

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA**

**CARRERA DE NUTRICIÓN**

*Tesis para optar por el grado académico de  
Licenciatura en Nutrición*

**EFFECTIVIDAD DE LA DIETA  
MEDITERRÁNEA SOBRE LA  
ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO  
ALCOHÓLICO EN PERSONAS ADULTAS:  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL AÑO  
2021**

**REBECA CASTRO HERNÁNDEZ**

**Julio, 2021**

## **TABLA DE CONTENIDOS**

## ÍNDICE DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDOS .....	1
ÍNDICE DE CONTENIDO .....	2
ÍNDICE DE TABLAS .....	5
ÍNDICE DE FIGURAS .....	6
DEDICATORIA .....	7
AGRADECIMIENTO .....	8
RESUMEN .....	9
ABSTRACT.....	10
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	12
1.1    PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	13
1.1.1    Antecedentes del problema.....	13
1.1.2    Delimitación del problema .....	19
1.1.3    Justificación .....	19
1.2    REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN ..	21
1.3    OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	22
1.3.1    Objetivo general .....	22
1.3.2    Objetivos específicos.....	22
1.4    ALCANCES Y LIMITACIONES .....	23
1.4.1    Alcances de la investigación.....	23
1.4.2    Limitaciones de la investigación .....	23
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	25

2.1	CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL.....	26
2.1.1	Enfermedad del hígado graso no alcohólico.....	26
2.1.2	Dieta mediterránea.....	34
2.1.3	Beneficios de la dieta mediterránea en el manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas .....	43
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO .....		46
3.1	ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN .....	47
3.2	TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	47
3.3	UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO.....	47
3.3.1	Área de Estudio .....	48
3.3.2	Fuentes de información primaria y secundaria.....	48
3.3.3	Población .....	49
3.3.4	Muestra.....	49
1.1.1	Criterios de inclusión y exclusión .....	51
3.4	INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	53
3.4.1	Validez del instrumento de recolección de datos .....	53
3.4.2	Confiabilidad del instrumento de recolección de datos.....	53
3.5	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	54
3.6	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	55
3.7	PLAN PILOTO (VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS).....	58
3.8	PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	58
3.9	ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS.....	61
3.10	ANÁLISIS DE DATOS.....	63

CAPÍTULO IV. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS .....	65
4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....	66
4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA .....	67
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS .....	96
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS .....	97
5.1.1 Enfermedad del hígado graso no alcohólico.....	97
5.1.2 Dieta mediterránea.....	101
5.1.3 Beneficios de la dieta mediterránea en el manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico .....	104
5.1.4 Efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico .....	111
5.1.5 Consecuencias y posibles aplicaciones prácticas de la investigación .....	113
5.1.6 Limitaciones de los resultados.....	114
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	117
6.1 CONCLUSIONES .....	118
6.2 RECOMENDACIONES.....	120
BIBLIOGRAFÍA .....	122
GLOSARIO Y ABREVIATURAS .....	141
ANEXOS .....	144

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1. Subcategorías de la EHGNA.....	27
Tabla N° 2. Criterios de inclusión y exclusión .....	51
Tabla N° 3. Operacionalización de las variables .....	55
Tabla N° 4. Palabras clave en inglés utilizadas en la búsqueda bibliográfica .....	59
Tabla N° 5. Palabras clave en español utilizadas en la búsqueda bibliográfica .....	60
Tabla N° 6. Resultados de búsqueda bibliográfica por base de datos, idioma de búsqueda y duplicados.....	61
Tabla N° 7. Cantidad de estudios incluidos en la revisión sistemática por base de datos y tipo de estudio.....	63
Tabla N° 8. Principales características de los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática .....	68
Tabla N° 9. Principales características de los estudios observacionales incluidos en la revisión sistemática .....	84

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pirámide de la dieta mediterránea.....	40
Figura 2. Flujo de información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática.. ....	50

## **DEDICATORIA**

A las personas que he conocido que tienen hígado graso no alcohólico, quienes me hicieron preguntarme por una alternativa de tratamiento nutricional para ellas, y a las que no he conocido aún; con la esperanza de que esta investigación aporte un poco a la solución.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi familia y amigos cercanos, por todas las palabras de ánimo, por ayudarme a confiar cuando me era difícil y por apoyarme en tantos pequeños y grandes aspectos.

A mis más que compañeras, ya amigas, por su acompañamiento en muchos pasos importantes y más que todo porque se convirtieron para mí en inspiración para continuar.

A los profesionales docentes por su guía.

## RESUMEN

**Antecedentes:** la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la patología hepática más frecuente. La dieta mediterránea (DMe) es un estilo de alimentación saludable que se ha estudiado por sus beneficios sobre diversas enfermedades, entre ellas la EHGNA. **Objetivo general:** determinar la efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas según una revisión sistemática del año 2021. **Metodología:** investigación no experimental, transversal, con enfoque cualitativo de tipo revisión sistemática siguiendo pautas de la declaración PRISMA, para evidenciar la efectividad de la DMe sobre la EHGNA. Se analizan 16 estudios, las búsquedas se hacen en EBSCO, PubMed, Google Académico, Springer, Scielo, Dialnet y Radalyc, hasta el 26 de febrero del 2021, sin restricción de lugar, en inglés o español, publicados desde 2011. Se utiliza Zotero como gestor de referencias bibliográficas, la información se recolecta mediante una base de datos en Excel. **Resultados:** se identificaron 262 estudios, de estos solo 16 cumplieron con los criterios de inclusión (nueve estudios clínicos y siete observacionales). Características observadas de la EHGNA son esteatosis hepática (>5% de los hepatocitos), resistencia a la insulina (índice HOMA  $\geq 3.2$ ), IMC  $>25\text{kg/m}^2$  y obesidad abdominal. La DMe fue la tradicional: 40% y 45% de carbohidratos (con fibra), 20% de proteína (principalmente vegetal) y entre 35% a 40% de grasa (principalmente aceite de oliva extra virgen). De acuerdo con la evidencia la DMe se relaciona con disminución significativa de esteatosis hepática (seis ensayos clínicos y cuatro estudios observaciones); mejoría en la sensibilidad a la insulina (10 estudios), mejoría en triglicéridos (10 estudios) y disminución significativa del IMC (11 estudios). La disminución de la fibrosis parece no significativa (en dos estudios mejoría significativa y en tres no significativa); el efecto sobre enzimas hepáticas no está claro (tres estudios sin efecto y tres

con mejoría no significativa). **Discusión:** en general los resultados coinciden con la evidencia existente en relación con la efectividad de la DMe sobre la EHGNA, si bien solamente se tuvo acceso a un metaanálisis que estudiara exactamente el mismo tema, algunas de las guías de tratamiento actuales ya recomiendan la DMe para pacientes con EHGNA, pero otras aún no lo mencionan, probablemente debido a que aún se está investigando al respecto. **Conclusiones:** la evidencia indica que la DMe es efectiva sobre la EHGNA, mejorando la esteatosis hepática, la resistencia a la insulina, los triglicéridos y el índice de masa corporal en pacientes con EHGNA, logrando así una menor gravedad de la enfermedad y menor probabilidad de llegar a esteatohepatitis no alcohólica. **Palabras clave:** dieta mediterránea, patrón dietético mediterráneo, enfermedad del hígado graso no alcohólico, EHGNA, esteatosis hepática.

## **ABSTRACT**

**Background:** nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease. The Mediterranean diet (MedDiet) is a healthy eating style that has been studied for its benefits on many diseases, including NAFLD. General objective: to determine the effectiveness of the Mediterranean diet on nonalcoholic fatty liver disease in adults according to a systematic review from 2021. **Methodology:** non-experimental, cross-sectional research, with a qualitative approach, systematic review following the guidelines of the PRISMA statement, to investigate the effectiveness of MedDiet on NAFLD. 16 studies are analyzed, searches are made in EBSCO, PubMed, Google Scholar, Springer, Scielo, Dialnet and Radalyc, until February 26, 2021, without restriction of place, in English or Spanish, published since 2011. Zotero is used as a bibliographic reference manager, the information is collected through an Excel database. **Results:** 262 studies were identified, of these only 16 met the inclusion criteria (nine clinical

and seven observational studies). Observed characteristics of NAFLD are hepatic steatosis (> 5% of hepatocytes), insulin resistance (HOMA index  $\geq 3.2$ ), BMI > 25kg / m<sup>2</sup>, and abdominal obesity. The MedDiet was the traditional one: 40% and 45% carbohydrates (with fiber), 20% protein (mainly vegetable) and between 35% to 40% fat (mainly extra virgin olive oil). According to the evidence, MedDiet is related to a significant decrease in hepatic steatosis (six clinical trials and four observational studies); improvement in insulin sensitivity (10 studies), improvement in triglycerides (10 studies) and significant decrease in BMI (11 studies). The decrease in fibrosis seems non-significant (in two studies significant improvement and non-significant in three); the effect on liver enzymes is unclear (three studies with no effect and three with non-significant improvement). **Discussion:** in general, the results coincide with the existing evidence in relation to the effectiveness of MedDiet on NAFLD, although it was only possible to have access to a meta-analysis that studied the same topic, some of the current treatment guidelines already recommend the MedDiet for patients with NAFLD, but others have yet to mention it, probably because research is still ongoing. **Conclusions:** the evidence indicates that MedDiet is effective on NAFLD, since it improves hepatic steatosis, insulin resistance, triglycerides, and body mass index in patients with NAFLD; allowing less severity of the disease and less probability of reaching non-alcoholic steatohepatitis. **Key words:** mediterranean diet, mediterranean dietary pattern, nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD, hepatic steatosis, fatty liver.

## **CAPÍTULO I**

### **EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

## **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

En esta sección se plantean los antecedentes de lo investigado en relación con la efectividad de la dieta mediterránea (DMe) sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas, tanto a nivel internacional como en Costa Rica, posteriormente se incluye la delimitación del problema y la justificación de la investigación.

### **1.1.1 Antecedentes del problema**

Siendo la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) un problema que parece estar en aumento a nivel mundial, para el cual no existe actualmente una terapia farmacológica eficaz (Anania et al., 2018; Montes Teves, 2016), un en los últimos años un número creciente de estudios se han centrado en investigar sobre alternativas de tratamiento relacionadas a la alimentación, encontrando, entre otras evidencia, que la dieta mediterránea mejora la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática) y la sensibilidad a la insulina (Anania et al., 2018; Katsagoni et al., 2018; Khalatbari-Soltani et al., 2019; Jiantao Ma et al., 2018; Papamiliadous et al., 2016; Plauth et al., 2019).

Una revisión sistemática del 2019 titulada *“Evaluación de enfoques dietéticos para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico”*, revisó en detalle 26 estudios, de los cuales seis cumplieron con todos los criterios de inclusión, entre estos cinco evaluaron los efectos de la dieta mediterránea sobre la enfermedad en cuestión. La revisión sistemática concluye que las intervenciones basadas en la dieta mediterránea parecen ser muy efectivas para reducir la esteatosis hepática; pero que es necesario realizar más investigación sobre los efectos de diversos tipos de programas de alimentación en este tipo de pacientes (Saeed et al., 2019).

Otra revisión sistemática y también metaanálisis publicada el 17 de febrero del 2020, evalúa la asociación entre la dieta mediterránea, la esteatosis hepática y los factores de riesgo cardiometabólico en pacientes con HGNA; basándose en el análisis de siete estudios observacionales y seis ensayos clínicos concluye que hay una asociación inversa entre dieta mediterránea y la enfermedad del HGNA, mejorando los factores de riesgo más importantes de la enfermedad en cuestión, es decir IMC, triglicéridos séricos y la resistencia a la insulina; sin embargo, no encontró un efecto significativo en la circunferencia de cintura, fracciones de colesterol, glucosa e insulina y las transferasas hepáticas (Akhlaghi et al., 2020).

Recientemente se publicó una revisión sistemática y metaanálisis en el *British Journal of Nutrition*, cuyo objetivo fue evaluar la asociación entre los grupos de alimentos y la probabilidad de EHGNA, analizó 24 estudios observacionales, seleccionados de entre 7892 artículos. Dicho estudio encontró que a los pacientes con EHGNA se les debe recomendar un consumo alto a moderado de nueces, leguminosas, pescado, huevos, cereales integrales y verduras, junto con un bajo consumo de carnes rojas y refrescos comerciales, lo cual indica el estudio, es aproximadamente similar a la composición de la dieta. de la dieta mediterránea (He et al., 2020).

Las recomendaciones actuales en cuanto al tratamiento del HGNA coinciden en que es necesario lograr una pérdida de peso para mejorar la condición de acumulación de grasa en el hígado; sin embargo, las investigaciones continúan sobre estrategias nutricionales para ayudar en el proceso.

Así las cosas, se publica en España en el 2018 la investigación “Aceite de oliva y peso corporal. Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados”; el cual parte de que el aceite de oliva es fundamental en la dieta mediterránea, y esta se ha vinculado al descenso de

la obesidad en diversos estudios. El estudio concluye que una dieta enriquecida con aceite de oliva, independientemente de la dieta utilizada, seguida durante al menos tres meses puede disminuir el peso, el perímetro de la cintura y el IMC, en individuos sin eventos cardiovasculares previos; sin embargo, aclara que los resultados deben interpretarse con cautela por a las restricciones metodológicas de los estudios incluidos (Zamora Zamora et al., 2018).

De acuerdo con una revisión bibliográfica titulada *“Dieta mediterránea y EHGNA: lo que sabemos y preguntas que aún deben responderse”*, debe realizarse aún mucho más investigación para poder tener regímenes aprobados para el tratamiento de la EHGNA utilizando la dieta mediterránea, esto ya que, si bien los estudios analizados por los autores encontraron que la dieta mediterránea puede ser una opción de abordaje nutricional, la evidencia aún es baja; fuera porque la mayoría de estudios incluyeron pocos pacientes, tuvieron diferencias en los criterios de inclusión o exclusión, o en los métodos usados para medir la esteatosis o los resultados (Plaz-Torres et al., 2019).

Resulta importante destacar que así como se encontraron revisiones sistemáticas y metaanálisis que indagan puntualmente sobre la efectividad de la dieta mediterránea sobre la EHGNA, se encuentran así mismo revisiones que no mencionan la dieta mediterránea como opción, tal es el caso de la revisión sistemática titulada *“Eficacia de la intervención dietética y de actividad física en la enfermedad del hígado graso no alcohólico”*, revisión publicada en el 2017 que incluyó el análisis de 24 estudios de los que concluyó que el enfoque más efectivo para mejorar la EHGNA es la combinación de una dieta hipocalórica y ejercicio (de 30 a 60 minutos de ejercicio, entre tres y cinco días por semana); sin embargo esta revisión no incluyó entre los estudios analizados ninguno en relación específicamente a la dieta mediterránea (Kenneally et al., 2017).

La investigación sobre la efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del HGNA no ha sido muy estudiada en Costa Rica, o al menos en la búsqueda realizada no se encuentran estudios relacionados a este tema en los últimos cinco años.

Basados en la búsqueda realizada se encuentran dos estudios relacionados específicamente la EHGNA en Costa Rica; sin embargo, estos tienen más de cinco años de antigüedad y están centrados en estudiar la prevalencia, sin abordar el tratamiento nutricional detalladamente.

Uno de esos estudios mencionados es un trabajo final de graduación para optar por el posgrado en gastroenterología titulado “Prevalencia de esteatosis hepática y frecuencia de factores de riesgo en pacientes diagnosticados por medio de ultrasonido de abdomen en el Hospital San Rafael de Alajuela de enero a mayo del año 2013”; además de concluir un alta prevalencia de la enfermedad se limita a recomendar una dieta hipocalórica como abordaje nutricional (Sánchez-Castillo, 2015).

El otro estudio se titula “Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2”, y es realizado entre pacientes diabéticos tipo 2, en el área de atención primaria de Desamparados; este estudio fue publicado en el 2014 y lanza un llamado de alerta sobre una alta prevalencia de la EHGNA y sobre la importancia de considerar la intervención para prevenir la obesidad, como un primer paso para el abordaje de la EHGNA, sin sugerir ningún abordaje nutricional específico (Lacé-Murray et al., 2014).

Debido a que no se encuentran estudios más recientes en Costa Rica, se menciona el publicado en el 2014 en la Revista Costarricense de Salud Pública, artículo titulado “Enfermedad del hígado graso no alcohólico: un problema silente en la salud costarricense”; el cual consiste en una revisión bibliográfica utilizando la base de datos Pubmed; en este artículo no se menciona la dieta mediterránea como opción de tratamiento para el hígado graso, centra la recomendación

en una pérdida de peso mediante una dieta hipocalórica y menciona evidencia sobre el uso de antioxidantes, principalmente la vitamina E, pero sin mencionar directamente la dieta mediterránea (Garzona Navas & Esquivel Zúñiga, 2014).

Se encuentra que en relación a la dieta mediterránea uno de los enfoques que se ha estudiado en Costa Rica es el nivel de adherencia de la población, por ejemplo en el estudio titulado “Valoración nutricional y exposición a fitoestrógenos en la dieta de estudiantes de la Universidad de Costa Rica” se concluye que si bien el consumo de vegetales, cereales, granos enteros y frutas tiende un poco a la dieta mediterránea, su patrón alimentario se acerca mucho más a la dieta occidental (Hernández-Elizondo et al., 2019).

Como se mencionó antes la investigación en Costa Rica sobre el consumo de una dieta mediterránea es escasa; sin embargo algunos estudios han indagado sobre nutrientes encontrados de forma abundante en la dieta mediterránea, y que han sido vinculados con algún beneficio en el tratamiento del HGNA, tal es el caso de la vitamina E, cuyo consumo se ha relacionado con la mejora de la esteatosis hepática (Salem & Santos, 2016). Por ejemplo el Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud (ELANS) reportó que, para Costa Rica, se encontraron ingestas inadecuadas de vitamina E en más del 85% de la población estudiada, indicando que esto podría limitar la protección antioxidante, antiinflamatoria e inmunomoduladora en la población costarricense (Salas et al., 2019).

En años recientes se han publicado en diferentes países o por organizaciones internacionales consensos y guías para el tratamiento de la EHGNA, en algunas de estas publicaciones se establece una relación clara de beneficio entre la dieta mediterránea y la EHGNA, mientras que en otros casos la dieta mediterránea ni siquiera se menciona. A continuación, presentamos algunos ejemplos.

México publicó en el 2018 el consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico, para tal fin la Asociación Mexicana de Gastroenterología y la Asociación Mexicana de Hepatología se llevó a cabo una revisión actualizada del tema y se evaluó la evidencia científica disponible; sin embargo en cuanto al abordaje nutricional este consenso no menciona directamente la dieta mediterránea, recomienda una dieta personalizada implementada por un profesional de la nutrición para contribuir a la pérdida de peso, siguiendo ciertos parámetros de macro y micronutrientes (Bernal-Reyes et al., 2019).

España creó también un documento de consenso sobre el manejo de la EHGNA, la cual fue publicada en 2018. Este consenso recomienda una dieta mediterránea hipocalórica y 200 minutos por semana de ejercicio aeróbico; sin embargo, menciona que aún falta esclarecer si la composición de la dieta puede influir en la mejora de la enfermedad o es exclusivamente debido a la pérdida de peso (Rocío Aller et al., 2018).

La *“Guía ESPEN sobre nutrición clínica en enfermedades hepáticas”*, de la *Asociación Europea de Nutrición Enteral y Parenteral*, publicada en el 2019, recomienda una dieta mediterránea para mejorar la esteatosis y sensibilidad a la insulina; mencionando que estos progresos se logran aún si no se logra pérdida de peso y que los cambios son sostenidos tras 12 meses. Expone que la dieta mediterránea tiene beneficios sobre el peso corporal, la sensibilidad a la insulina, la esteatosis y la fibrosis hepáticas; sin embargo expresa que no hay evidencia clara en relación con que la dieta mediterránea prevenga la aparición de la EHGNA (Plauth et al., 2019).

### **1.1.2 Delimitación del problema**

Para la realización de la revisión sistemática se siguen las recomendaciones establecidas por la declaración PRISMA, desarrollando el protocolo indicado para una revisión sistemática. El número de estudios que cumplen con los criterios de inclusión y resultan elegibles para esta revisión sistemática son 16. Se realiza una búsqueda exhaustiva en bases de datos EBSCO, PubMed, Google Académico, Springer, Scielo, Dialnet y Radalyc, para llevar a cabo la búsqueda sistemática de todos los artículos que exploren el tema de la efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Se incluye en la revisión sistemática todos los estudios que se determinen elegibles mediante el diagrama de flujo de información recomendado por la declaración PRISMA (ver Figura 2), excluyendo los que sean revisiones bibliográficas, casos de estudio, otras revisiones sistemáticas y metaanálisis, e incluyendo los estudios ya sean en hombres o en mujeres, en mayores de 18 años, de cualquier etnia o localización geográfica, publicados en idioma inglés o español. La investigación se lleva a cabo durante el tercer cuatrimestre del 2020 y el primer cuatrimestre del 2021.

### **1.1.3 Justificación**

Es importante estudiar este tema debido a que actualmente la EHGNA está catalogada como una epidemia en ascenso; en Latinoamérica se desconoce el comportamiento epidemiológico por falta de investigación, la investigación sobre este tema permitirá estar mejor preparados para afrontar el problema grave de salud pública que supone el incremento rápido de casos a nivel global (Plaz-Torres et al., 2019; Sarmiento-Quintero et al., 2016)

La EHGNA es considerada como la manifestación hepática del síndrome metabólico y se clasifica en hígado graso no alcohólico simple y en esteatohepatitis no alcohólica, que puede progresar a fibrosis, cirrosis y cáncer. El aumento en los casos de EHGNA tiene relación con el incremento en la incidencia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico; por lo que, en los países con mayor prevalencia de estas patologías, la EHGNA también la tiene; por ejemplo, en Costa Rica se calcula que 72 de cada 100 personas diabéticas tienen EHGNA. Por otra parte, esta patología está asociada con una mayor tasa de mortalidad (Garzona Navas & Esquivel Zúñiga, 2014; Montes Teves, 2016; Plauth et al., 2019).

A nivel científico esta revisión sistemática permitirá a los profesionales en nutrición acceder a una revisión actualizada con la última información disponible sobre la efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico, para tomar decisiones dietoterapéuticas basadas en evidencia científica.

En los últimos años un número creciente de estudios se han centrado en los efectos de la dieta mediterránea en personas con EHGNA, encontrando que mejora la esteatosis y la sensibilidad a la insulina (Anania et al., 2018; Katsagoni et al., 2018; Khalatbari-Soltani et al., 2019; Jiantao Ma et al., 2018; Papamiltiadous et al., 2016; Plauth et al., 2019), esta revisión sistemática pretende analizar la evidencia más actualizada sobre el tema y resumir los principales hallazgos sobre su efectividad en el tratamiento nutricional de esta patología.

