover muebles	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CAZA Y PESCA				
62.Tiro con pistola	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
63.Tiro con arco	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
64.Pescar en la orilla del mar	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
65.Pescar con botas altas dentro del río	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
66.Caza menor	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
67.Caza mayor (ciervos, osos...)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
OTROS (ESPECIFICAR)				
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ANDAR/BAILAR/SUBIR ESCALERAS				
1.Pasear	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.Andar de casa al trabajo y del trabajo a casa o en periodos de descanso del mismo	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.Andar (llevando carrito de la compra)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.Andar (llevando bolsas de la compra)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.Subir escaleras	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6.Andar campo a través	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7.Excursiones con mochila	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8.Escalar montañas	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9.Ir en bicicleta al trabajo	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10.Bailar	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
11.Aeróbic o ballet	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
12.Jugar con los niños (corriendo, saltando,..)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
EJERCICIOS DE MANTENIMIENTO GENERAL				
13.Hacer ejercicio en casa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
14.Hacer ejercicio en un gimnasio	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
15.Caminar deprisa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
16.Trotar ("Jogging")	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
17.Correr 8-11 km/h	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
18.Correr 12-16 km/h	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
19.Levantar pesas	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ACTIVIDADES ACUÁTICAS				
20.Esquí acuático	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
21.Surf	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
22.Navegar a vela	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
23.Ir en canoa o remar (por distracción)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
24.Ir en canoa o remar (en competición)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
25.Hacer un viaje en canoa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
26.Nadar (más de 150 metros en piscina)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
27.Nadar en el mar	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
28.Bucear	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DEPORTES DE INVIERNO				
29.Esquiar	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
30.Esquí de fondo	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
31.Patinar (ruedas o hielo)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
OTRAS ACTIVIDADES				
32.Montar a caballo	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
33.Jugar a los bolos	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
34.Balonvolea	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
35.Tenis de mesa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
36.Tenis individual	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
37.Tenis dobles	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
38.Badminton	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
39.Baloncesto (sin jugar partido)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
40.Baloncesto (jugando un partido)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
41.Baloncesto (actuando de árbitro)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
42.Squash	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
43.Fútbol	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
44.Golf (llevando el carrito)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
45.Golf (andando y llevando los palos)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
46.Balonmano	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
47.Petanca	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
48.Artes marciales	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
49.Motociclismo	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
50.Ciclismo de carretera o montaña	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