En el ámbito social se beneficiaría directamente a los pacientes con EHGNA, brindando guía para que puedan tomar decisiones informadas sobre su alimentación, que les permita evitar complicaciones asociadas y mejorar su calidad de vida. Ya que en la actualidad no se dispone de una terapia farmacológica eficaz para manejar esta patología (Anania et al., 2018; Montes Teves, 2016), los aportes que la evidencia científica sólida brinde sobre la efectividad de un

tratamiento nutricional como la dieta mediterránea serían de mucha utilidad para ofrecer opciones concretas a los pacientes.

## **1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

A continuación, se plantea la pregunta formulada para la investigación:

¿Cuál es la efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas?

## **1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar la efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas según una revisión sistemática del año 2021.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

1. Caracterizar la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas, mediante una revisión sistemática.
2. Conocer las características de la dieta mediterránea, a través de una revisión sistemática.
3. Describir los beneficios de la dieta mediterránea en el manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas, de acuerdo con una revisión sistemática de la información disponible.
4. Determinar la efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico, sintetizando las evidencias científicas obtenidas en la revisión sistemática.

## **1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES**

### **1.4.1 Alcances de la investigación**

En cuanto a hallazgos que surgieron de forma inesperada y que sorprendieron, sin estar relacionados con los objetivos específicos de esta investigación, se encontró que la dieta mediterránea (DMe) también podría ser efectiva si existe un componente genético para la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).

La literatura describe que la EHGNA parece tener un componente genético, además del metabólico, lo que hace que algunas poblaciones tengan más predisposición (Bernal-Reyes et al., 2019; Kitade et al., 2017); se encuentra con esta investigación de forma imprevista que una alta adherencia a la DMe parece ser efectiva como tratamiento de la EHGNA aún en personas con alto riesgo genético.

Lo anterior ya que uno de los estudios incluidos investigó este tema y encontró que las puntuaciones de riesgo genético más altas se asociaron con una mayor acumulación de grasa hepática en los participantes con puntuaciones de dieta mediterránea (DMe) disminuidas ( $p < 0.001$ ), pero no en aquellos con puntuaciones de DMe estable o mejoradas ( $p$  para la interacción gen-dieta  $< 0.001$ ) (Jiantao Ma et al., 2018).

### **1.4.2 Limitaciones de la investigación**

En general la búsqueda de estudios en la fase de revisión bibliográfica se dificultó debido a la falta de coincidencia entre los términos utilizados entre autores para referirse a la enfermedad del hígado graso no alcohólico, lo que obligó a utilizar una amplia cantidad de palabras clave y combinaciones.

Por otra parte, si bien la dieta mediterránea existe desde hace mucho tiempo la investigación en relación con como beneficia en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es relativamente reciente y aún hay escasez de investigación en muchos de sus aspectos relacionados, esto se debe a que la EHGNA es una epidemia en ascenso que aún está siendo estudiada y en muchos casos, al parecer, su prevalencia es subestimada.

En relación con poder comparar los resultados encontrados en esta revisión sistemática con otras investigaciones similares se encontró la limitación de que solamente se tuvo acceso a un metaanálisis que investigó justo el mismo tema, debido a que efectivamente se trata de un tema que está empezando a ser más investigado.

Otras limitaciones propiamente de los resultados de la investigación se describen en la parte final de la discusión.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

## **2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL**

### **2.1.1 Enfermedad del hígado graso no alcohólico**

Seguidamente se detallan los aspectos más relevantes de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).

#### **2.1.1.1 Descripción y clasificación**

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es conocida por sus siglas en español como EHGNA y por sus siglas en inglés como NAFLD; en este trabajo se hace referencia a la enfermedad por su nombre y siglas en español. Es un padecimiento que se caracteriza por una acumulación de grasa hepática mayor al 5% de los hepatocitos, o por una fracción de grasa de densidad de protones mayor al 5.6%. Presente en personas con un consumo bajo de alcohol, es decir menor o igual a 30 gramos diarios para hombres o 20 gramos diarios para mujeres (Bernal-Reyes et al., 2019; EASL et al., 2016).

La EHGNA incluye una forma simple caracterizada por acumulación de grasa hepática o hígado graso no alcohólico (HGNA) y una forma más agresiva de la enfermedad conocida como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que involucra, además de la acumulación de grasa hepática, inflamación y degeneración balonoide de los hepatocitos y puede llegar a fibrosis (Bernal-Reyes et al., 2019; EASL et al., 2016), en la Tabla N° 1 se detallan las subclasificación de la HGNA.

*Tabla N° 1*  
*Subcategorías de la EHGNA*

<b>Subclasificación</b>	<b>Característica principal</b>
Hígado graso no alcohólico simple (HGNA)	Acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática) sin inflamación o con inflamación mínima y sin fibrosis.
Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) temprana	Esteatosis hepática con inflamación, sin fibrosis o con mínima fibrosis.
Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) fibrótica	Esteatosis hepática con inflamación, con fibrosis significativa o avanzada (puede avanzar a cirrosis).

Fuente: EASL et al., 2016.

El HGNA tiene un pronóstico más favorable que la EHNA, ya que esta última conlleva un alto riesgo de desarrollar cirrosis y otras complicaciones hepáticas, incluyendo carcinoma hepatocelular (EASL et al., 2016; Rodrigo-Salinas, 2016).

La extensión de la esteatosis puede describirse por el porcentaje de hepatocitos con esteatosis de la siguiente manera: del 5% al 33% de los hepatocitos con esteatosis es leve, del 34% al 66% de los hepatocitos con esteatosis es moderada, y finalmente es considerada esteatosis grave la presencia de más del 66% de los hepatocitos esteatóticos (Rodrigo-Salinas, 2016).

### **2.1.1.2 Prevalencia**

Se sabe que la EHGNA es la patología hepática más frecuente (EASL et al., 2016); afectando hasta incluso un tercio de la población mundial; sin embargo, el dato varía de acuerdo con la etnia y métodos diagnósticos (Bernal-Reyes et al., 2019; Rodrigo-Salinas, 2016; Zou et al., 2020). En Estados Unidos la prevalencia de hígado graso no alcohólico es más alta en la población de origen hispano (45%) y es más baja entre los afroamericanos (24%), mientras que los caucásicos muestran una prevalencia intermedia (33%) (Sarmiento-Quintero et al., 2016). En Latinoamérica la prevalencia no se conoce (Sarmiento-Quintero et al., 2016), si bien algunos estudios dan una idea de las cifras. Un estudio realizado en Cuba encontró una prevalencia de 32.8%, entre personas adultas con hipertensión arterial (del Busto et al., 2017), mientras que

otro estudio, igualmente en Cuba, reporta una prevalencia de 45.46% en personas adultas, con una mayoría masculina (Ramírez et al., 2019); así mismo otro estudio en Ecuador reporta una prevalencia de 37% (Changoluisa, 2018).

En Costa Rica existe muy poca información disponible sobre la prevalencia de la EHGNA y la que hay no es tan reciente, por ejemplo un estudio realizado para una tesis de posgrado en gastroenterología evaluó la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del Hospital San Rafael de Alajuela, diagnosticados mediante ultrasonido abdominal; encontrando una prevalencia en la población estudiada de 30.3% para HGNA y de 20.2% para EHNA, por otra parte la edad de mayor prevalencia fue entre 50 y 59 años (Sánchez-Castillo, 2015).

La enfermedad es claramente más prevalente en personas con sobrepeso u obesidad, los estudios demuestran que la EHGNA aumenta significativamente con el grado de obesidad (Changoluisa, 2018; Laclé-Murray et al., 2014; Sánchez-Castillo, 2015), en uno de los estudios realizado en Costa Rica se encontró una prevalencia de 38% para pacientes con sobrepeso (Sánchez-Castillo, 2015), mientras que en uno similar realizado en Ecuador se determina una prevalencia de 51.7% en pacientes con sobrepeso y obesidad (Changoluisa, 2018).

La prevalencia parece también aumentar significativamente en personas diabéticas, por ejemplo un estudio realizado en el 2014 en Costa Rica, entre pacientes diabéticos, se reporta una prevalencia de 72.3% para HGNA, y de 14.1% para EHNA (Laclé-Murray et al., 2014).

Siendo tan elevada la prevalencia de EHGNA reportada en pacientes diabéticos y/u obesos, se presume una alta prevalencia de este padecimiento en Costa Rica, ya que la DM2 y la obesidad son enfermedades que han venido en aumento entre los costarricenses en los últimos años, tomando ya dimensiones de pandemias (Cubero-Alpízar et al., 2017; Gómez et al., 2020; Santamaría-Ulloa et al., 2019).

El Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud (ELANS) reporta para la población urbana costarricense una prevalencia de exceso de peso del 68.5 % , lo que indica un aumento en la obesidad respecto a los resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición 2008-2009, que resulta ser mayor en las mujeres y aumentar conforme aumenta la edad de los participantes; otro dato alarmante es el 70.3 % que el estudio reporta con obesidad abdominal (Gómez et al., 2020).

Si bien es frecuente que las personas con EHGNA tengan sobrepeso u obesidad, esta enfermedad también se encuentra personas no obesas o de peso normal, con un índice de masa corporal (IMC) menor de 25 kg/m<sup>2</sup>, la EHGNA se encuentra en este grupo en una prevalencia de entre 3% y 30%. Si bien los pacientes no obesos con EHGNA suelen presentar perfiles metabólicos menos graves que los pacientes obesos con EHGNA, si suelen presentar dislipidemia y/o resistencia a la insulina y tienen mayor riesgo de DM2 y síndrome metabólico que las personas no obesas sin EHGNA (Bernal-Reyes et al., 2019; Zou et al., 2020).

Como se ha visto en los diversos estudios un porcentaje menor pero considerable evoluciona de EHGNA a EHNA; entre los pacientes que progresan a esteatohepatitis el avance de un estadio de fibrosis a otro puede suceder entre una y dos décadas. Algunas personas pueden avanzar a cirrosis por EHGNA (fibrosis avanzada que daña la arquitectura y funcionamiento del hígado); y algunos otros pueden evolucionar a carcinoma hepatocelular por EHGNA, precedido o no de cirrosis hepática (Bernal-Reyes et al., 2019). En vista de que la EHGNA se diagnostica mayormente de forma incidental, la prevalencia reportada podría llegar a ser mucho mayor (Rodrigo-Salinas, 2016).

### **2.1.1.3 Manifestaciones clínicas, afectación a otros órganos y complicaciones**

Los pacientes con EHGNA suelen ser asintomáticos, aunque pueden llegar a manifestar algunas molestias como dolor en el cuadrante superior derecho o también fatiga; así mismo puede llegar a encontrarse hepatomegalia en la exploración física, aunque esto sucede en muy pocos de los pacientes (Rodrigo-Salinas, 2016).

El impacto clínico de la EHGNA abarca más que la propia enfermedad hepática, ya que esta patología está ligada también a otras también graves, como pueden ser la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal crónica, la osteoporosis, la psoriasis, apnea obstructiva del sueño, sobrecarga de hierro y varias enfermedades endocrinas (Velarde-Ruiz Velasco et al., 2019).

Los pacientes con EHGNA, en particular aquellos con EHNA, tienen una mayor prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular clínicamente manifestada y de neoplasias malignas, lo que incluye el carcinoma hepatocelular; así mismo presentan un incremento en la mortalidad general, la mortalidad cardiovascular y la relacionada con enfermedades hepáticas (Bernal-Reyes et al., 2019; Rodrigo-Salinas, 2016).

La relación entre EHGNA y la enfermedad cardiovascular parece estar relacionada con un efecto aterosclerótico de la esteatosis hepática y esteatohepatitis; al parecer la EHGNA acelera la enfermedad aterosclerótica, debido al estado proinflamatorio a nivel sistémico y la alteración en el metabolismo de los lípidos (Bernal-Reyes et al., 2019). Las complicaciones cardiovasculares suelen impactar en la evolución o avance de la EHGNA, por lo que resulta muy importante que los pacientes con EHGNA se realicen chequeos y seguimiento del sistema cardiovascular (EASL et al., 2016).

Otra afectación extrahepática de la EHGNA es la enfermedad renal crónica (ERC). La evidencia clínica existente indica que la EHGNA contribuye al daño renal y que la EHGNA predice el desarrollo y la progresión de la ERC, independientemente de los factores de riesgo tradicionales (Targher et al., 2014).

El cáncer colorrectal es uno de los tipos de cáncer extrahepáticos comunes en esta población, los estudios han mostrado que la presencia de esteatosis hepática es un factor de riesgo independiente para el cáncer colorrectal, resultados muestran que la prevalencia de adenoma colorrectal es el doble en pacientes con síndrome metabólico (Fiori et al., 2015), el cual como se ha mencionado está íntimamente vinculado con la EHGNA (Bernal-Reyes et al., 2019).

#### **2.1.1.4 Tratamiento**

Diferentes estudios han demostrado que existe una relación directa entre un estilo de vida poco saludable y el desarrollo de EHGNA (He et al., 2020), las recomendaciones parecen coincidir es en que el tratamiento de primera línea de este padecimiento debe ser un cambio integral en el estilo de vida, que incluya cambios en la alimentación y ejercicio físico y lograr una baja gradual de peso, en los pacientes con sobrepeso y obesidad (Plauth et al., 2019; Rodrigo-Salinas, 2016).

La EASL, la EASD y la EASO proponen el siguiente abordaje integral: en cuanto a las recomendaciones dietéticas considerar restricción calórica de entre 500 y 1000 kcal, excluir alimentos procesados y bebidas con alto contenido de fructosa agregada, distribución de macronutrientes ajustada según la dieta mediterránea, limitar el consumo de alcohol; en relación al ejercicio físico recomienda de 150 a 200 minutos por semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada dividido en tres a cinco sesiones, si bien indica que el ejercicio de resistencia

también es efectivo. Recomienda no farmacoterapia si no hay inflamación o fibrosis (EASL et al., 2016).

Recientemente un metaanálisis evaluó la asociación entre los grupos de alimentos y la probabilidad de EHGNA, tras analizar 24 estudios observacionales concluye que la ingesta de carne roja y refrescos azucarados se asocia directamente con un aumento en la probabilidad de EHGNA, en tanto que el consumo de frutos secos se asocia inversamente con la posibilidad de EHGNA (He et al., 2020); por lo tanto deben restringirse la carne de res y los refrescos azucarados, tales como gaseosas, jugos y en general refrescos preenvasados altos en azúcar y fructosa, e incentivarse el consumo de frutos secos.

Al respecto del consumo de alcohol los criterios parecen no ponerse del todo de acuerdo sobre si los pacientes con EHGNA deben abstenerse por completo del consumo de alcohol o moderar su consumo; si bien en todos los casos se alerta sobre no tener un consumo excesivo.

La guía para el tratamiento de padecimientos del hígado de ESPEN recomienda abstenerse del todo del consumo de alcohol (Plauth et al., 2019); mientras que otras dos guías sugieren limitarlo, así las asociaciones americanas para el estudio de enfermedades hepáticas y la de gastroenterología, junto con el colegio americano de gastroenterólogos recomienda que los pacientes con EHGNA no consuman grandes cantidades de alcohol (Chalasani et al., 2012); en tanto que la guía de la EASL, la EASD y la EASO indican mantener el consumo diario de alcohol estrictamente por debajo de 30 gramos en hombres y 20 gramos en mujeres, y la abstinencia total si hay EHNA (EASL et al., 2016).

En pacientes obesos o con sobrepeso la recomendación suele ser inducir una pérdida de peso de entre 500 a 1000 gramos por semana, hasta llegar a una pérdida de peso de entre 7% y 10%, para disminuir la grasa hepática y la bioquímica; sin embargo, para mejorar la fibrosis la pérdida

de peso recomendada es mayor al 10%. En general la pérdida de peso ayudará a disminuir el riesgo de comorbilidades y mejorar los niveles de enzimas hepáticas (Chalasani et al., 2012; EASL et al., 2016; Plauth et al., 2019).

Los pacientes con EHGNA que tengan peso normal tendrán muchos beneficios si empiezan a realizar actividad física con regularidad, esto les ayudará a mejorar la resistencia a la insulina y a disminuir la grasa acumulada en el hígado (Plauth et al., 2019).

### **Manejo farmacológico**

Hasta la fecha parece no haber un tratamiento farmacológico definido y aprobado para el tratamiento de la EHGNA, las recomendaciones mencionan como opción la pioglitazona y la vitamina E; sin embargo únicamente para pacientes que ya desarrollaron el grado de EHNA y que esta ha sido comprobada por medio de biopsia hepática, que además no sean diabéticos, des recomendando tratamiento farmacológico para los pacientes con hígado graso simple; a quienes se les recomienda un abordaje de cambio de estilo de vida y alimentación (Chalasani et al., 2012; EASL et al., 2016).

Al respecto de la administración de vitamina E (a-tocoferol), que como se indicó se recomienda en pacientes no diabéticos con esteatohepatitis comprobada por biopsia, la dosis sugerida es de 800 UI por día; con lo que se podría mejorar los niveles de enzimas hepáticas y la histología (Chalasani et al., 2012; Plauth et al., 2019).

Los ácidos grasos omega-3 han sido investigados como opción de tratamiento; sin embargo, no se dispone aún de datos suficientes sobre su eficacia y por lo tanto no se puede, con la actual evidencia, recomendarlo como tratamiento efectivo contra la EHGNA, a pesar de lo cual la

evidencia si respalda su uso para tratar la hipertrigliceridemia en pacientes con EHGNA (Chalasanani et al., 2012; Plauth et al., 2019).

### **Modificación de la microbiota intestinal – Probióticos**

Debido a que se ha evidenciado en estudios recientes el desequilibrio de la microbiota intestinal como posible causante de la EHGNA (Fei et al., 2020), la restauración de la microbiota intestinal podría resultar en la normalización de la permeabilidad intestinal, aumento en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y hormonas intestinales anorexígenas (incluyendo GLP-1 y GLP-2), así como la mejoría de la sensibilidad a la insulina (Sarmiento-Quintero et al., 2016).

Producto de lo anterior la terapia dirigida a modular la microbiota intestinal, mediante el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos, es muy valorada; sin embargo, la eficacia clínica de estas terapias en la EHGNA aún debe confirmarse con ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados a gran escala (Ma et al., 2017).

#### **2.1.2 Dieta mediterránea**

La dieta mediterránea (DMe) lleva ese nombre porque se refiere al estilo de alimentación que es originaria y tradicional de los países con costas en el mar Mediterráneo, los cuales son España, sur de Francia, Italia, Malta, Croacia, Bosnia, Albania, Grecia, Chipre, Turquía, Siria, Líbano, Egipto, Libia, Malta, Túnez, Argelia y Marruecos; por la amplitud que abarca la región tiene un marco común pero se adapta en algunas particularidades y necesidades específicas de cada país (Bach-Faig et al., 2011; Noah & Truswell, 2001).

Los estudios demuestran que con el paso del tiempo la adherencia a la tradicional dieta mediterránea ha disminuido en la zona del mediterráneo; y sin embargo ha aumentado en varios países tradicionalmente no mediterráneos, como Dinamarca, Suecia, Reino Unido, Australia y Canadá. Por otra parte, el patrón dietético de países como Japón e Irán, que no se conoce como tradicionalmente mediterráneo, comparte muchas características comunes, como lo son un alto consumo de cereales (arroz en el caso de Japón), vegetales, frutas y pescado (Vilarnau et al., 2019).

En el año 2010 la UNESCO declaró la dieta mediterránea como patrimonio cultural intangible de la humanidad, debido a su contribución a la salud y al bienestar general; en este mismo año se actualizó la representación gráfica de la dieta mediterránea, que se hace mediante una pirámide (ver Figura 1) y es la versión que se utiliza hoy en día. La actualización de la pirámide mediterránea se realizó por iniciativa de la Fundación Dieta Mediterránea y con la participación de un amplio grupo de expertos. (Bach-Faig et al., 2011).

Para poder estudiar los efectos en la salud y medir la adherencia a la dieta ha sido necesario desarrollar instrumentos que midan la adherencia, conocidos como índices de adherencia; cinco de los más conocidos son: MDScale (Mediterranean Diet Scale o *Escala de dieta mediterránea*), MFP (Mediterranean Food Pattern o *Patrón de alimentación mediterránea*), MDS (Mediterranean Dietary Score o *Puntuación de la dieta mediterránea*), SMDQ (Short Mediterranean Diet Questionnaire, o *Cuestionario corto de la dieta mediterránea*) y el MedDiet score (Aoun et al., 2019).

Uno de los sistemas para medir la adherencia que más se ha utilizado es el MDS, fue desarrollado originalmente en 1995 (Willett et al., 1995) y se ha ido actualizando con el tiempo (Bach-Faig et al., 2011). El índice MFP se desarrolló en España para ser utilizado en el estudio

PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), el cual es el estudio cohorte más grande llevado a cabo en Europa sobre nutrición, en el que colaboraron más de 90 investigadores y participaron 7447 voluntarios; dicho estudio evaluó el efecto de la dieta mediterránea en muchos parámetros de salud (Aoun et al., 2019; Martínez-González et al., 2012).

La dieta mediterránea tiene beneficios para la salud ampliamente estudiados y reconocidos por los profesionales médicos; sin embargo, los índices de adherencia han ido bajando, ya que a nivel global se ha ido sustituyendo por un patrón más occidental, alto en grasas saturadas y azúcares. Los estudios coinciden en indicar que es necesario hacer esfuerzos para para mejorar la adherencia en los territorios tradicionalmente mediterráneos, e implementarlo en otras áreas geográficas y culturales, ya que esto podría contrarrestar la ola creciente de enfermedades crónicas (Aoun et al., 2019; Lăcătușu et al., 2019; Vilarnau et al., 2019).

#### **2.1.2.1 Composición de la dieta**

La dieta mediterránea es un estilo de alimentación basado en plantas, con un alto consumo de vegetales, frutas y cereales integrales; alto a moderado consumo de grasas, mayoritariamente aceite de oliva, el cual es de uso abundante; moderado consumo de pescado, huevos, productos lácteos, carne blanca, nueces, semillas y vino (con las comidas); así como un consumo de bajo a muy bajo de carne roja, carnes procesadas y productos azucarados. En la dieta mediterránea se prefieren alimentos de temporada, frescos y mínimamente procesados, lo que maximiza el contenido de nutrientes y sustancias protectoras en la alimentación (Bach-Faig et al., 2011; Lăcătușu et al., 2019; Trichopoulou et al., 2014; Urquiaga et al., 2017; Vilarnau et al., 2019).

La composición en cuanto a macronutrientes de la dieta mediterránea puede definirse con los siguientes parámetros: entre 35% y 45% de la ingesta energética proveniente de grasas; las

proteínas aportan entre 15% y 20% de la energía total; y los carbohidratos contribuyen con un 35% a 40% del requerimiento energético total. Es frecuente que la dieta mediterránea incluya alcohol (vino específicamente), por lo que opcionalmente podría incluirse cantidades moderadas de alcohol que pueden contribuir en un 5% o menos de la ingesta calórica (George et al., 2018).

Este patrón dietético contiene gran proporción de ácidos grasos monoinsaturados, presentes en gran cantidad en el aceite de oliva, en relación con los ácidos grasos saturados (Trichopoulou et al., 2014; Vilarnau et al., 2019). Esto ya que del total de energía que aportan las grasas, al menos el 50% debe provenir de ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), especialmente de aceite de oliva extra virgen, y el aporte energético restante proviene de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), especialmente de pescados, nueces y semillas que aporten ácidos grasos omega 3, y ácidos grasos saturados (AGS), siendo mayor el aporte de PUFA que se AGS (George et al., 2018).

Sabiendo que las grasas poliinsaturadas incluyen grasas omega-3 y omega-6, se destaca que un aspecto relevante de la composición de ácidos grasos de la dieta mediterránea es la proporción de omega-6 (n-6) a omega-3 (n-3), conocida como relación n-6: n-3. La dieta mediterránea tiene una relación n-6: n-3 que puede ser 2:1 o 3:1, en tanto que las dietas occidentales comunes están más cerca de una relación 20:1. Las grasas omega-3 incluyen el ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido docosahexaenoico (DHA), muy abundantes en las fuentes dietéticas marinas, y el ácido alfa linoleico (ALA), derivado de plantas y muy abundante por ejemplo en semillas como la linaza y nueces (George et al., 2018).

En cuanto a los carbohidratos se incluyen cereales integrales que se procesan lo mínimo y no son refinados; tradicionalmente pan de masa madre, pasta, papas o arroz. Al respecto de las

proteínas, se consumen cantidades no muy grandes de proteínas de origen animal, principalmente pescado, aunque también se recomienda con moderación pollo o pavo, huevos y lácteos (preferiblemente fermentados); la mayoría de la proteína es de origen vegetal proveniente de leguminosas, frutos secos y semillas. En relación con las grasas, como ya se mencionó, se consume principalmente el aceite de oliva extra virgen en abundancia, este se utiliza para cocinar y para aderezar (George et al., 2018).

Una clave muy importante en la dieta mediterránea es el alto consumo de vegetales y frutas, lo cual aporta cantidades considerables de fibra, así como vitaminas, minerales y antioxidantes a este patrón alimentario (Urquiaga et al., 2017). Adicionalmente en este estilo de alimentación se alienta al uso abundante de especias naturales, como hierbas, ajo y cebolla; lo cual también suma al aporte de micronutrientes a la vez que contribuye a la palatabilidad de los platillos y con ello a mejorar el consumo a su vez de los vegetales que incluyen (Bach-Faig et al., 2011).

La fibra se convierte en un componente destacado en la dieta mediterránea, llegando a una ingesta, siendo mayor a 25 gramos por día y en muchos casos mayor a 40 gramos por día (George et al., 2018). Esta fibra está presente como fibra soluble e insoluble y proviene de los cereales integrales, las leguminosas, frutas, vegetales, nueces y semillas (Urquiaga et al., 2017). Siendo alto el consumo de vegetales y frutas, así como de cereales integrales, frutos secos, nueces, aceite de oliva extra virgen y vino tinto, la dieta mediterránea se vuelve un patrón dietético con un alto aporte de antioxidantes (polifenoles, vitaminas antioxidantes – A, C, E - y el mineral selenio) (Billingsley & Carbone, 2018).

En el estilo de alimentación mediterráneo tradicional se comía al gusto, es decir sin una restricción específica, pero recomendando frugalidad; por lo tanto, en muchas intervenciones nutricionales basadas en la dieta mediterránea las porciones no son claves sino más bien el tipo

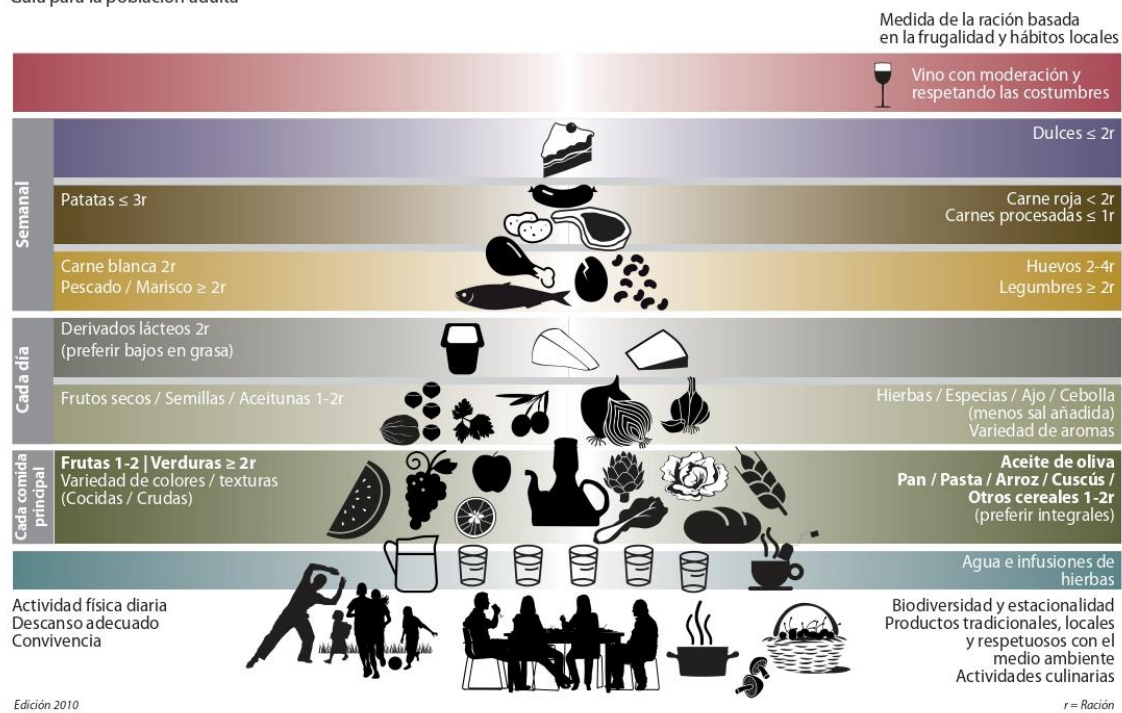
de alimentos. Sin embargo, para dar una idea y poder mantener las proporciones de macronutrientes actualmente se cuenta con la mencionada pirámide mediterránea o bien con las herramientas que miden la adherencia a la dieta, las cuales hacen una recomendación de porciones (Bach-Faig et al., 2011; George et al., 2018; Martínez-González et al., 2012).

La frecuencia de consumo que refleja una alta adherencia a la dieta mediterránea se observa de forma gráfica en la Figura 1, y a grandes rasgos incluyen una a dos porciones de cereales integrales en desayuno, almuerzo y cena,  $\geq 2$  porciones de vegetales en el almuerzo y la cena ( $\geq 1$  porción cruda),  $\geq 3$  porciones de fruta al día, de tres a seis cucharadas de aceite de oliva extra virgen al día, una copa de vino al día para mujeres y dos para hombres,  $\geq 3$  porciones de leguminosas por semana,  $\geq 3$  porciones de pescado o mariscos por semana,  $\geq 1$  porción de frutos secos por semana, dos porciones de lácteos al día, preferir pollo o pavo que carne roja ( $\leq 2$  porciones semanales),  $\leq 4$  huevos por semana (Bach-Faig et al., 2011; Martínez-González et al., 2012; Urquiaga et al., 2017).

Además de lo relacionado con la selección de los alimentos y las proporciones de macronutrientes, el estilo de alimentación mediterráneo implica otros aspectos de igual forma muy importantes; como por ejemplo la socialización, el tomar el tiempo para cocinar en casa y compartir las comidas, que sean posibles, en la mesa con los seres queridos, así como la práctica cotidiana de actividad física y descansar adecuadamente. Todo esto, junto con lo mencionado sobre la alimentación, hacen a la dieta mediterránea más que una dieta un estilo de vida saludable (Bach-Faig et al., 2011).

# Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual

Guía para la población adulta



ICAF  
International Commission on the  
Anthropology of Food and Nutrition



Predimed  
Prevención con Dieta Mediterránea



Ciisam  
Mediterranean Commission - Institut  
Mediterranien de Santé Publique  
& Sécurité Nutritionnelle



Figura 1. Pirámide de la dieta mediterránea. Fuente: Bach-Faig et al., 2011.

## 2.1.2.2 Efectos de la dieta mediterránea sobre la salud

Hace aproximadamente 50 años el estilo de vida mediterráneo empezó a ser observado y estudiado por los efectos que parecía tener en la salud, con el correr de los años cada vez más estudios han demostrado sus beneficios cardiovasculares, metabólicos, cognitivos y posiblemente anticancerígenos; por lo que se ha hecho fama como un estilo de vida saludable; además de lo anterior la dieta mediterránea parece tener buena adherencia en algunas poblaciones fuera de la zona tradicionalmente mediterránea, lo que la hace más atractiva como tratamiento dietético (Lăcătușu et al., 2019).

Recientemente un metaanálisis que incluyó resultados de 636 estudios y que analizó 24 metaanálisis y nueve revisiones sistemáticas, concluyó la dieta mediterránea es un patrón dietético saludable que puede reducir el riesgo relacionado enfermedades crónicas no transmisibles; y este efecto es mayor si se combina con actividad física, y se evita el consumo de tabaco y alcohol excesivo (Martínez-Lacoba et al., 2018). En comparación con otros patrones dietéticos, solamente la dieta mediterránea ha demostrado que reduce el riesgo de enfermedad, tanto en estudios observacionales como en ensayos aleatorizados (Schulze et al., 2018).

El estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), es el estudio más grande llevado a cabo en Europa sobre nutrición, en él colaboraron más de 90 investigadores y participaron 7447 voluntarios; es una de las fuentes de evidencia científica más recientes sobre el efecto a corto y largo plazo de la Dieta Mediterránea en la prevención primaria de las enfermedades crónicas (Trichopoulou et al., 2014).

Como se expuso antes la dieta mediterránea tiene una relación n-6: n-3 que puede ser 2:1 o 3:1, y las dietas occidentales están más cerca de una relación 20:1. Esto es relevante porque los estudios indican que una relación elevada n-6: n-3 favorece cambios vasculares perjudiciales y limita los procesos antiinflamatorios, aumentando el estrés oxidativo y el riesgo y la gravedad de las enfermedades crónicas (George et al., 2018). Así mismo las dieta proinflamatorias están asociadas con aumento de la mortalidad por todas las causas (García-Arellano et al., 2019).

Los polifenoles, que son sustancias no energéticas presentes en los alimentos de origen vegetal, se han vinculado con efectos positivos para la salud, especialmente cardiovascular, esto principalmente debido a sus propiedades antioxidantes; tiene efectos antiinflamatorios y vasodilatadores, contribuyen a la disminución de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con lo que mejoran el perfil lipídico (Quiñones et al., 2012).

Como se dijo anteriormente la dieta mediterránea es alta en antioxidantes, entre ellos los polifenoles. En el estudio PREDIMED una mayor ingesta de polifenoles están asociados con disminución de biomarcadores inflamatorios, llevando a un efecto antiinflamatorio que aumenta conforme aumenta la dosis de los polifenoles. Así mismo, la ingesta elevada de polifenoles mejora los factores de riesgo cardiovascular, principalmente la presión arterial y el perfil lipídico, también se asocian con una menor mortalidad general y menor incidencia de DM2 y de obesidad (Billingsley & Carbone, 2018; Medina-Remón et al., 2017).

El estudio PREDIMED también demostró que la adherencia a la dieta mediterránea aumenta la capacidad antioxidante del plasma y disminuye la actividad prooxidante xantina oxidasa (XOX). Se demostró también que a mayor adherencia a la dieta mediterránea mayor capacidad antioxidante endógena y más disminución de la actividad prooxidante XOX (Sureda et al., 2016). Esto podría ser relevante en el tratamiento de personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que los estudios han encontrado en ellos un elevado estrés oxidativo (Billingsley & Carbone, 2018).

El patrón dietético mediterráneo tiene claros beneficios cardioprotectores, la evidencia muestra que la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, en pacientes con alto riesgo cardiovascular, es menor quienes siguen la dieta mediterránea que para quienes siguen una dieta baja en grasas (Ramón Estruch et al., 2018).

Lo anterior se podría explicar en parte con la reciente evidencia que indica que la adherencia a la dieta mediterránea tradicional, especialmente cuando se enriquece con aceite de oliva extra virgen, disminuye la aterogenicidad (potencial de obstrucción de las arterias) del colesterol LDL en individuos con alto riesgo cardiovascular (Hernández et al., 2017); así mismo mejora las funciones clave de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (vía de transporte inversa del

colesterol, propiedades antioxidantes de las HDL y efectos vasoprotectores) en humanos, mejorando la función cardio protectora de las HDL (Hernández et al., 2019; Hernández Álvaro et al., 2017; Rader, 2017).

Una preocupación frecuente en relación con la dieta mediterránea es si produce un aumento de peso, debido a que es tradicionalmente una dieta moderada o alta en grasa; sin embargo la evidencia muestra que una dieta mediterránea moderadamente alta en grasas insaturadas no favorece el aumento de peso, por el contrario, un aumento de la ingesta de ácidos grasos insaturados, que ocasiona una disminución de los ácidos grasos saturados, proteínas y carbohidratos, puede contribuir a perder peso y revertir el estado de obesidad (Beulen et al., 2018; Ramon Estruch et al., 2019).

Existe evidencia clínica que respalda de forma sólida el que la dieta mediterránea tiene un efecto beneficioso en la reducción del riesgo de desarrollar prediabetes y diabetes, así como del riesgo de enfermedad cardiovascular; enfermedades que comparten factores etiológicos comunes con la EHGNA, tales como la resistencia a la insulina y obesidad (Velasco et al., 2014).

### **2.1.3 Beneficios de la dieta mediterránea en el manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas**

La adherencia al plan de alimentación y el mantenimiento de la pérdida de peso es uno de los mayores desafíos de las intervenciones dietéticas en pacientes con EHGNA (Rodrigo-Salinas, 2016) , y en este punto una dieta mediterránea, complementada con aceite de oliva extra virgen, que ha demostrado tener efectos beneficiosos para la salud en general y para la EHGNA en particular, podría tener un ventaja importante en comparación con las dietas bajas en grasas, ya

que tiene mayor posibilidad de adherencia a largo plazo, a causa de su alta palatabilidad y diversidad (Bach-Faig et al., 2011; Pintó et al., 2019).

Las investigaciones recientes muestran que el seguimiento a largo plazo de la dieta mediterránea podría enlentecer el progreso de la EHGNA, por lo tanto este estilo de alimentación podría ser de beneficio para la prevención y el tratamiento de la mencionada patología; sin embargo las investigaciones continúan y aún falta realizar mucho más estudios (Cueto-Galán et al., 2017).

### **2.1.3.1 Efectos directamente en el hígado**

Seguidamente se detallan los efectos. que refiere la literatura, de seguir una dieta mediterránea directamente sobre el hígado en personas con EHGNA.

#### **2.1.3.1.1 Esteatosis hepática**

La evidencia sugiere que la adherencia a la dieta mediterránea a corto y a largo plazo, aún sin restricciones energéticas y aún si no hay pérdida de peso se asocia reducción de la esteatosis hepática en pacientes con EHGNA (Cueto-Galán et al., 2017; Khalatbari-Soltani et al., 2019; Kontogianni et al., 2014; Jiantao Ma et al., 2018; Pintó et al., 2019; Ryan et al., 2013). La reducción de la esteatosis hepática lleva a una reducción de la lipotoxicidad hepática y una mejor función hepática en los pacientes con reversión de la EHGNA (Papandreou et al., 2017).

#### **2.1.3.1.2 Fibrosis hepática**

Si bien la dieta mediterránea está claramente vinculada en las investigaciones con una EHGNA menos grave, lo que implica entre otros aspectos menor probabilidad de desarrollar EHNA(Kontogianni et al., 2014) y así no llegar a fibrosis; solamente una reducción de peso mayor al 10%, inducido por cambios en el estilo de vida, está asociada a regresión de la fibrosis en pacientes que ya la presentan (Vilar-Gomez et al., 2015).

#### **2.1.3.1.3 Enzimas hepáticas**

De acuerdo con los hallazgos de un metaanálisis reciente las investigaciones no han encontrado que la dieta mediterránea mejore significativamente las enzimas hepáticas (Asbaghi et al., 2020); si bien algunos estudios han reportado que las intervenciones con dieta mediterránea en pacientes con EHGNA mejoran los resultados de la función hepática, en cuanto a niveles de ALT y rigidez del hígado (Katsagoni et al., 2018).

#### **2.1.3.2 Resistencia a la insulina**

Un reciente metaanálisis concluye que la adherencia a la dieta mediterránea reduce significativamente el HOMA-IR en pacientes con EHGNA (Asbaghi et al., 2020), lo que quiere decir el lograr una mayor adherencia a la dieta mediterránea, aún si no se da pérdida de peso, se asocia con una mejora de la sensibilidad a la insulina y a una enfermedad hepática menos grave (Kontogianni et al., 2014; Ryan et al., 2013).

#### **2.1.3.3 Dislipidemia**

De acuerdo con la evidencia más reciente la adherencia a la dieta mediterránea reduce significativamente los niveles séricos de triglicéridos y de colesterol total en pacientes con EHGNA(Asbaghi et al., 2020).

#### **2.1.3.4 Obesidad**

La dieta mediterránea, por sus componentes antiinflamatorios, podría prevenir y mejorar específicamente las manifestaciones del hígado graso no alcohólico además de la obesidad (Cantero et al., 2018). La dieta mediterránea, especialmente si es enriquecida con aceite de oliva extra virgen, ha demostrado contribuir significativamente a la pérdida del peso, así como a la disminución de la circunferencia de cintura a largo plazo (Asbaghi et al., 2020; Beulen et al., 2018; Cueto-Galán et al., 2017; Ramon Estruch et al., 2019).

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

A continuación, se detalla el enfoque, tipo, unidades de análisis, instrumentos, diseño y operacionalización de las variables de esta investigación.

### **3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN**

El enfoque de esta investigación es cualitativo, ya que utiliza recolección de datos sin el uso de técnicas estadísticas para descubrir o afinar la pregunta de investigación en el proceso de interpretación, se aplican métodos sistemáticos siguiendo las recomendaciones establecidas en la declaración PRISMA, para identificar, seleccionar y valorar críticamente la investigación relevante, y recoger y sintetizar la información de los estudios seleccionados (Moher et al., 2009).

### **3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Esta es una investigación de tipo revisión sistemática, en la cual se analiza la información de los artículos científicos extraídos de diversas bases de datos confiables y que cumplen con los criterios de inclusión definidos. En esta investigación se pretende conocer la efectividad de la dieta mediterránea (DMe) sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) en personas adultas y sintetizar de forma estructurada la evidencia científica encontrada.

### **3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO**

Las unidades de estudio para este trabajo corresponden a los artículos científicos que después de la búsqueda sistemática cumplen con los criterios de elegibilidad definidos para pasar al proceso de síntesis cualitativa.

### **3.3.1 Área de Estudio**

Debido a que se trata de una revisión sistemática no se limita el área de estudio, los estudios incluidos en la revisión pueden ser realizados en cualquier área geográfica, mientras cumplan con los criterios de inclusión.

### **3.3.2 Fuentes de información primaria y secundaria**

Las principales fuentes de información, para esta revisión sistemática, son primarias; en su mayoría ensayos clínicos controlados y aleatorizados y estudios observacionales (de tipo cohorte, transversales o casos y controles), publicados entre el 2011 y el 2020, que investigan la efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas, la mayoría publicados en idioma inglés, sin restricción en cuanto a país en el que se recolectan los datos.

Las fuentes primarias se buscan utilizando varias combinaciones de palabras clave derivados de la pregunta de investigación, empleando las bases de datos EBSCO, PubMed, Google Académico, Springer, Scielo, Dialnet y Radalyc, entre el 22 de noviembre del 2020 y el 26 de febrero del 2021, por una sola investigadora; la cual, recolecta, organiza y analiza toda la información.

Después de una identificación inicial de 889 artículos finalmente se incluyeron en esta revisión 16 estudios, los cuales cumplían con los criterios de inclusión y resultan relevantes para resolver la pregunta de investigación, los detalles sobre las características de los estudios incluidos se encuentran en el capítulo IV. Para esta revisión sistemática se consultan también otros artículos científicos, tesis, revisiones sistemáticas y metaanálisis, con base en las cuales se elabora el

sustento teórico para esta investigación, tal como los antecedentes, la justificación, el marco teórico y la discusión.

De forma complementaria se consultan fuentes secundarias como sitios web, tales como el sitio oficial del estudio PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea), el sitio web de Medline Plus, de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos; o libros como *Enfermedad del hígado graso no alcohólico: nuevos conocimientos*, las cuales se utilizan para obtener una idea general de algunos temas, antes de entrar en profundidad en el tema.

### **3.3.3 Población**

La población de esta investigación la constituyen los 262 artículos científicos que fueron extraídos de diversas bases de datos confiables, tras eliminar duplicados, y que estudian los efectos de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

### **3.3.4 Muestra**

La muestra de esta investigación está constituida por los 16 artículos científicos que, tras pasar el proceso de revisión, cumplen con los criterios de inclusión definidos para la lectura completa del documento y subsecuente síntesis, como parte de la revisión sistemática.

Seguidamente, en la Figura 2 se presenta el diagrama de flujo de información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática, el cual resume el proceso de selección de artículos y muestra el número final de estudios que cumplen con los criterios de selección para ser incluidos en la síntesis cualitativa.

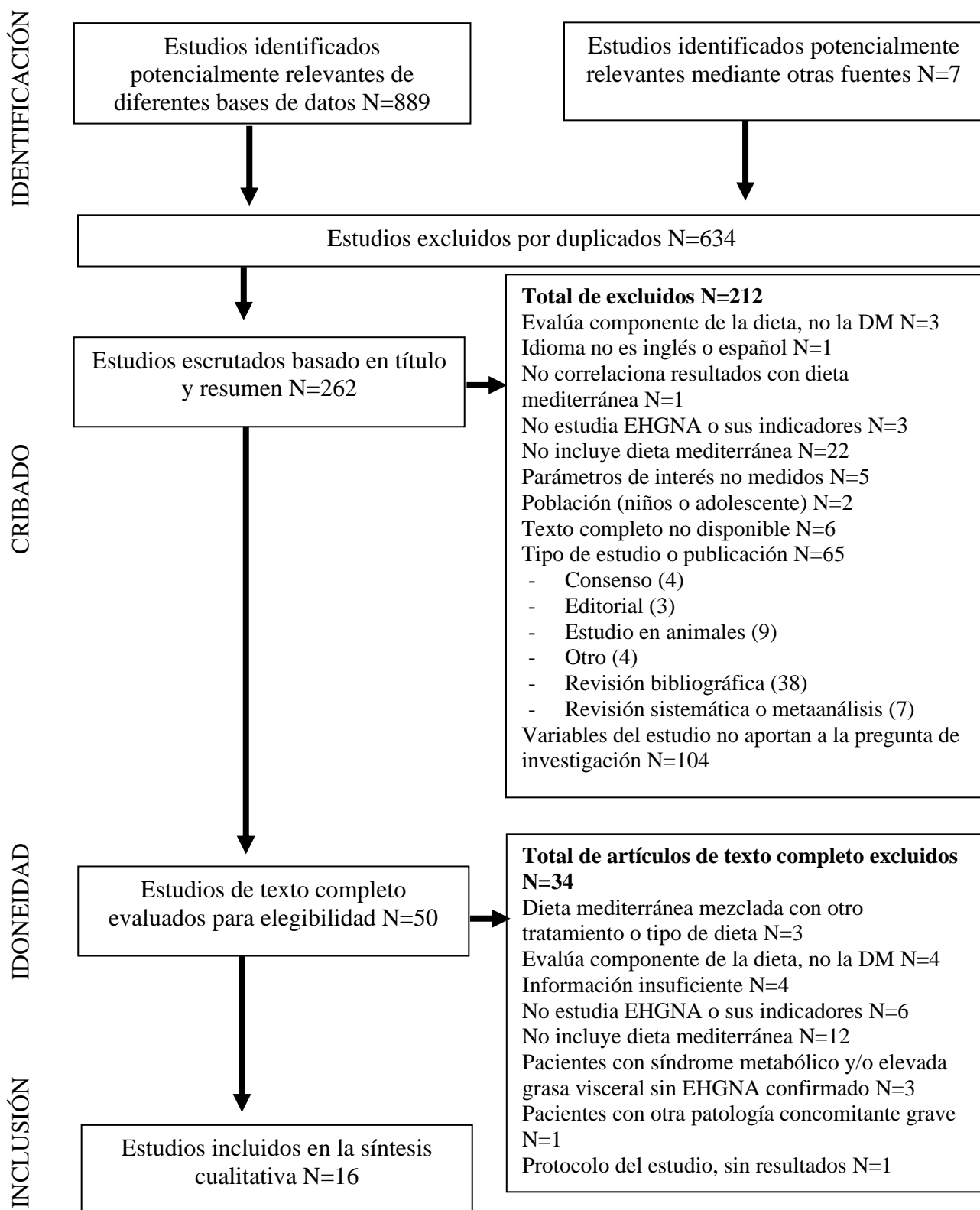


Figura 2. Flujo de información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática. Fuente: elaboración propia, 2021.

### 1.1.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión indican las condiciones con las que deben contar los estudios para formar parte de la revisión sistemática. En tanto los criterios de exclusión indican las condiciones que no permiten que un estudio se incluya en esta investigación. Ambos criterios se detallan en la tabla a continuación.

*Tabla N° 2*  
*Criterios de inclusión y exclusión*

<b>Inclusión</b>	<b>Exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos clínicos (estudios experimentales) controlados y aleatorizados.</li> <li>• Ensayos prospectivos no aleatorizados.</li> <li>• Estudios observacionales (transversales, de cohortes, casos y controles)</li> <li>• Estudios en pacientes con EHGNA sin ingesta excesiva de alcohol (más de 20g/día para mujeres y 20g/día para hombres).</li> <li>• Intervención dietética incluye la dieta mediterránea o mide adherencia a la dieta mediterránea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos en animales.</li> <li>• Ensayos en niños, adolescentes, adultos mayores y embarazadas.</li> <li>• Reportes de un caso de estudio.</li> <li>• Series de casos.</li> <li>• Revisiones bibliográficas.</li> <li>• Revisiones sistemáticas.</li> <li>• Metaanálisis.</li> <li>• Pacientes estudiados tienen cirrosis, cáncer u otra enfermedad concomitante grave.</li> </ul>

---

<b>Inclusión</b>	<b>Exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Publicados entre el año 2011 y el 2020.</li><li>• Acceso al texto completo del artículo de forma gratuita.</li><li>• Idioma de publicación inglés o español.</li></ul>	

---

Fuente: elaboración propia, 2021.

### **3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

El instrumento para la recolección de la información fue una base de datos elaborada en Excel creada por la investigadora con base en las secciones que incluyen los artículos científicos relevantes para este estudio, en la operacionalización de las variables, y tomando en cuenta la información consultada para la elaboración del Marco Teórico, en relación con los criterios que determinan la eficacia de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Cuenta con 22 columnas en las que se registra detalladamente la información relevante para la revisión sistemática de los artículos científicos encontrados como resultados del proceso de búsqueda en las bases de datos y tras la eliminación de duplicados, y otras 19 columnas que se completan solamente para los artículos científicos que resultan elegibles (ver anexo 1), la información que se recolecta se describe en detalle en la sección 3.9 de este documento.

#### **3.4.1 Validez del instrumento de recolección de datos**

El instrumento se valida mediante la realización de un plan piloto con 10 artículos científicos, en dicho plan piloto se pone a prueba el instrumento y se comprueba que es funcional para la recolección de los datos de los artículos científicos de esta revisión sistemática.

#### **3.4.2 Confiabilidad del instrumento de recolección de datos**

El instrumento es de elaboración propia, por lo cual no se reportan valores de confiabilidad.

### **3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Esta investigación es no experimental transversal. Es no experimental ya que no se manipula ninguna variable permitiendo extraer la información en el contexto natural de estudios incluidos en esta revisión sistemática. Y es transversal ya que la recolección de datos se realiza en un único momento entre el 27 de noviembre del 2020 y el 26 de febrero del 2021.

### 3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla N° 3

Operacionalización de las variables

Objetivos específicos	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Caracterizar la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas, mediante una revisión sistemática.	Enfermedad del hígado graso no alcohólico	Acumulación de grasa hepática en personas con un consumo bajo de alcohol. Con o sin inflamación, con o sin fibrosis.	Grado de acumulación de grasa hepática. Presencia de inflamación hepática. Presencia de fibrosis hepática.	Diagnóstico de EHGNA por imágenes médicas	% de hepatocitos con esteatosis (>5% indica esteatosis hepática)	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
				Nivel de enzimas hepáticas alteradas	AST $\geq$ 33 UI/L y/o ALT $\geq$ 36 UI/L	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
				Bajo consumo de alcohol	Consumo de alcohol $\leq$ 30g/d para hombres o $\leq$ 20 g/d para mujeres	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
				Diagnóstico de fibrosis hepática por biopsia	% del hígado con fibrosis detectado en biopsia hepática	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
				Presencia de resistencia a la insulina	HOMA-IR $\geq$ 3,2 = RI	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.

Objetivos específicos	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Conocer las características de la dieta mediterránea, a través de una revisión sistemática.	Dieta mediterránea	Patrón dietético basado en plantas, moderadamente alto en grasas monoinsaturadas y bajo en grasas saturadas.	Índice de adherencia a la dieta mediterránea.	Obesidad abdominal	Circunferencia de cintura $\geq 88$ cm mujeres y $\geq 102$ cm hombres	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
				Triglicéridos séricos (TG) elevados	Triglicéridos séricos $\leq 200$ mg/dL ( $\leq 2,3$ mmol/L). Límite de la normalidad 150-199 mg/dL (1.8-2.2 mmol/L)	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
				Duración de la intervención dietética	Tiempo en días / meses / años de la intervención dietética	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
				Composición de la dieta	% de macronutrientes de la intervención nutricional (% CHO, % CHON, % grasas, % fibra)	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
Describir los beneficios de la dieta mediterránea en el manejo de la enfermedad del	Beneficios de la dieta mediterránea sobre la enfermedad el	Efectos positivos que obtienen los pacientes de EHGNA al	Cambios en indicadores diagnósticos de la EHGNA tras una intervención	Grado de adherencia a la dieta mediterránea	Puntuación en la escala de adherencia MDS o MFP	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
				Reducción de esteatosis hepática	Cambios en % de hepatocitos con esteatosis comprobada con imágenes médicas	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.

<b>Objetivos específicos</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Instrumento</b>
hígado graso no alcohólico en personas adultas, de acuerdo con una revisión sistemática de la información disponible.	hígado graso no alcohólico	adherirse al patrón dietético mediterráneo	con dieta mediterránea	Reducción de fibrosis hepática	Cambios en grado de fibrosis hepática comprobada con biopsia	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
				Mejora en resultados de función hepática	Cambios en nivel de enzimas hepáticas AST y ALT tras intervención nutricional	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
				Aumento en la sensibilidad a la insulina	Cambio HOMA-IR tras intervención nutricional	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
				Disminución en la dislipidemia	Cambio en niveles séricos de triglicéridos y colesterol total tras intervención nutricional	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.
				Disminución de la obesidad	Cambio en peso y cambio en circunferencia de cintura tras intervención nutricional	Base de datos en Excel que compila resultados de estudios.

Fuente: elaboración propia, 2021.

### **3.7 PLAN PILOTO (VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS)**

Se lleva a cabo un plan piloto con 10 artículos científicos, los cuales se obtienen de la base de datos PubMed utilizando el procedimiento de recolección de datos explicado en la sección 3.8 de este documento. De los artículos incluidos en el plan piloto siete son de tipo ensayo clínico controlado y aleatorizado, dos son ensayos clínicos cruzados (uno indica ser abierto unicéntrico de intervención dietética prospectiva y el otro aleatorizado) y un décimo estudio solamente indica ser un ensayo clínico.

De los estudios incluidos siete resultaron elegibles y tres no lo fueron, dos por disponer del texto completo accesible de forma gratuita y uno por no incluir la dieta mediterránea explícitamente como intervención dietética. En cuanto a los problemas encontrados se observa que algunos artículos si bien incluyen en los resultados y conclusiones aspectos relevantes para esta investigación, no siempre exponen todos los datos o los exponen en relaciones que no necesariamente son relevantes para la presente investigación; sin embargo, eso no es un problema del instrumento.

Se determina que la columna instrumentos podrían no ser necesaria y resulta redundante, por lo que se decide eliminarla. Se observa la importancia de agregar algunas unidades que faltaban para ciertas variables y se incorporan. En general se encuentra que la herramienta de recolección de datos resulta eficaz para el fin propuesto.

### **3.8 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Para llegar a seleccionar los estudios que se incluyen como parte de la revisión sistemática se realizan búsquedas bibliográficas para encontrar todos los artículos científicos publicados entre 2011 y 2020, que estudien los efectos de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del

hígado graso no alcohólico. La búsqueda se lleva a cabo entre el 27 de noviembre del 2020 y el 26 de febrero del 2021; utilizando las bases de datos de EBSCO, PubMed, Google Académico, Springer, Scielo, Dialnet y Radalyc.

Se realizaron búsquedas mediante combinaciones de palabras clave primero en idioma inglés, las cuales se detallan seguidamente en la Tabla N° 4.

*Tabla N° 4*

*Palabras clave en inglés utilizadas en la búsqueda bibliográfica*

<b>Palabras relacionadas a hígado graso</b>	<b>Palabras relacionadas a dieta mediterránea</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-alcoholic fatty liver disease</li> <li>• Nonalcoholic fatty liver disease</li> <li>• Non-alcoholic steatohepatitis</li> <li>• Nonalcoholic steatohepatitis               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatty liver</li> </ul> </li> <li>• Nonalcoholic steatosis               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatic steatosis</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediterranean diet</li> <li>• Med diet</li> <li>• MD diet</li> <li>• Mediterranean dietary pattern</li> <li>• Mediterranean dietary intervention</li> <li>• Mediterranean</li> <li>• Diet</li> <li>• Nutritional treatment</li> <li>• Nutritional management</li> <li>• Lifestyle intervention</li> </ul>

Fuente: elaboración propia, 2021.

De igual forma se utilizaron las palabras claves equivalentes en idioma español, detalladas a continuación en la Tabla N° 5.

Tabla N° 5

*Palabras clave en español utilizadas en la búsqueda bibliográfica*

<b>Palabras relacionadas a hígado graso</b>	<b>Palabras relacionadas a dieta mediterránea</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad del hígado graso no alcohólico</li> <li>• Esteatohepatitis no alcohólica</li> <li>• Enfermedad del hígado graso               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hígado graso</li> <li>• EHGNA</li> <li>• EHNA</li> </ul> </li> <li>• Esteatosis no alcohólica</li> <li>• Esteatosis hepática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta mediterránea</li> <li>• Patrón dietético mediterráneo</li> <li>• Intervención dietética mediterránea</li> <li>• MDS</li> <li>• Dieta</li> <li>• Tratamiento nutricional</li> <li>• Manejo nutricional</li> <li>• Intervención estilo de vida</li> </ul>

Fuente: elaboración propia, 2021.

Tanto en las búsquedas en inglés como en español se utilizan operadores booleanos (AND, OR, NOT) para mejorar los resultados encontrados. También se realizan búsquedas manuales entre las referencias bibliográficas de los artículos originales identificados.

Al completar el proceso de búsqueda bibliográfica en todas las bases de datos seleccionadas y utilizando todas las combinaciones de las palabras clave, se obtiene un total de 262 estudios, tras eliminar duplicados, los cuales entran en el proceso de cribado, el desglose de estos resultados por base de datos, idioma de la búsqueda y cantidad de duplicados eliminados se detalla en la Tabla N° 6 a continuación.

Tabla N° 6

*Resultados de búsqueda bibliográfica por base de datos, idioma de búsqueda y duplicados*

	PubMed	EBSCO	Google Académico	Springer	Scielo	Dialnet	Redalyc
Búsqueda en inglés	637	160	7	7	0	1	0
Búsqueda en español	0	36	0	0	11	32	5
Total con duplicados	637	196	7	7	11	33	5
Eliminados ser duplicados	451	144	1	5	6	24	3
Estudios para el proceso de cribado	186	52	6	2	5	9	2

Fuente: elaboración propia, 2021.

Los artículos científicos encontrados en las diferentes bases de datos se compilan, almacenan y administran utilizando el gestor de referencias bibliográficas Zotero; con la ayuda del cual también se eliminan los artículos duplicados para pasar al proceso de organización de datos.

### 3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

Para los 262 estudios encontrados, tras eliminar duplicados, se registra la siguiente información en una base de datos en Excel: número de artículo, año de publicación, país dónde se recolectó la información, idioma, autor(es), título del artículo, base de datos en la que se encontró, diseño del estudio, variables, objetivo del estudio, duración del estudio, tamaño de la muestra, población (edad y sexo), criterios de inclusión, criterios de exclusión, intervención nutricional (composición de la dieta), dieta del grupo control, si tiene o no pdf disponible gratuito; y una columna final para anotar si el estudio es elegible o no.

De los 16 artículos elegibles, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión y cuyo proceso a través de las diferentes etapas de la revisión se detalla en la Figura 2, se registra en la base de datos en Excel la información que se describe seguidamente.

Para los ensayos clínicos: evaluación de la adherencia a la dieta, resultados en la adherencia a la dieta, análisis estadístico utilizado, método diagnóstico de EHGNA, datos de inicio de hígado (esteatosis / fibrosis), cambio en hígado (esteatosis /fibrosis), cambios en enzimas hepáticas, cambio en peso corporal, cambio en circunferencia de cintura, IMC inicial, cambio en IMC, cambios en colesterol total, cambios en colesterol LDL, cambios en colesterol HDL, cambios en triglicéridos, cambios en HOMA-IR, resultados más relevantes, conclusiones, fortalezas y limitaciones del estudio.

Para los estudios observacionales se registra: evaluación de la adherencia a la dieta, resultados en la adherencia a la dieta, análisis estadístico utilizado, método diagnóstico de EHGNA, datos sobre esteatosis / fibrosis, correlación entre dieta mediterránea (DMe) y esteatosis/fibrosis, correlación entre DMe y enzimas hepáticas, correlación entre DMe y peso corporal, correlación entre DMe y circunferencia de cintura, datos de IMC, correlación entre DMe e IMC, correlación entre DMe y colesterol total, correlación entre DMe y colesterol LDL, correlación entre DMe y colesterol HDL, correlación entre DMe y triglicéridos, correlación entre DMe y HOMA-IR, resultados más relevantes, conclusiones, fortalezas y limitaciones del estudio.

### 3.10 ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de los datos se siguen las recomendaciones de la declaración PRISMA de acuerdo con Moher et al. (2009) y siguiendo algunas recomendaciones de (Perestelo-Pérez, 2013), proceso que se detalla a continuación:

Una vez eliminados los artículos duplicados y tras haber registrado los primeros datos de los artículos encontrados en la base de datos de Excel, se realiza un primer filtraje para eliminar los artículos que no cumplan con los criterios de inclusión. Se procede a registrar la información detallada de los artículos preseleccionados en la base de datos y se da el segundo filtraje, en el que se da lectura al resumen, la introducción y las conclusiones de los artículos, y se eliminan los que no cumplan con los criterios de inclusión, que tengan algún criterio de exclusión, y se anotan las razones de la exclusión (ver Figura 2).

En una tercera etapa de filtrado se da lectura del texto completo a los artículos para evaluar su elegibilidad, se eliminan los que por alguna razón no aporten a resolver la pregunta de investigación anotando las razones (ver Figura 2) y quedan así seleccionados los artículos a incluirse en la síntesis cualitativa.

*Tabla N° 7*

*Cantidad de estudios incluidos en la revisión sistemática por base de datos y tipo de estudio*

	<b>Ensayos clínicos</b>	<b>Estudios observacionales</b>	<b>Total de estudios incluidos en la revisión</b>
EBSCO	1	2	2
Google Académico	-	1	1
PubMed	7	3	10
Scielo	-	1	1
Springer	1	-	1
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>16</b>

Fuente: elaboración propia, 2021.

Para visualizar mejor el número de artículos seleccionados y eliminados en cada fase de la revisión sistemática, se utiliza el diagrama de información recomendado en la declaración PRISMA (Moher et al., 2009) y que se incluye en la página número 50 de este documento.

Se procede a realizar el análisis cualitativo y síntesis de los estudios elegidos, para lo cual se combinan, integran y resumen los resultados más relevantes; como se mencionó anteriormente el detalle de todos los estudios analizados se ingresó en la base de datos de Excel (ver anexo 1); sin embargo, para incluir en este documento se elaboran, a partir de la base de datos completa en Excel, tablas en Word con la síntesis de los resultados.

Las tablas síntesis de resultados en Word contienen los siguientes datos: número de estudio, título del estudio, autor(es), año, país, diseño del estudio, sujetos (cantidad, edad y sexo), características de los pacientes estudiados, intervención de dieta mediterránea y dieta control, resultados principales y se presentan en el capítulo IV.

Tras la presentación de los resultados finalmente se da paso al proceso de discusión en el que se establecen los principios, relaciones y generalizaciones que los resultados indican, finalizando con las conclusiones y recomendaciones de esta revisión sistemática.

## **CAPÍTULO IV**

### **PRESENTACIÓN DE RESULTADOS**

En este capítulo se presentan los resultados encontrados en la revisión sistemática.

#### **4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

La búsqueda identificó 889 estudios, 637 en PubMed, 196 en EBSCO, siete en Springer, 11 en Scielo, 33 en Dialnet, cinco en Redalyc, y siete estudios encontrados por búsqueda manual por referencias de otros artículos incluidos, esta búsqueda se realizó en Google Académico. Después de la exclusión de los duplicados se valoraron 262 estudios. Posteriormente se excluyeron los registros que no cumplían con los criterios de inclusión. 50 estudios fueron revisados a texto completo, de entre ellos 34 estudios se excluyeron por lo que se explica seguidamente.

En tres la dieta mediterránea estaba mezclada con otro tratamiento o tipo de dieta, cuatro evaluaban los componentes de la dieta, no la dieta en sí, cuatro tenían información insuficiente, seis no estudiaban la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) o sus indicadores, 12 no incluían la dieta mediterránea (DMe), tres estudiaban pacientes con síndrome metabólico y/o elevada grasa visceral sin EHGNA confirmado, uno porque estudiaba pacientes con otra patología concomitante grave y uno más porque se trataba del protocolo del estudio, sin resultados. El proceso de selección completo de los estudios se describe en Figura 2.

## **4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

El proceso de selección llevó a la inclusión de 16 estudios en la revisión sistemática, de entre estos nueve ensayos clínicos (siete ensayos clínicos aleatorizados – uno de ellos cruzado, un ensayo clínico cruzado no aleatorizado, un ensayo clínico no controlado, no aleatorizado) y siete estudios observacionales (un estudio de casos y controles, tres estudios de cohorte, tres estudios transversales).

De los estudios incluidos los países en los que se recolectó la información fueron los siguientes: Australia (dos estudios), España (cuatro estudios), Estados Unidos (un estudio), Grecia (dos estudios), Inglaterra (un estudio), Suiza (un estudio), Italia (cinco estudios). Por idioma todos los estudios se encuentran en idioma inglés.

El total de participantes evaluados entre todos los estudios es de 18967 sujetos, todos los estudios son en adultos, la edad promedio ronda los 50 años, solamente uno de los estudios es en población adulta mayor exclusivamente con una media de  $64 \pm 6$  años; todos los estudios evaluaron hombres y mujeres.

A continuación, se presentan los resultados desglosados en tablas que contienen la síntesis de los 16 estudios incluidos en esta revisión sistemática; en la Tabla N° 8 se observan las principales características de los ensayos clínicos y más adelante se muestran las características de los estudios observacionales.

Tabla N° 8

## Principales características de los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática

N° de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
1	Effect of Mediterranean Diet and Antioxidant Formulation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Study	Ludovico Abenavoli, Marta Greco, Natasa Milic, Francesca Accattato, Daniela Foti, Elio Gulletta, Francesco Luzza.  2017, Italia.  Ensayo clínico controlado y aleatorizado.	50 sujetos  Edad media: 43.7 años.  Hombres y mujeres, caucásicos	EHGNA  Esteatosis: presente, moderada (grado 2 en promedio).  Fibrosis: baja (TE 7.5)  Enzimas hepáticas: sin llegar a elevadas (promedio AST 22 / ALT 23.2)  Resistencia a la Insulina: presente (HOMA-IR promedio 2.7 (1-6)  Con sobrepeso (IMC >25 kg/m2).  Obesidad abdominal (promedio 106.5cm)  Triglicéridos séricos: en promedio normal (126.33 mg/dL), algunos con valores normales y otros con valores elevados (84-173 mg/dL)	<b>Duración del estudio:</b> 6 meses <b>Dieta Mediterránea:</b> Kcal: Personalizada (1400–1600 kcal/d) moderadamente hipocalórica. CHO (50% a 60%), CHON (15% a 20%, 50% CHON vegetales), (< 30%), g.sat. (< 10%).), colesterol (< 300 mg / día) y fibra (25-30 g/d). <b>Adherencia a la DMe:</b> 100% de adherencia al protocolo del estudio. <b>*Actividad física:</b> Se recomendó la actividad física diaria para los pacientes de ambos grupos de DMe.  <b>Dieta Control:</b> Grupo B: DMe + suplemento antioxidante/d Grupo C: grupo control, sin tratamiento ni cambios de estilo de	<b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b>  -Reducción de esteatosis hepática Estadísticamente significativa (índice FL (p=0.002) y puntuación US (p=0.0001). El grupo control aumentó esteatosis.  -Reducción de fibrosis hepática Estadísticamente significativa (valores de TE (p = 0,0001).  -Mejora de resultados de función hepática Solo el grupo DMe + suplemento antioxidante logró disminución significativa de ALT (p = 0,007)  -Aumento de la Sensibilidad a la insulina Solo el grupo DMe + suplemento antioxidante logró disminución significativa de HOMA-IR (p = 0,001). DMe sola logró disminución no significativa de 6.2% (p=0.985).  -Disminución de la dislipidemia Mejoría estadísticamente significativa del perfil lipídico: disminución significativa de TG (p = 0,0001) , colesterol total (p = 0,0001) y LDL-C (p = 0,005). Las diferencias entre los grupos DMe y grupo

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
					vida. Indicación médica para bajar de peso.	<p>control fueron estadísticamente significativas.</p> <p>-Disminución de la obesidad Disminución estadísticamente significativa de peso, IMC, circunferencia de cintura y cadera (p = 0,0001).</p> <p><b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b> La DMe sola o en asociación con el complejo antioxidante mejoró los parámetros antropométricos, el perfil lipídico y redujo la acumulación de grasa y la rigidez hepáticas. Además, la asociación de este régimen dietético con la suplementación con antioxidantes puede contribuir a mejorar los parámetros de sensibilidad a la insulina.</p>

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
2	Intestinal permeability after Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease	Marco Biolato, Fiorella Manca, Giuseppe Marrone, Consuelo Cefalo, Simona Racco, Giacinto A Miggiano, Venanzio Valenza, Antonio Gasbarrini, Luca Miele, Antonio Grieco.  Italia, 2019.  Ensayo clínico abierto cruzado unicéntrico de intervención dietética prospectiva.	12 sujetos  Edad promedio: 43 años, caucásicos.  Mujeres 10% Hombres 90%	Todos con EHGNA Esteatosis: (60%) puntuación de Kleiner de 3-4 (Hígado graso simple). Fibrosis: (40%) con puntuación de Kleiner $\geq 5$ (EHNA)  Enzimas hepáticas: elevadas (promedio AST 39.8 / ALT 80.5)  Resistencia a la Insulina: elevada (HOMA-IR promedio 5.2).  Con obesidad (IMC $>30$ kg/m <sup>2</sup> ). Obesidad abdominal (promedio 107.2 cm).  Triglicéridos séricos: en promedio normal (139.0 $\pm$ 90.4 mg/dL), algunos con valores normales y otros con valores elevados.	<b>Duración del estudio:</b> 12 meses  <b>Dieta Mediterránea:</b> Diseño cruzado: 16 semanas DMe Hipocalórica (1400 Kcal). (40% CHO, 40% grasa $<10\%$ de grasa sat., 20% CHON). <b>*Actividad física:</b> Ningún paciente cambió significativamente su nivel de actividad física durante el estudio. <b>Adherencia a la DMe:</b> 20 personas iniciaron y 12 completaron el protocolo entero. <b>Dieta Control:</b> Después de 16 semanas de DMe, 16 semanas dieta libre (lavado) y 16 semanas dieta baja en grasas. Dieta baja en grasa (hipocalórica: 1400 Kcal). (62% CHO, 18% grasa, 20% CHON).	<b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b>  -Reducción de esteatosis y fibrosis hepáticas Este estudio no hizo medición al finalizar de esteatosis y fibrosis hepáticas, porque el objetivo era medir permeabilidad intestinal.  -Mejora de resultados de función hepática Disminución significativa de niveles medios de transaminasas [ALT -28.3 $\pm$ 11.9 UI / L, P = 0.0001; AST -6,4 $\pm$ 56.3 UI / L, P = 0.01]. Sin mejoras significativas después de la dieta de lavado ni la dieta baja en grasa (pero se mantuvieron los cambios logrados con la DMe).  -Aumento de la Sensibilidad a la insulina No hubo cambio significativo en la sensibilidad a la insulina después de ninguna de las dietas, hubo una disminución mayor con DMe que con dieta baja en grasa (HOMA-IR: DMe -1. / Baja en grasa -0.5)  -Disminución de la dislipidemia No hubo mejora significativa después de ninguna de las dietas. Con ambas dietas si hubo disminución no significativa de colesterol total y TG (para los TG la disminución fue mayor con DMe que con dieta baja en grasa).

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
3	The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease	Marno C Ryan, Catherine Itsiopoulos, Tania Thodis, Glenn Ward, Nicholas Trost, Sophie Hofferberth, Kerin O'Dea, Paul V Desmond, Nathan A Johnson, Andrew M Wilson. Australia, 2013.	12 sujetos Edad media: 55 ± 14 años. Mujeres 50% Hombres 50%	Todos con EHGNA Esteatosis: alta >5% (promedio 11.2±2.1 %) Fibrosis: no reporta datos de fibrosis. Enzimas hepáticas: elevadas (ALT 49 ± 23 UI/L). Resistencia a la Insulina: elevada (HOMA-IR promedio	<b>Duración del estudio:</b> 18 semanas <b>Dieta Mediterránea:</b> Todos los sujetos realizaron DMe y dieta de control, en orden aleatorio con un período de lavado de 6 semanas entre ellas. Reconstrucción del tradicional DMe cretense: 40% grasas (MUFA y ω3PUFA), 40% CHO y 20%	<p>-Disminución de la obesidad Reducción significativa en el peso corporal medio (-5,3 ± 4,1 kg, P = 0,003) y la circunferencia media de la cintura (-7,9 ± 4,9 cm, P = 0,001). Sin mejoras significativas después de la dieta de lavado ni la dieta baja en grasa (pero se mantuvieron los cambios logrados con la DMe). Sin mejoras significativas en IMC en ninguna dieta.</p> <p><b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b> La DMe fue eficaz para tratar el sobrepeso, la obesidad visceral y las transaminasas séricas en pacientes con EHGNA, confirmando así que debe ser el primer paso en un programa de tratamiento para pacientes con EHGNA.</p> <p><b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b></p> <p>-Reducción de esteatosis hepática Hubo una reducción relativa significativa en la esteatosis hepática después de la DMe en comparación con LF / HCD: 39 ± 4% vs 7 ± 3% medido por 1 HMRS (p = 0.012).</p> <p>-Reducción de fibrosis hepática No reporta datos de fibrosis.</p> <p>-Mejora de resultados de función hepática Las concentraciones séricas de ALT no</p>

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
		Ensayo clínico cruzado aleatorizado.		<p>4.3 (3.1))</p> <p>Con obesidad (IMC &gt;30 kg/m<sup>2</sup>).</p> <p>Obesidad abdominal (112 ± 8 cm (hombres) 96 ± 7 cm (mujeres)).</p> <p>Triglicéridos séricos: en promedio elevados (318 ± 100 mg/dL)</p>	<p>CHON. Sin restricción calórica (ad libitum)</p> <p><b>*Actividad física:</b></p> <p>No hubo diferencias en la actividad física en el comienzo de los dos períodos de dieta según lo registrado por el podómetro para cada sujeto.</p> <p><b>Adherencia a la DMe:</b></p> <p>-</p> <p><b>Dieta Control:</b></p> <p>Baja en grasas y alta en carbohidratos (LF / HCD): 30% grasas (princ. ω6 PUFA), 50% CHO (alto en CHO integrales) y 20% CHON. Sin restricción calórica (ad libitum).</p>	<p>cambiaron apreciablemente con ninguna de las dietas. Disminución no significativa. (AST no se midió).</p> <p>-Aumento de la Sensibilidad a la insulina La sensibilidad a la insulina mejoró significativamente (p=0.008) con la DMe, mientras que después de la LF / HCD no hubo cambios (p = 0.03 entre dietas).</p> <p>-Disminución de la dislipidemia No hubo cambios significativos con ninguna dieta. Hubo una disminución no significativa en TG con la DMe, que no se observó con LF / HCD.</p> <p>-Disminución de la obesidad No hubo cambios en IMC, ni en circunferencia de cintura con ninguna dieta. La pérdida de peso media fue pequeña y no fue diferente entre las dos dietas (p=0.22).</p> <p><b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b> Incluso sin pérdida de peso, la dieta mediterránea reduce la esteatosis hepática y mejora la sensibilidad a la insulina en una población resistente a la insulina con EHGNA, en solo seis semanas, en comparación con los consejos dietéticos actuales.</p>

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
4	The Metabolic and Hepatic Impact of Two Personalized Dietary Strategies in Subjects with Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Fatty Liver in Obesity (FLiO) Randomized Controlled Trial	Bertha Araceli Marin-Alejandre, Itziar Abete, Irene Cantero, J Ignacio Monreal, Mariana Elorz, José Ignacio Herrero, Alberto Benito-Boillos, Jorge Quiroga, Ana Martínez-Echeverría, Juan Isidro Uriz-Otano, María Pilar Huarte-Muniesa, Josep A Tur, J Alfredo Martínez, M Angeles Zulet. España, 2019. Ensayo clínico controlado y aleatorizado.	76 sujetos Edad promedio: 50.1 años. Mujeres N=43 Hombres N=55	Todos con EHGNA (FLI $\geq$ 60) Esteatosis: alta >5%, (promedio 7.2 %) Fibrosis: presente (1.85 m/s) Enzimas hepáticas: promedio en normalidad (AST 24.7, ALT 33.5 UI/L), algunos pacientes si presentaron elevación. Resistencia a la Insulina: elevada (HOMA-IR promedio 4.4). Con obesidad (IMC >30 kg/m <sup>2</sup> ). Obesidad abdominal (promedio 109 cm). Triglicéridos séricos: en promedio normal (128.85 mg/dL), algunos con rango normal y otros con valores elevados.	<b>Duración del estudio:</b> 6 meses <b>Dieta Mediterránea:</b> Personas asignadas al azar en dos grupos (FLiO o AHA). Intervención implicó alta adherencia a la DMe. Dieta FLiO (Fatty Liver in Obesity): 40% -45% CHO (índice glucémico bajo), 25% CHON (princ. origen vegetal) y 30% -35% grasas (aceite de oliva extra virgen y Omega-3 en detrimento de las grasas saturadas y trans). Restricción 30% del VET de c/ participante. <b>*Actividad física:</b> La actividad física aumentó significativamente en ambos grupos de intervención, pero sin diferencia estadísticamente significativa entre ellos (p = 0,326). La relación ingesta energética y gasto	<b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b> -Reducción de esteatosis hepática Disminución significativa para ambas dietas (p = <0.001), al combinarlas las personas con mayor adherencia a la DMe mostraron una mayor reducción de la grasa hepática (adherencia a la DMe explica hasta 40.9% de variabilidad a los 6 meses (R <sup>2</sup> ajustado = 0.409; modelo p <0,001). La capacidad antioxidante de la dieta (TAC) se asoció inversamente con el contenido de grasa hepática (La dieta FLiO tuvo más TAC)  -Reducción de fibrosis hepática No hubo disminución significativa para ninguna dieta, disminuyó más con la dieta FLiO.  -Mejora de resultados de función hepática Reducción significativa de las enzimas hepáticas (AST, ALT y GGT) observado en ambos grupos, con la excepción de AST, que disminuyó significativamente solo en el AHA.  -Aumento de la Sensibilidad a la insulina Disminución significativa de HOMA-IR en ambos grupos (p=<0.001), sin diferencia entre grupos (p= 0.623).  -Disminución de la dislipidemia

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
				<p>energético en la actividad física, no presentó diferencia significativa entre los grupos.</p> <p><b>Adherencia a la DMe:</b> FLIO 5.8→12.6 (p = &lt;0.001) (adherencia baja &lt;12 puntos, adherencia alta ≥12 puntos).</p> <p><b>Dieta Control:</b> Dieta AHA: (American Heart Association): 50% -55% CHO, 15% de CHON y 30% grasas (perfil saludable ácidos grasos). Restricción energética del 30% VET de c/sujeto. Restricción 30% del VET de c/ sujeto.</p>	<p>energético en la actividad física, no presentó diferencia significativa entre los grupos.</p> <p><b>Adherencia a la DMe:</b> FLIO 5.8→12.6 (p = &lt;0.001) (adherencia baja &lt;12 puntos, adherencia alta ≥12 puntos).</p> <p><b>Dieta Control:</b> Dieta AHA: (American Heart Association): 50% -55% CHO, 15% de CHON y 30% grasas (perfil saludable ácidos grasos). Restricción energética del 30% VET de c/sujeto. Restricción 30% del VET de c/ sujeto.</p>	<p>En ambas dietas hubo mejoría no significativa en LDL-C, HDL-C. En la dieta FLIO hubo mejoría marginalmente significativa de colesterol total. Los TG disminuyeron significativamente en ambas dietas (FLIO p=&lt;0.001 / AHA p=0.003), sin diferencia entre grupos (p= 0.960).</p> <p>-Disminución de la obesidad Combinando ambas dietas el grupo con mayor adherencia a la DMe mostró reducciones significativamente mayores en el peso corporal. y el IMC (p=&lt;0.001).</p> <p><b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b> Para ambos grupos hubo mejoras significativas en marcadores metabólicos y hepáticos después de la intervención, sin diferencias significativas entre dietas. En el contexto de la restricción energética la adherencia a DMe y una alta capacidad antioxidante de la dieta podrían proporcionar beneficios para las comorbilidades asociadas, como la EHGNA y la pérdida de peso en el tratamiento de la obesidad en pacientes con EHGNA.</p>

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
5	Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial	Catherine Properzi, Therese A O'Sullivan, Jill L Sherriff, Helena L Ching, Garry P Jeffrey, Rachel F Buckley, Jonathan Tibballs, Gerry C MacQuillan, George Garas, Leon A Adams.  Australia, 2018.  Ensayo clínico controlado y aleatorizado.	48 sujetos  Edad media 52 años.  Mujeres 12.5% Hombres 87.5%	Todos con EHGNA Esteatosis: alta (promedio 27.85%) Fibrosis: presente (promedio 9.7 kPa)  Enzimas hepáticas: elevadas (promedio ALT 72.5 UI/L, AST no reportada).  Resistencia a la Insulina: presente (HOMA-IR promedio 3.33).  Con obesidad (IMC >30 kg/m2). Obesidad abdominal (promedio 102 cm).  Triglicéridos séricos: elevados (promedio 155 mg/dL).	<b>Duración del estudio:</b> 12 semanas (3 meses)  <b>Dieta Mediterránea:</b> DMe basada en la dieta tradicional cretense: 40% CHO, 35% -40% de grasa (con <10% grasa saturada) y 20% CHON. Sin restricción energética (ad libitum) <b>*Actividad física:</b> La actividad física fue equivalente entre los dos grupos y no cambió significativamente durante el transcurso del estudio. <b>Adherencia a la DMe:</b> La adherencia fue mayor para el DMe en comparación con dieta baja en grasa (88% frente a 64%; P = 0.048).  <b>Dieta Control:</b> Dieta baja en grasa (LF): 50% CHO, 30% grasa (con <10% grasa saturada) y 20% CHON. Sin restricción energética (ad libitum).	<b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b>  -Reducción de esteatosis hepática Disminución significativa de la esteatosis hepática (-32.4% ( $\pm$ 25.5%) ( $p$ = <0.001)). La dieta baja en grasa también logró disminución significativa (-25.0% ( $\pm$ 25.3%), ( $p$ = <0.001), sin diferencia significativa entre dietas ( $p$ = 0.32).  -Reducción de fibrosis hepática La DMe logró una reducción no significativa ( $p$ = 0.11) la cual fue mayor que la lograda con la dieta baja en grasa ( $p$ = 0.09), pero ninguna fue significativa.  -Mejora de resultados de función hepática: disminución significativa de ALT ( $p$ = 0.049). La dieta baja en grasa también logró disminución significativa ( $p$ = 0.004). AST no se reporta.  -Aumento de la sensibilidad a la insulina: no se logró mejora significativa (DMe $p$ = 0.263).  -Disminución de la dislipidemia TG plasmáticos ( $P$ <0,05) y el colesterol total ( $P$ <0,05) mejoraron significativamente en el grupo DMe, pero no en el grupo LF. No hubo mejora significativa para LDL-C, ni para HDL-C en ninguno de los grupos.

N° de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
6	Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease	Chiara Gelli, Mirko Tarocchi, Ludovico Abenavoli, Laura Di Renzo, Andrea Galli, Antonino De Lorenzo. Italia, 2017. Ensayo clínico no	46 sujetos Edad media: 47.4 ± 12 años. Mujeres 37% Hombres 63%	Todos con EHGNA Esteatosis: mayoría con esteatosis elevada (grado 3). Grado 1: 6.5%, grado 2: 41.3%, grado 3: 52.2%. Fibrosis: no reporta datos de fibrosis. Enzimas hepáticas: elevadas (promedio	<b>Duración del estudio:</b> 6 meses <b>Dieta Mediterránea:</b> Se da asesoramiento nutricional individual mensual, brindando motivación para un aumento gradual en la adherencia a la DMe, nutricionista brinda información gráfica sobre DMe. Se midió	<p>-Disminución de la obesidad La pérdida de peso fue mínima y no difirió entre los grupos (-1,6 LF: [± 2.1] kg, (2.1%). DM: -2.1 [± 2.5] kg, (2.3%); (P = 0.52)). Hubo disminución significativa de circunferencia de cintura (p = 0.001) y de IMC (p = &lt;0.001).</p> <p><b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b> Las dietas ad libitum bajas en grasas y mediterráneas mejoran la esteatosis hepática en un grado similar, incluso sin una pérdida de peso corporal clínicamente significativa. La mejora en el riesgo cardiovascular observado en la dieta mediterránea basada en evidencia y el mayor porcentaje de adherencia en relación con la dieta baja en grasa, sugiere que puede ser el patrón dietético preferido para personas con EHGNA.</p> <p><b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b> -Reducción de esteatosis hepática Los pacientes con esteatosis grave se redujeron en -43.2%. El porcentaje de pacientes con grado de esteatosis igual o superior a 2 se redujo del 93% al 48% y la esteatosis retrocedió en 9 pacientes (20%). FLI mejoró significativamente (P=&lt; 0.01). -Reducción de fibrosis hepática</p>

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
		controlado, no aleatorizado.		<p>ALT 65.66 ± 31.92 UI/L, AST 36.16 ± 21.11 UI/L).</p> <p>Resistencia a la Insulina: presente (HOMA-IR promedio 3.25 ± 1.96).</p> <p>Con sobrepeso en promedio (IMC &gt;25 kg/m<sup>2</sup>) (peso normal: 23.90%, sobrepeso: 43.50%, obesidad I: 17.40%, obesidad II: 8.70%, obesidad III: 6.50%.)</p> <p>Obesidad abdominal (promedio 101.25 ± 13.63 cm).</p> <p>Triglicéridos séricos: en promedio normal (133.39 ± 67.77 mg/dL), algunos con rango normal y otros con valores elevados.</p>	<p>la adherencia a la dieta.</p> <p><b>*Actividad física:</b> Hubo aumentó el porcentaje de participantes que realizan actividad física de forma regular (49% al inicio → 60% al final).</p> <p><b>Adherencia a la DMe:</b> Puntuación de la DMe (MedDietScore). Línea de base: 28.4 ± 3.9 (rango entre 21-41).</p> <p><b>Dieta Control:</b> No incluye.</p>	<p>No reporta datos de fibrosis.</p> <p>-Mejora de resultados de función hepática Disminución significativa de ALT y AST (P=&lt; 0.01); (ALT pasó de estar elevada en 67.4%, a solo en el 10.9%; AST pasó de estar elevada en 26.1%, a estar elevada en el 8.7% de los sujetos).</p> <p>-Aumento de la sensibilidad a la insulina Disminución significativa de HOMA-IR (P= &lt; 0.01).</p> <p>-Disminución de la dislipidemia Mejoría significativa en LDL-C (P=0.050), HDL-C (P=&lt; 0.01) y TG séricos (P= 0.017). En colesterol total no hubo disminución significativa.</p> <p>-Disminución de la obesidad Disminución significativa de IMC y circunferencia de cintura (P=&lt; 0.01)</p> <p><b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b> La DMe y la actividad física constante, pueden considerarse un enfoque terapéutico seguro para reducir el riesgo y la gravedad de EHGNA y estados patológicos relacionados.</p>

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
7	Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial	Christina N Katsagoni, George V Papatheodoridis, Panagiota Ioannidou, Melanie Deutsch, Alexandra Alexopoulou, Nikolaos Papadopoulos, Maria-Vasiliki Papageorgiou, Elizabeth Fragopoulou, Meropi D Kontogianni.  Grecia, 2018.  Ensayo clínico, controlado y aleatorizado, simple ciego.	73 sujetos  Edad media. 50 años.  Mujeres 32% Hombres 68%	Todos con EHGNA Esteatosis: en todos los pacientes Fibrosis: presente  Enzimas hepáticas: elevadas (promedio ALT 49.66 UI/L, AST no reportada).  Resistencia a la Insulina: presente (HOMA-IR promedio 3.07).  Con sobrepeso u obesidad (IMC >30 kg/m2).  Triglicéridos séricos: en promedio normal (1.6 mmol/L), algunos con rango normal y otros con valores elevados.	<b>Duración del estudio:</b> 6 meses  <b>Intervención:</b> Participantes asignados al azar a uno de tres grupos: grupo 1 DMe (MDG), grupo 2 estilo de vida mediterráneo (MLG), grupo 3 control. <b>Dieta Mediterránea:</b> CHO 45%, CHON 20% y 35% de grasas. Con restricción energética (1500 kcal p/mujeres, 1800 kcal p/hombres). <b>*Actividad física (AF):</b> Al final de la intervención, solo el grupo MLG aumentó significativamente los niveles de ejercicio vigoroso, en comparación con los otros dos grupos de estudio (P <0,001). <b>Adherencia a la DMe:</b> Ambos grupos de intervención aumentaron significativamente (P	<b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b>  -Reducción de esteatosis hepática No da los datos de la reducción de esteatosis hepática.  -Reducción de fibrosis hepática Mejora en ambos grupos de intervención en comparación con el GC, significativa solo para el grupo MLG (P=0.002) y no fue significativa para el grupo MDG (P=0.17), después de ajustar el% de pérdida de peso y los valores de referencia.  -Mejora de resultados de función hepática 23.8% de los pacientes con DMe lograron reducción de ALT en 50% (porcentaje mayor para el grupo MLG:52.4%, por lo tanto el grupo MLG tuvo mayor probabilidad de reducir a la mitad sus niveles de ALT en comparación con los del grupo MDG (OR = 0.27; IC del 95%: 0.07, 1.03)).  -Aumento de la sensibilidad a la insulina En ambos grupos de intervención disminuyó la resistencia a la insulina, sin diferencias entre los grupos de intervención, incluso después de ajustar por pérdida de peso. Grupo control sin disminución.  -Disminución de la dislipidemia

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
				<p>&lt;0.001) su adherencia a la DMe, según MedDietScore, en comparación con el grupo control, sin diferencias significativas entre los dos grupos de intervención.</p> <p><b>Dieta Control:</b>            Grupo 2: estilo de vida mediterráneo (MLG) (DMe + ejercicio + sueño).            Grupo 3: control (CG): Solamente recibió recomendaciones por escrito para un estilo de vida saludable.</p>	<p>Los pacientes del grupo MDG mejoraron significativamente (<math>P &lt; 0.05</math>) el LDL-C (después de ajustar los valores iniciales y el % de pérdida de peso), también se observaron mejorías no significativas en HDL-C, en colesterol total y en TG; no se observaron mejoras significativas en el perfil lipídico en el grupo MLG.</p> <p>-Disminución de la obesidad</p> <p>Los dos grupos de intervención mostraron reducción del IMC (<math>P = 0.008</math>) en comparación con el GC. Las mejoras fueron similares entre ambos grupos de intervención (IMC = -1.01; IC del 95% - 0.97, 1.05).</p> <p>Pérdida de peso mínima y no significativa que no difirió entre los dos grupos de estudio. El CG también mostró una ligera reducción del peso corporal.</p>	
						<p><b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b></p> <p>Pequeños cambios en la vida cotidiana hacia el estilo de vida mediterráneo, junto con la pérdida de peso, pueden ser una opción de tratamiento exitosa para los pacientes con EHGNA (logrando mejoras en niveles de ALT y la rigidez del hígado en pacientes con EHGNA).</p>

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
8	A Mediterranean Diet Rich in Extra-Virgin Olive Oil Is Associated with a Reduced Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Older Individuals at High Cardiovascular Risk	Xavier Pintó, Marta Fanlo-Maresma, Emili Corbella, Xavier Corbella, M Teresa Mitjavila, Juan J Moreno, Rosa Casas, Ramon Estruch, Dolores Corella, Mònica Bulló, Miguel Ruiz-Canela, Olga Castañer, J Alfredo Martinez, & Emilio Ros de los investigadores del estudio PREDIMED.  España, 2019.  Análisis de subgrupos anidado dentro de PREDIMED (ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado).	100 sujetos  Edad media: <b>64±6 años (adultos mayores)</b> .  Mujeres 37% Hombres 63%	Presencia de diabetes tipo 2 o en al menos 3 factores de riesgo cardiovascular.  75 % con EHGNA Esteatosis: 75% de los sujetos. Fibrosis: no reporta datos de fibrosis.  Enzimas hepáticas: ALT elevadas (no reporta los datos de inicio específicamente, sólo el dato del final.).  Resistencia a la Insulina: presente (62% con diabetes tipo 2).  Con sobrepeso y obesidad (IMC >25 kg/m <sup>2</sup> ). Obesidad abdominal (promedio 102.5 cm).  Triglicéridos séricos: límite de la normalidad (2.05 mmol/L), algunos	<b>Duración del estudio:</b> 3 años  <b>Dieta Mediterránea:</b> 1- DMe +AOVE*: DMe tradicional con consumo de al menos 4 cucharadas (60 ml) /d de aceite de oliva extra virgen en lugar del aceite de oliva regular refinado que es pobre en polifenoles (se les daba 1L por semana gratuito a los participantes). 2- DMe+ frutos secos**: DMe tradicional con consumo de 30 g / d de nueces mixtas (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras) (se les daban gratuitas). Las demás características DMe tradicional según pirámide mediterránea. Sin restricción calórica. <b>*Actividad física:</b> No se promovió la actividad física. Al comparar las características de los	<b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b>  -Reducción de esteatosis hepática El consumo a largo plazo de una DMe + AOVE se asoció con una menor prevalencia de esteatosis hepática en comparación con el consumo de una DMe + frutos secos o una dieta de control baja en grasas. Se observó una tendencia hacia un menor porcentaje de grasa hepática en DMe + AOVE.  -Reducción de fibrosis hepática No reporta datos de fibrosis.  -Mejora de resultados de función hepática No hubo diferencias entre los grupos en las concentraciones de ALT (P = 0.271).  -Aumento de la sensibilidad a la insulina No hubo diferencias entre los grupos en el índice HOMA (P = 0.636). A los 3 años los participantes con esteatosis hepática tenían mayor HOMA-IR (P <0,001), en comparación con aquellos sin esteatosis (los participantes que siguieron con esteatosis después del seguimiento, en promedio no mejoraron su adherencia a la DMe (- 0.1 (-0.8, 0.5)).  -Disminución de la dislipidemia Disminución significativa de TG en DMe+AOVE: - 0.4 (-0.8, -0.03) mmol/L

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
				con rango normal y otros con valores elevados.	<p>participantes con y sin esteatosis hepática no se observaron diferencias con respecto a la actividad física (P = 0,414)</p> <p><b>Adherencia a la DMe:</b> c/3meses. Puntuaciones entre 0 y 14. <math>\geq 10</math> = baja adherencia. Los dos grupos de DMe mejoraron la adherencia, el grupo de control no varió la adherencia.</p> <p><b>Dieta Control:</b> Dieta baja en grasas</p>	<p>(P &lt; 0.05). Sin cambio significativo en ningún grupo de dieta para colesterol total o LDL-C.</p> <p>-Disminución de la obesidad Todos los grupos disminuyeron la circunferencia de cintura, el cambio fue significativo para la DMe + EVOO (P &lt; 0.05). IMC sin cambio significativo en ningún grupo de dieta. No se observaron diferencias en la adiposidad entre los grupos.</p> <p><b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b> Una DMe sin restricción energética complementada con AOVE se asocia con una menor prevalencia de esteatosis hepática en personas mayores con alto riesgo cardiovascular, en comparación con una dieta similar suplementada con frutos secos o una dieta de control con menor contenido de grasa. Una DMe complementada con AOVE, en contraste con las dietas bajas en grasas recomendadas anteriormente, tiene un alto potencial de sostenibilidad a largo plazo debido a su alta palatabilidad y diversidad.</p>

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
9	Lifestyle and silymarin: a fight against liver damage in NAFLD associated - prediabetic disease	Cosimo Colletta & Alessandro Colletta & Giuseppe Placentino.  Italia, 2020  Ensayo clínico, aleatorizado prospectivo.	212 sujetos  ≥ 18 años Hombres y mujeres	Todos con prediabetes. 95% con EHGNA Esteatosis: Ausente: 5%, grado1: 47%, grado2: 29%, grado3: 17% de los pacientes. Fibrosis: fibrosis significativa en 29%)  Enzimas hepáticas: 23% de los sujetos con valores elevados (promedio ALT 38.8 ± 0.4 UI/L, AST 28.6 ± 0.6 UI/L).  Resistencia a la Insulina: presente ya que los pacientes son prediabéticos (HOMA-IR no se reporta, pero reporta glucosa en ayunas 110.8 ± 0.4 mg/dL / HbA1c 43.3 ± 0.2 mmol/L).  Con sobrepeso (IMC >25 kg/m2). Circunferencia de cintura en el límite de la normalidad (98.9 ± 0.9 cm).	<b>Duración del estudio:</b> 6 meses  <b>Dieta Mediterránea:</b> Grupo 1: DMe sola. 104 pacientes fueron asignados a DMe sola. DMe moderada en grasas y restringida en calorías (1500 kcal/d mujeres y 1800 kcal /d hombres), rica en vegetales y baja en carnes rojas, las aves de corral y el pescado sustitúan a la carne de res y el cordero. <b>*Actividad física:</b> No reporta intervención de actividad física. <b>Adherencia a la DMe:</b> Se evaluó al inicio y al final (6 meses). <b>Dieta Control:</b> Grupo 2: DMe + suplemento. 108 pacientes siguieron DMe + suplementación con silimarina 210 mg 2v/d/ por 6 meses (complejo de flavonolignanos aislado de Silybum	<b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b>  -Reducción de esteatosis hepática En el grupo que recibió DMe sola se observó disminución significativa de esteatosis después de 6 meses (P=0.017) -Reducción de fibrosis hepática En el grupo que recibió DMe sola se observó regresión significativa de la fibrosis (p < 0.001) *Mejora de esteatosis y fibrosis similares para DMe + suplemento de silimarina. -Mejora de resultados de función hepática En el grupo que recibió DMe sola se observó disminución significativa de ALT después de 6 meses (p < 0,05) *Mejora ALT similares para DMe + suplemento de silimarina. -Aumento de la sensibilidad a la insulina En el grupo que recibió DMe sola se observó disminución significativa de HbA1c, FBS (glucosa en sangre en ayunas) después de 6 meses (p < 0.001). *Las mejoras en HbA1c, FBS para DMe + suplemento de silimarina fueron mayores. -Disminución de la dislipidemia No reporta datos -Disminución de la obesidad Mejora significativa de IMC después de 6 meses de DMe sola (P= < 0.001). Reducción de peso superior al 5%. *Mejora de IMC similares para DMe + suplemento de silimarina.

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
				Triglicéridos séricos: normal ( 139.8 ± 1.65mg/dL).	marianum y Morus alba).	<b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b> La dieta mediterránea con reducción de peso superior al 5% del peso corporal original, ya sea sola o con tratamiento con silimarina durante 6 meses, produce importante regresión del daño hepático y mejora del perfil glucémico en pacientes prediabéticos. Además, la DMe en combinación con silimarina muestra aún mayor reducción de HbA1c.

Fuente: elaboración propia, 2021.

DMe: dieta mediterránea, EHGNA: enfermedad del hígado graso no alcohólico, EHNA: esteatohepatitis no alcohólica, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, HOMA-IR: índice HOMA una medida de la resistencia a la insulina, IMC: índice de masa corporal, CHO: carbohidratos, CHON: proteínas, TE: elastografía transitoria, FL o FLI: índice de hígado graso, TG: triglicéridos, LDL-C: colesterol LDL, HDL-C: colesterol HDL, PUFA: ácidos grasos poliinsaturados, MUFA: ácidos grasos monoinsaturados, g.sat.: grasas saturadas, HbA1C: hemoglobina glicosilada, FBS: glucosa sérica en ayunas, p (o valor p): medida de significancia estadística, IC: intervalo de confianza, puntuación NAFLD: puntuación para esteatosis hepática, HSI: puntuación alternativa para detectar la esteatosis hepática.

Seguidamente se presentan en la Tabla N° 9, la síntesis de los resultados provenientes de los estudios observacionales, los cuales se separaron de los ensayos clínicos para una mejor comprensión y comparación.

Tabla N° 9

*Principales características de los estudios observacionales incluidos en la revisión sistemática*

N° de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
10	Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease	Meropi D Kontogianni, Nafsika Tileli, Aikaterini Margariti, Michael Georgoulis, Melanie Deutsch, Dina Tiniakos, Elisabeth Rodessa, Zafropoulou, Yannis Manios, George Papatheodoridis.  Grecia, 2014.  Estudio observacional transversal (Casos y Controles)	58 sujetos (y 58 controles sanos).  Edad promedio 45 años.  Mujeres 31% Hombres 69%	Todos con EHGNA 11 (32%) casos hígado graso simple y 23 (68%) casos de EHNA. Esteatosis: $2.2 \pm 0.9^*$ (escala de gravedad de 0 a 3). Fibrosis: $1.4 \pm 1.2^*$ (escala de gravedad de 0 a 4). **de acuerdo con Kleiner et al.  Enzimas hepáticas: no reporta datos.  Resistencia a la Insulina: presente (HOMA-IR promedio $3.6 \pm 2.46$ ).  Con sobrepeso y obesidad (IMC promedio $29.7 \pm 4.2$ Kg/m <sup>2</sup> ). 92.3% con	<b>Duración del estudio:</b> Transversal  <b>Dieta Mediterránea:</b> Se midió adherencia y se correlacionó con los indicadores de EHGNA.  <b>*Actividad física:</b> Se midió con cuestionario validado y podómetro. Los índices de actividad física no difirieron significativamente entre los casos y los controles, ni entre los pacientes con hígado graso simple y aquellos con EHNA.  <b>Adherencia a la DMe:</b> MedDietScore (0a55) Adherencia a DMe no difirió entre los casos y los controles (casos con EHGNA $33.1 \pm 5.0$ ,	<b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b>  -Reducción de esteatosis hepática La adherencia a la DMe no se asoció con la probabilidad de tener EHGNA (OR: 1.03, intervalo de confianza del 95%: 0.93-1.15). Si se asoció significativamente con una menor esteatosis hepática ( $\rho = -0.52$ , $p = 0,006$ ).  -Reducción de fibrosis hepática Aumentar una unidad en MedDietScore se asoció con 36% menos de probabilidad de tener EHNA (OR: 0.64, intervalo de confianza del 95%: 0.45-0.92, $p = 0.02$ ).  -Mejora de resultados de función hepática No reporta correlación entre DMe y la función hepática en este estudio.  -Aumento de la sensibilidad a la insulina Mayor adherencia a la DMe se asoció con un menor grado de resistencia a la insulina (logHOMA-IR (coeficiente beta estandarizado: $-0.303$ , $p = 0.005$ ).

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
				<p>sobrepeso y 42.3% con obesidad.</p> <p>Obesidad abdominal 61.6% (&gt;102 cm hombres, &gt;88 cm mujeres).</p> <p>Triglicéridos séricos: no reporta datos.</p>	<p>controles sanos 33.0 ± 4.5 (p=0.75))</p> <p><b>Dieta Control:</b> Mismas evaluaciones realizada a 58 controles sanos emparejados por edad, sexo e IMC con 58 pacientes.</p>	<p>-Disminución de la dislipidemia</p> <p>Solo se reporta que los casos con EHNA (en promedio con menor adherencia a la DMe (29.3 ± 3.2 vs 34.1 ± 4.4, p= 0.004)) en comparación con los que tenían hígado graso simple tenían niveles más bajos de HDL (22.8 ± 12.5 frente a 32.3 ± 10.6, p = 0,001).</p> <p>-Disminución de la obesidad</p> <p>No reporta correlación entre DMe y el peso en este estudio. Los casos con EHNA (en promedio con menor adherencia a la DMe (29.3 ± 3.2 vs 34.1 ± 4.4, p= 0.004)) en comparación con los que tenían hígado graso simple tenían IMC más alto y mayor nivel de grasa abdominal.</p> <p><b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b></p> <p>Una mayor adherencia a la dieta mediterránea no se asoció con una menor probabilidad de tener EHGNA, pero si con una menor gravedad de la enfermedad (es decir, menor probabilidad de EHNA, esteatosis hepática menos grave y menor grado de de resistencia a la insulina) en pacientes con EHGNA.</p>

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
11	Adherence to Mediterranean Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect on Insulin Resistance	Francesco Baratta, Daniele Pastori, Licia Polimeni, Tommaso Buccì, Fabrizio Ceci, Cinzia Calabrese, Iliaria Ernesti, Gaetano Pannitteri, Francesco Violi, Francesco Angelico, Maria Del Ben.  Italia, 2017.  Estudio de cohorte retrospectivo.	584 sujetos  Edad media: 56.2 ± 12.4 años  Mujeres 38.2% Hombres 61.8%	82.7% con EHGNA Esteatosis: ausente en el 17.3%, leve en el 19,4%, moderado en el 35,0% y grave en el 28,2% de los sujetos. Fibrosis: No reporta datos específicos de fibrosis.  Enzimas hepáticas: algunos normal otros elevadas (promedio ALT 26 (18/40) UI/L, AST no reportado).  Resistencia a la Insulina: presente (HOMA-IR promedio 3.2 (2.2–5.3)).  Con sobrepeso y obesidad (promedio IMC 30.0 ±5.1 kg/m2). 92.3% con sobrepeso y 42.3% con obesidad. Obesidad abdominal (promedio 105.7 ±12.5 cm).  Triglicéridos séricos: en promedio normal	<b>Duración del estudio:</b> Retrospectivo (midió adherencia a DMe un año hacia atrás)  <b>Dieta Mediterránea:</b> Se midió adherencia a la dieta mediterránea en el último año (retrospectivo) <b>*Actividad física:</b> No reporta datos de medición de actividad física. <b>Adherencia a la DMe:</b> Con puntuación DMe (0 a 9 puntos). Los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con la puntuación de DMe: adherencia baja 0-2 (9.8%), intermedia 3-6 (74,6%) y alta 7-9 (15.6%).  <b>Dieta Control:</b> Al grupo control se le aplicó el mismo cuestionario y seguimiento.	<b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b>  -Reducción de esteatosis hepática La prevalencia de la esteatosis hepática disminuyó del grupo de adherencia baja a alta (96.5% frente a 71.4%, P <0,001). La adherencia a la DMe se asoció inversamente de forma independiente con la presencia de EHGNA (OR intermedio frente a bajo: 0,115; P = 0,041 y OR alto frente a bajo: 0,093; P = 0,030). La puntuación de DMe se asoció inversamente significativa con la EHGNA (OR: 0.801, P = 0.018). -Reducción de fibrosis hepática No reporta datos específicos de fibrosis.  -Mejora de resultados de función hepática A mayor adherencia a la DMe valores significativamente menores de ALT (P=0.043 en el grupo, 0.012 baja vs alta adh).  -Aumento de la sensibilidad a la insulina La puntuación DMe se asoció inversamente con resistencia a la insulina (HOMA-IR ≥3.8) (OR para cada punto: 0,801, P = 0,018).  -Disminución de la dislipidemia A mayor adherencia a la DMe valores significativamente menores de TG (diferencia significativa) (P=0.013 en el grupo, 0.005 baja vs alta adh). Colesterol total y LDL-C también mostraron menores valores conforme aumentaba la adherencia a la DMe, pero sin

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
				(135 (100/184) mg/dL), algunos con rango normal y otros en límite de la normalidad.		<p data-bbox="1587 334 1766 358">ser significativo.</p> <p data-bbox="1524 391 1829 415">-Disminución de la obesidad</p> <p data-bbox="1423 423 1927 570">A mayor adherencia a la DMe valores significativamente menores de IMC (P=0.029 en el grupo, 0.026 baja vs alta adh), y de circunferencia de cintura (P=0.050 en el grupo, 0.056 baja vs alta adh).</p> <p data-bbox="1444 602 1906 626"><b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b></p> <p data-bbox="1423 634 1927 870">La adherencia a la DMe se asocia con una menor prevalencia de EHGNA en pacientes con trastornos cardiometabólicos. Entre los pacientes de EHGNA, la adherencia a la DMe se asoció inversamente con la resistencia a la insulina. La DMe puede ser un enfoque nutricional beneficioso en pacientes con EHGNA.</p> <p data-bbox="1423 878 1927 1063">Sin embargo, se observó que la prevalencia de EHGNA entre pacientes con alta adherencia, a pesar de ser más baja sigue siendo elevada (~70%), por lo que se requiere mayor investigación en cuanto a la eficacia en la prevención de la aparición de EHGNA.</p>

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
12	The association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic steatosis: cross-sectional analysis of two independent studies, the UK Fenland Study and the Swiss CoLaus Study	Saman Khalatbari-Soltani, Fumiaki Imamura, Soren Brage, Emanuella De Lucia Rolfe, Simon J Griffin, Nicholas J Wareham, Pedro Marques-Vidal and Nita G Forouhi.  Inglaterra y Suiza, 2019.  Análisis transversal de datos de dos cohortes de adultos basados en la población (estudio Fenland (Inglaterra) y el estudio CoLaus (Suiza)).	13602 sujetos (estudio Fenland n = 9645 / estudio CoLaus n = 3957).  Estudio Fenland: 48.9 ± 7.4 años 54.4% mujeres  Estudio CoLaus: 57.0 ± 10.4 años 56.8% mujeres	>20% con EHGNA Esteatosis (prevalencia): Fenlad: 23.9% (por ecografía), 27.1% (por FLI). / CoLaus: 25.7% (por puntuación de EHGNA), 25.3% (por FLI).  Enzimas hepáticas: elevadas (promedio ALT 28.18 UI/L (Fenland) / 26.4 UI/L (CoLaus), AST 38.34 UI/L (CoLaus)).  Resistencia a la Insulina: no reporta medición de resistencia a la insulina.  Con sobrepeso (IMC >25 kg/m2). Obesidad abdominal en algunos sí y otros no (promedio 89.7 cm (Fenland) y 90.28 (CoLand) ).  Triglicéridos séricos: en promedio normal	<b>Duración del estudio:</b> Transversal  <b>Dieta Mediterránea:</b> Se midió adherencia a la dieta mediterránea en el último año (retrospectivo). <b>*Actividad física:</b> En este estudio los análisis se ajustaron para posibles factores de confusión, como gasto energético de la actividad física (Fenland) o gasto energético total estimado (CoLaus). <b>Adherencia a la DMe:</b> Se aplicaron tres algoritmos de puntuación diferentes para la DMe, la adherencia a la pirámide dietética mediterránea (pyrMDS) fue solo uno de ellos (lo cual aumentó la utilidad de representar la adherencia a la dieta en diferentes contextos epidemiológicos).	<b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b>  -Reducción de esteatosis hepática En ambos estudios una mayor adherencia a la DMe se asoció con una menor prevalencia de esteatosis hepática. Esta asociación fue consistente en tres definiciones diferentes de adherencia a la dieta mediterránea y con diferentes criterios no invasivos para evaluar la esteatosis hepática, pero se atenuó cuando se incluyó las medidas de adiposidad (IMC y circunferencia de la cintura) como covariable. Para la esteatosis evaluada por FLI: 0,82, IC 95%: 0.78, 0.86 (Fenland) / 0.85, IC 95%: 0.80, 0.91 (CoLaus). Las asociaciones se atenuaron después del ajuste por IMC.  -Reducción de fibrosis hepática No reporta específicamente datos sobre fibrosis.  -Mejora de resultados de función hepática La adherencia a la DMe se asoció inversamente, pero no significativamente, con ALT y GGT.  -Aumento de la sensibilidad a la insulina No se reportan los datos de HOMA-IR en este estudio.  -Disminución de la dislipidemia En ambas cohortes la adherencia a la dieta

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
				(1.20 mmol/F (Fenland) y 1.28 mmol/L (CoLaus)), algunos con rango normal y otros con valores elevados.	<p>Puntuación 0 a 9 puntos. Los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con la puntuación de DMe: adherencia baja (0-2), intermedia (3-6) y alta (7-9).</p> <p>La puntuación media de pyrMDS fue de 9,07 ± 1,43 (Fenland) y 8,45 ± 1,24 (CoLaus). En ambas cohortes, la adherencia a la DMe fue mayor entre las mujeres, correlacionada positivamente con el nivel socioeconómico.</p> <p><b>Dieta Control:</b> No aplica.</p>	<p>mediterránea se correlacionó negativamente con los TG. No se reportan los datos de colesterol en este estudio.</p> <p>-Disminución de la obesidad</p> <p>En ambas cohortes la adherencia a la dieta mediterránea se correlacionó negativamente con la circunferencia de cintura y el IMC, en el caso del IMC de forma significativa (<math>p &lt; 0.05</math>), excepto cuando se consideró la puntuación de grasa hepática por ultrasonido como un resultado en Fenland (<math>p = 0.33</math>).</p> <p><b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b></p> <p>Una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asoció con una menor prevalencia de esteatosis hepática, explicada en gran parte por la adiposidad. Estos hallazgos sugieren que una intervención que promueva una dieta mediterránea puede reducir el riesgo de esteatosis hepática.</p>
13	Comparative study of overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease	Rocío Aller, Beatriz Burgueño Gomez, Rebeca Sigüenza, Conrado Fernández-Rodríguez, Natalia Fernández, Beatriz Antolín, Miguel Durà, María Pina, Sara	203 sujetos Edad media 47,4 ± 37,2 años Mujeres 43.3% Hombres 56.7% Caucásicos	Todos con EHGNA Esteatosis simple Obesos: n=25 (17.9%) Sobrepeso: n=16 (25.4%) Fibrosis: EHNA en Obesos: n=83 (59.3%) Sobrepeso: n=26	<p><b>Duración del estudio:</b> Transversal</p> <p><b>Dieta Mediterránea:</b> Se midió la adherencia a la dieta mediterránea.</p> <p><b>*Actividad física:</b> No se midió, dentro de las limitaciones menciona que muchos factores no genéticos incontrolados podrían influir en la relación del</p>	<p><b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b></p> <p>-Reducción de esteatosis hepática</p> <p>Se observa que los pacientes obesos tuvieron menor adherencia a la DMe y mayor gravedad de la esteatosis. Pero el estudio no reporta correlación específicamente.</p> <p>-Reducción de fibrosis hepática</p> <p>El análisis multivariado mostró que la adherencia a la dieta mediterránea es un factor</p>

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
		Lorenzo, Concepción García, Daniel de Luis Román.  España, 2019.  Estudio observacional transversal.		(41.3%)  La EHGNA fue más grave entre los pacientes obesos que entre los que tenían sobrepeso.  Enzimas hepáticas: elevadas (promedio ALT en UL/L 86.5 (sobrepeso) y 57.1 (obesos), AST en UI/L 49.1 (sobrepeso) y 38.9 (obesos).  Resistencia a la Insulina: presente (HOMA-IR promedio $3.6 \pm 2.3$ (sobrepeso) y $4.7 \pm 4.1$ (obesos).  Con sobrepeso (31%) u obesidad (69%) (IMC $>25$ kg/m <sup>2</sup> ). Obesidad abdominal (promedio $94.1 \pm 8.3$ cm (sobrepeso) y $112.2 \pm 13.3$ (obesos).  Triglicéridos séricos: elevados ( $>150$ mg/dL).	diseño del estudio, como el ejercicio y las hormonas, entre otros. <b>Adherencia a la DMe:</b> Con el cuestionario MEDAS $> 7$ ítems. <b>Dieta Control:</b> No hubo, dentro de las limitaciones menciona que la falta de un grupo control sin dieta mediterránea podría constituir una fuente de sesgos.	protector independiente para la EHNA y la fibrosis hepática en pacientes con sobrepeso (OR 0.7; IC del 95%: 0.5 a 0.8).  -Mejora de resultados de función hepática Este estudio no reporta correlación entre DMe y enzimas hepáticas.  -Aumento de la sensibilidad a la insulina Se observa que los pacientes obesos tuvieron menor adherencia a la DMe y mayor resistencia a la insulina. Pero el estudio no reporta correlación específicamente. El índice HOMA-IR se asoció de forma independiente con la fibrosis en pacientes no obesos (OR 1.8; IC del 95%: 1, 12,8).  -Disminución de la dislipidemia Este estudio no reporta correlación entre DMe y dislipidemia.  -Disminución de la obesidad Hubo mejor adherencia a la dieta mediterránea en sujetos con sobrepeso que en sujetos obesos (9 vs 7 ítems; $p < 0,05$ ).  <b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b> En este estudio la adherencia a la dieta mediterránea proporcionó protección contra la fibrosis en pacientes con sobrepeso. La adherencia a la dieta mediterránea fue el único factor de protección independiente asociado con EHNA en estos pacientes.

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
14	Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic steatosis: the Swiss CoLaus cohort study	Saman Khalatbari-Soltani, Pedro Marques-Vidal, Fumiaki Imamura, Nita G. Forouhi. Suiza, 2020. Estudio observacional (Cohorte prospectivo)	2288 sujetos Edad media: 55,8 ± 10,0 años. Mujeres 65,4% Hombres 34,6%	Sin EHGNA en el punto de partida. Esteatosis: Al inicio 0% (pacientes con esteatosis fueron excluidos), después de una media de 5.3 (DE: 0.5) años de seguimiento: 6.7% N=153 (por FLI) y 9.1% N=208 (por Puntuación NAFLD) sujetos con esteatosis hepática. Fibrosis: no reporta datos de fibrosis. Enzimas hepáticas: normales (promedio ALT 19.6 UI/L, AST 25 UI/L). Resistencia a la Insulina: no reporta datos sobre resistencia a la insulina. IMC en límite de la normalidad (IMC <25 kg/m <sup>2</sup> ). Sin obesidad abdominal (promedio	<b>Duración del estudio:</b> 5.3 años de seguimiento <b>Dieta Mediterránea:</b> Este estudio hace una evaluación dietética en el primer seguimiento del estudio CoLaus y, por lo tanto, se consideró el primer seguimiento como la línea de base del estudio. Evalúa adherencia a la DMe y la correlaciona con los determinantes de la EHGNA. <b>*Actividad física:</b> La actividad física se evaluó con un cuestionario cuantitativo de frecuencia de actividad física autoadministrado. <b>Adherencia a la DMe:</b> Puntuación de DMe basada en la pirámide de DMe con valores entre 0 y 15 (0= nula adherencia / 15 = total adherencia). El cálculo de adherencia se ajustó a un aporte energético	<b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b>  -Reducción de esteatosis hepática Después del ajuste multivariable, una mayor adherencia a la DMe se asoció con un menor riesgo de esteatosis hepática basada en FLI: RR 0.84 (IC del 95%: 0.73 a 0.96) por 1 DE de adherencia a la DMe; 0.85 (0.73 a 0.99) ajustado por IMC; y 0.85 (0.71 a 1.02) ajustados tanto para el IMC como para la circunferencia de la cintura. Cuando se utilizó la puntuación NAFLD, no se encontró una asociación significativa entre la adherencia a la DMe y el riesgo de esteatosis hepática (0,95 (0,83 a 1,09)). La asociación inversa entre adherencia a DMe y riesgo de esteatosis hepática basado en FLI es consistente con HSI (puntuación alternativa para detectar la esteatosis hepática). -Reducción de fibrosis hepática El estudio no brinda datos sobre fibrosis.  -Mejora de resultados de función hepática Este estudio no reporta correlación entre DMe y enzimas hepáticas (notar que la población estudiada en promedio toda tenía enzimas hepáticas normales).  -Aumento de la sensibilidad a la insulina No reporta datos sobre resistencia a la insulina.  -Disminución de la dislipidemia Este estudio no reporta correlación entre DMe

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
				<p>&lt;88 cm).</p> <p>Triglicéridos séricos: en promedio normal (&lt;1.8 mmol/L).</p>	<p>de 2000 kcal /d.</p> <p><b>Dieta Control:</b> No aplica.</p>	<p>y dislipidemia (notar que la población estudiada en promedio toda tenía TG normales).</p> <p>-Disminución de la obesidad La adherencia a la DMe se asoció negativamente con un aumento en el IMC después de 5.3 años de seguimiento.</p>
15	<p>Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease</p>	<p>Jiantao Ma, Rachel Hennein, Chunyu Liu, Michelle T Long, Udo Hoffmann, Paul F Jacques, Alice H Lichtenstein, Frank B Hu, Daniel Levy. Estados Unidos, 2018.</p>	<p>1521 sujetos</p> <p>51± 10 años (línea de base);</p> <p>57± 10 años (seguimiento)</p> <p>Mujeres 51%</p> <p>Hombres 49%</p> <p>610 de la cohorte de</p>	<p>Esteatosis (medida con LPR menor o igual al percentil 30 = hígado graso. (↓LPR ↑hígado graso ↑LPR ↓hígado graso).: LPR inicio 35.8 ± 5.0</p> <p>Enzimas hepáticas: no reporta datos</p> <p>Resistencia a la Insulina: no reporta</p>	<p><b>Duración del estudio:</b> 6 años de seguimiento</p> <p><b>Dieta Mediterránea:</b> Se utilizó cuestionario semicuantitativo autoadministrado de frecuencia alimentaria de Harvard de 126 ítems para determinar la ingesta dietética en el año anterior previo al examen, y con esto y se calcularon dos</p>	<p><b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b></p> <p>-Reducción de esteatosis hepática</p> <p>El aumento de adherencia en la DMe se asoció con un riesgo reducido de incidencia de hígado graso (después de ajustar los valores iniciales y los cambios en las covariables): Las probabilidades de incidencia de hígado graso disminuyeron en un 26% (IC del 95%: 10% - 39%; P = 0.002) para un aumento de 1 DE en la adherencia a la DMe. La asociación siguió siendo significativa después de ajustar por el cambio de IMC (P=0.02)</p>

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
		Estudio observacional (Cohorte prospectivo)	segunda generación y 911 de la cohorte de tercera generación del estudio cohorte Framingham Heart.	datos Con sobrepeso y obesidad (IMC $27.6 \pm 5.1$ kg/m <sup>2</sup> ). Obesidad abdominal (promedio $96.5 \pm 14.1$ cm). Triglicéridos séricos: no reporta datos	puntuaciones de calidad de la dieta: 1- puntuación de MDS (índice de adherencia a dieta mediterránea) 2- puntuación AHEI (Índice alternativo de alimentación saludable)  <b>*Actividad física:</b> La puntuación de actividad física prácticamente no varió de inicio ( $37.2 \pm 7.0$ ) al seguimiento ( $36.0 \pm 6.4$ ), más bien disminuyó levemente. <b>Adherencia a la DMe:</b> Se calculó la adherencia en la línea de base (examen de cohorte de segunda generación 7; examen de cohorte de tercera generación 1) y en el seguimiento (examen de segunda generación 8; examen de cohorte de tercera generación 2). MDS tenía 9 componentes y cada uno con puntajes asignados. El total	-Reducción de fibrosis hepática El aumento de la puntuación en la dieta también se asoció con una menor probabilidad de desarrollar hígado graso más avanzado (OR para HGNA avanzada: 0.68 (IC del 95%: 0.49-0.94; P = 0.02).  -Mejora de resultados de función hepática La mayor adherencia a DMe se asoció con un menor riesgo de desarrollar hígado graso, particularmente hígado graso acompañado de cambios bioquímicos (aumento de la relación AST / ALT).  -Aumento de la sensibilidad a la insulina Este estudio no reporta correlación entre DMe y resistencia a la insulina.  -Disminución de la dislipidemia Este estudio no reporta correlación entre DMe y dislipidemia.  -Disminución de la obesidad El aumento en la adherencia a la DMe se asoció con un menor aumento de peso. Por cada aumento de 1 DE en adherencia a la DMe: la circunferencia de la cintura disminuyó en 1.07 cm (IC del 95%: 0.69 a 1.45; p <0.001), el IMC disminuyó en 0.38 kg / m <sup>2</sup> (IC del 95%: 0.24 a 0.51; P <0.001). *Resultados similares con el índice AHEI.  <b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b> La mayor adherencia a la Dieta Mediterránea y

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
16	Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non alcoholic fatty liver disease	Rocio Aller, Olatz Izaola, Beatriz de la Fuente & Daniel de Luis. España, 2015. Estudio observacional transversal.	82 sujetos Edad media: 44.2 ± 11.3 años. Mujeres 31.7% Hombres 68.3%	Todos con EHGNA Esteatosis (por biopsia): A) grado bajo: 42.7% (n=35) B) grado alto: 57.3% (n=47) EHNA: 68.3% (n=56) Fibrosis hepática: 51.2% (n=42).  Enzimas hepáticas elevadas (promedio ALT en UL/L 74.1 ± 20.6 (A) y 83.3 ± 50.1 (B), AST en UI/L 43.8 ± 20.6 (A)	<b>Duración del estudio:</b> Transversal <b>Dieta Mediterránea:</b> Se midió adherencia a la dieta mediterránea. <b>*Actividad física:</b> No reporta datos sobre actividad física. <b>Adherencia a la DMe:</b> Herramienta de evaluación de la DMe de 14 ítems. <7 = baja adherencia; >8 o 9 alta adherencia. La adherencia fue más alta en pacientes con esteatosis de bajo grado (10.2 ± 1.1 vs 6.4 ±	al índice alternativo de alimentación saludable (AHEI), se asocia con una menor acumulación de grasa en el hígado y un menor riesgo de hígado graso de nueva aparición, en un grupo de adultos de mediana edad a adultos mayores. Una dieta mejorada es particularmente importante para las personas con un alto riesgo genético de EHGNA.  Se necesitan estudios de intervención futuros para probar la eficacia y la eficiencia de los enfoques basados en la dieta para la prevención de la EHGNA, así como para examinar los mecanismos subyacentes a la asociación entre la dieta y la EHGNA.  <b>Beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA</b>  -Reducción de esteatosis hepática Un incremento de una unidad en la puntuación de 14 ítems (de adherencia a la DMe) se asoció con una probabilidad mayor para proteger de alto grado de esteatosis OR: 0.42 (IC: 95%: 0.26-0.70)).  -Reducción de fibrosis hepática Un incremento de una unidad en la puntuación de 14 ítems (de adherencia a la DMe) se asoció con menor probabilidad de esteatohepatitis (OR 0.43 (IC: 95%: 0.29-0.64)).  -Mejora de resultados de función hepática La adherencia a la DMe se correlacionó significativamente con menores valores de enzimas hepáticas: logALT (r = -0,20, p =

Nº de estudio	Título del estudio	Autor(es), año, país, diseño	Sujetos	Características de los pacientes estudiados	Intervención de dieta mediterránea y dieta control	Resultados principales
				<p>y <math>49.3 \pm 31.1</math> (B)</p> <p>Resistencia a la Insulina: presente (HOMA-IR promedio <math>2.7 \pm 1.4</math> (A) y <math>5.4 \pm 3.3</math> (B)).</p> <p>Con sobrepeso (IMC <math>29.8 \pm 5.6</math> (A) y obesidad (IMC <math>35.3 \pm 10.3</math> (B)).</p> <p>Obesidad abdominal (promedio <math>96.7 \pm 7.5</math> cm (A) y <math>100.2 \pm 12.9</math> (B)).</p> <p>Triglicéridos séricos (mg/dL): en promedio normal (<math>142.5 \pm 95.3</math> (A) y <math>138.5 \pm 68.1</math> (B)). Algunos con rango normal y otros con valores elevados.</p>	<p>2.5); sin inflamación hepática o esteatohepatitis (<math>9.4 \pm 2.1</math> vs <math>5.2 \pm 1.7</math>); sin fibrosis hepática (<math>9.6 \pm 2.2</math> vs <math>6.5 \pm 2.5</math>), todos los valores con <math>P=0.001</math>.</p> <p><b>Dieta Control:</b> No aplica.</p>	<p>0,01), log AST (<math>r = -0.22</math>, <math>p = 0,01</math>).</p> <p>-Aumento de la sensibilidad a la insulina</p> <p>Una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asoció con un menor grado de resistencia a la insulina, que es un mecanismo patogénico importante de la EHGNA (<math>r = -0.36</math>, <math>p = 0,002</math>).</p> <p>-Disminución de la dislipidemia</p> <p>No reporta correlación entre DMe y TG o Colesterol total. La DMe se correlacionó significativamente con niveles de LDL (<math>r = 0.23</math>, <math>p = 0.01</math>) y de HDL (<math>r = 0.24</math>, <math>p = 0.01</math>).</p> <p>-Disminución de la obesidad</p> <p>La adherencia a DMe se correlacionó significativamente con el peso (<math>r = -0.29</math>, <math>p = 0,007</math>) y con el IMC (<math>r = -0,306</math>, <math>p = 0,005</math>).</p> <p><b>Efectividad de la DMe sobre la EHGNA</b></p> <p>Una mayor adherencia a la DMe se asoció con una menor probabilidad de presentar alto grado de esteatosis y esteatohepatitis en pacientes con EHGNA.</p>

Fuente: elaboración propia, 2021.

DMe: dieta mediterránea, EHGNA: enfermedad del hígado graso no alcohólico, EHNA: esteatohepatitis no alcohólica, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, HOMA-IR: índice HOMA una medida de la resistencia a la insulina, IMC: índice de masa corporal, TE: elastografía transitoria, FL o FLI: índice de hígado graso, TG: triglicéridos, LDL-C: colesterol LDL, HDL-C: colesterol HDL, PUFA: ácidos grasos poliinsaturados, MUFA: ácidos grasos monoinsaturados, g.sat.: grasas saturadas, HbA1C: hemoglobina glicosilada, FBS: glucosa sérica en ayunas, LPR (Liver phantom ratio): medida de EHGNA, RR: razón de riesgo, OR: razón de prevalencia, rho (de Spearman) y r (de Pearson): medidas de correlación estadística, p (o valor p): medida de significancia estadística, IC: intervalo de confianza, puntuación NAFLD: puntuación para esteatosis hepática, HSI: puntuación alternativa para detectar la esteatosis hepática.

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

## **5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS**

La evidencia obtenida de los estudios observacionales y los ensayos clínicos, en esta revisión sistemática, sugieren que la dieta mediterránea (DMe) puede ser efectiva en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), mediante una mejora en sus indicadores; en esta sección se discuten los resultados encontrados para cada uno de los objetivos planteados en esta investigación, relacionando estos con los hallazgos de otras investigaciones.

### **5.1.1 Enfermedad del hígado graso no alcohólico**

Las características de la EHGNA encontradas en los sujetos de los estudios incluidos en esta revisión sistemática son representativas de las descritas en la literatura en cuanto a esteatosis hepática, enzimas hepáticas, bajo consumo de alcohol, resistencia a la insulina, obesidad y son ligeramente diferentes en cuanto a nivel de triglicéridos en sangre.

En general los sujetos estudiados en los ensayos clínicos son pacientes en su totalidad o casi en su totalidad con EHGNA; mientras que en los estudios observacionales se presentan dos escenarios, aquellos que investigan el 100% de los sujetos con EHGNA (tres de los siete estudios) y los que incluyen sujetos sin EHGNA en el punto de partida del estudio (cuatro de los siete estudios observacionales); estos últimos son los que en general brindan resultados sobre la influencia de la adherencia de la DMe en el riesgo de llegar a padecer EHGNA.

Todos los estudios incluidos reportan medición de esteatosis hepática en el punto de partida del estudio, pero no todos miden la fibrosis hepática (siete de los 16 estudios no reportan medición), el grado de esteatosis hepática varía en cada estudio. De los nueve estudios que midieron fibrosis hepática siete la reportan, indicando que esteatohepatitis no alcohólica

(EHNA) o versión más grave de la enfermedad también se encuentra presente en la muestra, aunque en menor porcentaje que el HGNA simple.

Lo anterior concuerda con lo encontrado por un estudio realizado en el 2014 en Costa Rica, entre pacientes diabéticos, en el que se reporta una prevalencia de 72.3% para el hígado graso no alcohólico simple (HGNA), y de 14.1% para EHNA (Laculé-Murray et al., 2014).

La forma en la que se confirma la EHGNA en la mayoría de los estudios incluidos en la investigación coincide con lo sugerido por la guía de práctica clínica para el tratamiento de la EHGNA de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO), quienes indican que la ecografía o la resonancia magnética son los procedimientos de diagnóstico de primera elección para obtener imágenes de la EHGNA, por no ser invasivos (EASL et al., 2016).

El método utilizado para medir fibrosis en los estudios que realizaron la medición coincide igualmente con lo recomendado, lo cual es emplear elastografía transitoria (TE) o FibroScan® si el IMC  $\leq 35$  kg/ m<sup>2</sup> (Fassio et al., 2020); en la presente revisión seis estudios midieron la fibrosis por el método mencionado (método no invasivo), mientras que tres emplearon biopsia hepática (método invasivo) y siete estudios no indican realizar la medición.

El que muy pocos estudios emplearan biopsia hepática se puede explicar debido a que es un método riesgoso, al ser invasivo, y por lo tanto las recomendaciones actuales sugieren no realizarlo a todos los pacientes con EHGNA (Chalasanani et al., 2012; Sarmiento-Quintero et al., 2016), a pesar de ser el único método 100% confiable para demostrar, además de la esteatosis, inflamación y fibrosis (EASL et al., 2016).

La presencia de enzimas hepáticas elevadas (aspartato aminotransferasa (AST)  $\geq 33$  UI/L y/o alanina aminotransferasa (ALT)  $\geq 36$  UI/L) se da en la mayoría de los estudios incluidos, pero no en todos (cuatro estudios reportan enzimas hepáticas normales y dos no reportan el dato), característica que concuerda con la evidencia ya publicada, que indica que las enzimas hepáticas elevadas se encuentran en aproximadamente el 50% de los pacientes con EHGNA, lo cual se eleva a 80% en los pacientes con EHGNA avanzada; así la enfermedad presenta elevación de enzimas hepáticas en algunos pacientes y en otros no (Caballería et al., 2017; Ramírez et al., 2019; Rodrigo-Salinas, 2016; Sánchez-Castillo, 2015).

En cuanto al consumo de alcohol en la mayoría de los estudios (13 de 16) se controló mediante criterio de exclusión, de forma que los sujetos estudiados tuvieran un consumo bajo de alcohol, mayoritariamente definido en los estudios incluidos como  $< 30$  g/d hombres y  $< 20$  g/d mujeres; dato que concuerda con el protocolo de evaluación integral de pacientes sospechosos de EHGNA sugerido por EASL et al. (2016). Los tres estudios que no contemplan el consumo de alcohol en los criterios de exclusión son subanálisis de otros estudios más grandes, en los que se controla la variable consumo de alcohol en los resultados. La resistencia a la insulina expresada como un HOMA-IR (índice HOMA)  $\geq 3.2$ , es una característica presente en el promedio de los sujetos de todos los ensayos clínicos estudiados y en cuatro de los siete estudios observacionales (tres estudios observacionales no reportan la medición de este indicador). Este dato no sorprende ya que los estudios han demostrado una correlación positiva entre el contenido de grasa hepática y el HOMA-IR (Isokuorti et al., 2017); así mismo las investigaciones muestran que a niveles más altos de HOMA-IR mayor gravedad de la EHGNA (Chatterjee et al., 2020).

Los datos de índice de masa corporal (IMC) revelan que el sobrepeso u obesidad es una característica general de los sujetos analizados en los estudios, dato que concuerda con otras

investigaciones que muestran cómo la EHGNA es más prevalente en personas con sobrepeso u obesidad, y que la enfermedad aumenta significativamente con el grado de obesidad (Changoluisa, 2018; Laclé-Murray et al., 2014; Sánchez-Castillo, 2015).

Otro dato importante es que el promedio de la mayoría de los estudios revela obesidad abdominal (solamente dos estudios observacionales la descartaron en su promedio), lo cual concuerda con otras investigaciones que han encontrado que más del 70% de la población con EHGNA presente obesidad abdominal (Ashraf et al., 2017), tanto es así que EASL et al. (2016), en su guía de práctica clínica para el tratamiento de la EHGNA presenta la obesidad abdominal como uno de los factores de riesgo metabólico con los que se asocia la EHGNA. Resultó sorprendente que en la mayoría de los estudios los sujetos analizados en promedio presentaban un nivel de triglicéridos séricos normal o en el límite de la normalidad (11 de los 16 estudios); esto a pesar de que de acuerdo con lo descrito en la literatura los triglicéridos elevados en sangre es uno de los factores de riesgo metabólico asociados con EHGNA (EASL et al., 2016), y que estos están relacionados con la patogénesis de la enfermedad (Smith et al., 2020; Smith & Kahn, 2016).

En relación con los triglicéridos séricos, es importante destacar que en la mayoría de los estudios incluidos se presentó una desviación estándar alta, indicando que en cada estudio algunos de los sujetos estudiados si presentaban valores elevados. Por otra parte, según la evidencia, la dislipidemia se encuentra entre un 30% a un 50% de las personas con EHGNA (Rodrigo-Salinas, 2016), por lo que podría ser, como es el caso de lo encontrado en esta revisión sistemática, que exista EHGNA sin triglicéridos elevados.

Los resultados encontrados en esta investigación al respecto de las características de los pacientes con EHGNA concuerdan con los hallazgos de otros investigadores, que han descrito que la mayoría de estos pacientes tienen asociado factores de riesgo metabólico que

se vinculan con mayor riesgo para padecer la enfermedad, algunos de estos son la obesidad, la resistencia a la insulina o ya la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia; de hecho algunos autores describen la EHGNA como la manifestación hepática del síndrome metabólico (Ashraf et al., 2017; Bernal-Reyes et al., 2019; Chalasani et al., 2012; EASL et al., 2016; Ramírez et al., 2019; Rodrigo-Salinas, 2016; Sarmiento-Quintero et al., 2016).

### **5.1.2 Dieta mediterránea**

Todos los estudios incluidos en esta revisión abordan de una u otra forma la correlación entre dieta mediterránea (DMe) y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). En general los ensayos clínicos analizados realizan una intervención dietética utilizando la DMe y alguna dieta control. La duración de dichas intervenciones dietéticas varía desde los tres meses hasta los tres años, siendo la duración de seis meses la más frecuente, en cinco de los ensayos clínicos.

Los estudios observacionales incluidos, por su parte, miden la adherencia a la DMe y la correlacionan con los indicadores de la EHGNA. Cuatro lo hacen de forma transversal, uno de forma retrospectiva a un año y otros dos de forma prospectiva con más de 5 años de seguimiento.

En cuanto a la cantidad de energía se encuentran dos posibilidades, utilizadas en las intervenciones dietéticas de los ensayos clínicos; o bien *ad libitum* - sin restricción calórica (cuatro ensayos clínicos); o bien empleando restricción energética, conocida también como dieta hipocalórica (cinco ensayos clínicos), lo cual permite evaluar resultados en ambos escenarios.

Actualmente existe consenso en las guías de tratamiento para la EHGNA para sugerir que una combinación de una dieta hipocalórica (reducción diaria de 500-1000 kcal) combinada

con ejercicio de moderada intensidad (Fassio et al., 2020), por lo que la dieta sin restricción calórica es una novedad que se está empezando a ver en las intervenciones con dieta mediterránea.

Se encuentra que las características de la DMe empleadas en los estudios (distribución de macronutrientes: entre 40% y 45% de carbohidratos, 20% de proteína y entre 35% a 40% de grasa) concuerdan con lo descrito en la literatura en relación con la DMe (Bach-Faig et al., 2011; George et al., 2018; Lăcătușu et al., 2019; Trichopoulou et al., 2014; Urquiaga et al., 2017; Vilarnau et al., 2019) y en general coinciden con la DMe tradicional cretense, siendo Creta una isla del Mediterráneo históricamente con las tasas más bajas de enfermedades crónicas, utilizando como guía actual la pirámide de la dieta mediterránea, recomendada por la Fundación Dieta Mediterránea (Trichopoulou et al., 2014).

En cuanto a las grasas los estudios incluidos coinciden en que sean principalmente monoinsaturadas (MUFA), esencialmente aceite de oliva extra virgen; y grasas poliinsaturadas omega-3 ( $\omega$ 3PUFA), en todos los casos las grasas saturadas debían ser < 10%. De acuerdo con la evidencia existente una de las características de la dieta mediterránea es ser alta en antioxidantes, entre ellos los polifenoles, provenientes en buena medida del aceite de oliva extra virgen; estos polifenoles están asociados con disminución de biomarcadores inflamatorios (Billingsley & Carbone, 2018; Medina-Remón et al., 2017).

Las proteínas empleadas en las intervenciones de los ensayos clínicos o bien las tomadas en cuenta en los instrumentos para medir adherencia a la DMe en los estudios observacionales, son mayoritariamente de origen vegetal, aclarando que sea una dieta baja en carnes rojas, y que las aves de corral y el pescado sustitúan a la carne de res. Esto concuerda con algunas guías de tratamiento para la EHGNA, las cuales empiezan a sugerir la DMe como una dieta

saludable para la EHGNA, debido, entre otras cosas, a que está compuesta por una baja cantidad de grasas saturadas y proteínas animales (Fassio et al., 2020).

De acuerdo con lo descrito en la literatura la dieta mediterránea es una dieta moderada en carbohidratos que prioriza los que aportan fibra (George et al., 2018), así se observó en los resultados provenientes de las intervenciones dietéticas de los ensayos clínicos y en los instrumentos de medición de la DMe utilizados en los estudios observacionales incluidos en esta revisión sistemática.

Lo descrito en la literatura sobre que la DMe es un patrón dietético rico en vegetales y frutas (Urquiaga et al., 2017), también coincide con lo encontrado en esta revisión sistemática, ya que es uno de los puntos mencionados en la descripción de las intervenciones y tomado en cuenta en la medición de la adherencia a la DMe.

Como se mencionó antes, en los estudios observacionales se midió el grado de adherencia a la dieta mediterránea, éste fue medido por todos los estudios de tipo observacional incluidos, con variaciones en el instrumento empleado dependiendo del estudio; lo cual concuerda con la literatura que explica la existencia de varios índices o puntuaciones para medir adherencia a la DMe, entre los más conocidos se encuentran MDScale (*Escala de dieta mediterránea*), MFP (*Patrón de alimentación mediterránea*), MDS (*Puntuación de la dieta mediterránea*), SMDQ (*Cuestionario corto de la dieta mediterránea*) y el MedDiet score (Aoun et al., 2019).

En los estudios clínicos se observa que no hay una mención especial al respecto de la adherencia a la DMe, salvo describir el instrumento que se utiliza para medir la adherencia y brindar resultados de la efectividad de la dieta sobre la EHGNA, posiblemente porque al tratarse de intervenciones controladas se suele descartar de los resultados a los sujetos que no cumplen con el protocolo o abandonen el estudio de forma temprana.

Pese a lo anterior es importante mencionar que dos de los estudios destacan una mejor adherencia a la DMe en comparación con la dieta control de tipo baja en grasa (Pintó et al., 2019; Properzi et al., 2018), incluso en dietas sin restricción calórica; esto concuerda con lo descrito en las investigaciones que le atribuyen a la DMe una ventaja importante en comparación con las dietas bajas en grasas, ya que tiene mayor posibilidad de adherencia a largo plazo, a causa de su alta palatabilidad y diversidad (Bach-Faig et al., 2011).

Según los resultados encontrados la adherencia a la DMe es mayor entre las mujeres, y está correlacionada positivamente con el nivel socioeconómico; así mismo se observa de forma común entre los estudios incluidos que entre más grave sea el grado de EHGNA menor adherencia a la DMe; en relación a lo anterior un estudio transversal publicado en el 2019, al respecto de los determinantes de la adherencia a la DMe, encontró que las mujeres con alta adherencia a la DMe eran más educadas y tenían menos probabilidades de estar desempleadas (Maugeri et al., 2019), lo cual puede relacionarse con un mayor nivel socioeconómico.

### **5.1.3 Beneficios de la dieta mediterránea en el manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico**

Los beneficios de la DMe en el manejo de la EHGNA se determinan en esta investigación mediante los cambios en indicadores diagnósticos de la EHGNA tras las intervenciones con dieta mediterránea, en los ensayos clínicos, o bien tras estudiar las correlaciones entre la adherencia a la DMe y los indicadores mencionados de la enfermedad, en los estudios observacionales.

En cuanto a los beneficios de la DMe en relación con la esteatosis hepática los resultados van en dos líneas, por una parte, lo relacionado a la probabilidad de llegar a tener esteatosis

hepática si se tiene alta adherencia a la DMe y por otra parte el efecto de la DMe sobre la esteatosis hepática de personas que ya tienen EHGNA.

Los resultados de esta revisión sistemática indica un posible menor riesgo de llegar a esteatosis hepática con una mayor adherencia a la DMe, esto determinado por los estudios observacionales, solamente uno de los estudios, entre los que indagó este aspecto, no encontró relación (Kontogianni et al., 2014), mientras que cuatro encontraron correlación inversa significativa (Baratta et al., 2017; Khalatbari-Soltani et al., 2019, 2020; Jiantao Ma et al., 2018).

Sin embargo, sobre el aspecto anterior, se necesita más investigación ya que, por una parte, si bien la esteatosis, en los estudios que evaluaron esto, es menor en personas con alta adherencia a la DMe, esta sigue siendo aún elevada para este grupo (Baratta et al., 2017), en algunos estudios se atenúa al ajustar la adiposidad como covariable (Khalatbari-Soltani et al., 2019), mientras que en otros casos permaneció significativo (Khalatbari-Soltani et al., 2020; Jiantao Ma et al., 2018), pero varió dependiendo del índice de esteatosis utilizado (Khalatbari-Soltani et al., 2020).

Además, la evidencia de ensayos clínicos es escasa al respecto de la prevalencia de esteatosis hepática (solamente un estudio indagó sobre este punto (Pintó et al., 2019)), esto debido a que la mayoría se centran en estudiar el efecto de la DMe en pacientes ya con EHGNA.

Lo anterior concuerda con lo descrito por ESPEN (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo) que indica cómo la evidencia no es clara con respecto a la prevención de la aparición de la EHGNA (Plauth et al., 2019).

En cuanto lo efectiva que es la DMe para disminuir la esteatosis hepática en pacientes con EHGNA, los resultados de esta investigación indican que tiene alta efectividad en este aspecto, ya que todos los estudios que indagaron sobre este punto encontraron disminución

de esteatosis hepática con el consumo de una DMe (ensayos clínicos) o con alta adherencia a la DMe (estudios observacionales), de hecho la disminución fue significativa en todos los casos salvo uno (seis ensayos clínicos y cuatro estudios observaciones). Así las cosas, de acuerdo con lo encontrado la dieta mediterránea es efectiva para disminuir la esteatosis en pacientes con EHGNA y así proteger contra la versión más grave de la enfermedad: EHNA o fibrosis.

Algunos de los consensos de tratamiento para EHGNA han empezado a incluir la recomendación de la DMe, concordando con lo encontrado en esta investigación sobre su efectividad para reducir la esteatosis hepática en estos pacientes (Fassio et al., 2020; Plauth et al., 2019).

La disminución de la fibrosis en pacientes con la versión más grave de la enfermedad (EHNA) es otro punto relevante; sin embargo, en cuanto a esto la evidencia encontrada en esta revisión sistemática no es concluyente. Ningún estudio observacional indagó sobre este aspecto, mientras que los ensayos clínicos que investigaron la disminución de la fibrosis (cinco estudios indagaron esto, mientras que otros cuatro no) encontraron en su mayoría una mejoría no significativa (dos encontraron mejoría significativa y tres no significativa).

La evidencia existente coincide con lo encontrado al afirmar que; solamente una reducción de peso mayor al 10%, inducido por cambios en el estilo de vida, está asociada a regresión de la fibrosis en pacientes que ya la presentan (Vilar-Gomez et al., 2015); si bien esta reducción de peso se debe lograr de una forma integral que incluyan cambios en la alimentación además de ejercicio, ya que por ahora no hay datos sobre el efecto del ejercicio solo en las características histológicas de la fibrosis (Plauth et al., 2019).

En cuanto a la función hepática los resultados de esta revisión sistemática indican un posible pero no claro efecto beneficioso de la DMe sobre las enzimas hepáticas alteradas,

especialmente ALT y/o AST, respaldado por cuatro de los ensayos clínicos (Biolato et al., 2019; Gelli et al., 2017; Marin-Alejandre et al., 2019; Properzi et al., 2018) y tres estudios observacionales (Rocio Aller et al., 2015; Baratta et al., 2017; Jiantao Ma et al., 2018), que encontraron una asociación significativa de la DMe con mejoría de enzimas hepáticas.

Sin embargo, más investigación es necesaria ya que tres estudios no encontraron ningún efecto de la DMe sobre las enzimas hepáticas (Abenavoli et al., 2017; Khalatbari-Soltani et al., 2020; Pintó et al., 2019) y otros tres encontraron una mejoría pero no significativa (Katsagoni et al., 2018; Khalatbari-Soltani et al., 2019; Ryan et al., 2013).

Esta inconsistencia en los resultados puede deberse a que las enzimas hepáticas no siempre están vinculadas a la EHGNA y se pueden encontrar pacientes con la enfermedad sin alteración de las enzimas hepáticas (Caballería et al., 2017; Ramírez et al., 2019; Rodrigo-Salinas, 2016; Sánchez-Castillo, 2015), aunque la EHGNA si es la principal razón por la cual las enzimas hepáticas se elevan inesperadamente (EASL et al., 2016).

Al respecto de lo anterior un reciente metaanálisis sobre la relación entre dieta mediterránea e hígado graso encontró una tendencia no significativa a reducción para ALT al consumir una DMe, sin embargo, indica que, ya que el grado de cambio en las enzimas hepáticas no está de acuerdo con el desarrollo o grado de EHGNA, no se espera su alteración después del consumo de DMe (Akhlaghi et al., 2020).

Por otra parte, la evidencia publicada respalda que se logra una mejora de las enzimas hepática y la histología, en pacientes de EHGNA con sobrepeso u obesidad, al inducir una pérdida de peso del 7% al 10% (EASL et al., 2016; Plauth et al., 2019), aspecto que podría estar relacionado, en esta revisión, con que algunos estudios encontrados hallaran efectividad y otros no; ya que algunos estudios resultaron en pérdida de peso significativa y otros no.

De acuerdo con lo encontrado en esta revisión sistemática la dieta mediterránea mejora la sensibilidad a la insulina reduciendo el HOMA-IR en pacientes con EHGNA (índice HOMA indicador de resistencia a la insulina), ya que solamente uno de los estudios, que incluyó ese indicador, no encontró relación y 10 estudios asociaron la DMe con una mejoría en el HOMA-IR (siete de ellos de forma significativa).

La evidencia sobre que la DMe mejora la sensibilidad a la insulina es ampliamente conocida y concuerda con lo encontrado en algunos de los consensos actuales de tratamiento para la EHGNA, que concluyen que la DMe está asociada a un menor grado de resistencia a la insulina y a una enfermedad de hígado graso menos grave en pacientes con EHGNA (Plauth et al., 2019); e igualmente concuerda con un reciente metaanálisis publicado que encontró que el HOMA-IR mostró una reducción significativa después del consumo de DMe (Akhlaghi et al., 2020).

Siendo la resistencia a la insulina uno de los factores fisiopatológicos más importantes relacionados con la acumulación de grasa hepática (Lanuza et al., 2018; Rodrigo-Salinas, 2016; Sarmiento-Quintero et al., 2016) la reducción que demuestra este indicador al seguir una dieta mediterránea podría explicar en parte la disminución de esteatosis hepática en los pacientes de EHGNA claramente observada en los resultados.

En cuanto a la dislipidemia esta investigación encuentra que la DMe tiene una evidente influencia en mejorar los triglicéridos séricos, ya que todos los estudios que indagaron al respecto asociaron a la DMe con una mejoría en este indicador (siete de forma significativa y tres de forma no significativa). En cuanto al colesterol total en sangre no resulta evidente la mejoría, pues de ocho estudios que indagaron al respecto la mejora fue significativa con dieta mediterránea solamente para dos, y en los otros seis fue no significativa.

Lo anterior concuerda con el metaanálisis publicado por Akhlaghi et al. (2020), el cual encontró una reducción significativa de los triglicéridos con el consumo de una dieta mediterránea, pero el efecto para el colesterol total fue apenas una tendencia a reducción y no encontró ningún efecto específico para el colesterol LDL y HDL.

Al respecto de la obesidad en relación con la dieta mediterránea, se observa en los resultados de los ensayos clínicos que la DM sin restricción calórica o *ad libitum* parece reducir el peso solamente de forma no significativa (tres de los cuatro ensayos clínicos sin restricción calórica), mientras que en los casos en los que se produjo pérdida de peso significativa fue cuando la DMe se acompañó de restricción calórica (cuatro de los cinco estudios con restricción de energía). Sin embargo, es destacable que ninguno de las intervenciones con DMe *ad libitum* produjo un aumento de peso.

Lo anterior coincide con la evidencia existente, la cual muestra que una dieta mediterránea moderadamente alta en grasas insaturadas no favorece el aumento de peso, por el contrario, incluso puede contribuir a la pérdida de peso (Beulen et al., 2018; Ramon Estruch et al., 2019).

Resulta importante destacar que esta investigación encontró que, incluso en los estudios con DMe *ad libitum* que no resultaron en una disminución significativa del peso, se observaron reducciones significativas en la esteatosis hepática en pacientes con EHGNA; lo cual concuerda con lo descrito por investigaciones recientes (Cueto-Galán et al., 2017).

Pese a lo anterior existe acá una discrepancia, ya que las recomendaciones más extendidas para el tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesidad con EHGNA, recomiendan inducir una pérdida de peso de entre 500 a 1000 gramos por semana, hasta llegar a una pérdida de peso de entre 7% y 10%, para disminuir la grasa hepática y la bioquímica (Chalasanani et al.,

2012; EASL et al., 2016; Plauth et al., 2019), por lo que esta revisión sistemática aporta evidencia para nuevas opciones de tratamiento.

Por otra parte, resulta interesante que, aunque el peso no disminuyera significativamente, e independientemente de si la dieta fue con o sin restricción calórica, el IMC en general disminuyó de forma significativa, esta evidencia está respaldada por los ensayos clínicos y los estudios observacionales. La circunferencia de cintura, de acuerdo con los resultados encontrados, tiene un comportamiento similar al IMC, aunque su disminución parece menos clara y cuenta con menos respaldo de parte de los estudios observacionales, por lo que se necesita más investigación en relación con la disminución de la circunferencia de cintura.

Lo anterior en relación al IMC concuerda con un reciente estudio transversal publicado en el 2019, en relación con los determinantes de la adherencia a la DMe, el cual encontró que las personas con mayor adherencia a la DMe exhibieron un IMC más bajo que aquellos que se adhirieron menos a DMe, lo que resultó en una menor prevalencia de sobrepeso y obesidad (Maugeri et al., 2019). Así mismo la reducción en el IMC encontrada concuerda con lo observado en el metaanálisis publicado por Akhlaghi et al. (2020), el cual destaca una disminución significativa del IMC después del consumo de una DMe.

Si bien la actividad física es un factor que podría afectar los resultados, en relación con la disminución del IMC, y se sabe que es así en dos de los ensayos clínicos ya que incluían intervención de actividad física; otros seis ensayos clínicos controlaron la actividad física e indican ya sea que se ajustó para que no interfiriera o bien reportan que no tuvo cambio significativo, de forma que no interfirió. En el caso de los estudios observacionales la actividad física no fue medida o no fue reportada en tres estudios, mientras que los restantes cuatro estudios si indican que se midió y que no varió entre los grupos o bien se ajustó para que no interfiriera.

#### **5.1.4 Efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico**

Esta revisión sistemática encuentra que la dieta mediterránea es efectiva para pacientes con EHGNA, encontrando mayor efecto en unos indicadores que en otros. En ningún caso los indicadores empeoraron, lejos de eso en el mayor parte de los casos tuvieron una mejoría, aunque esta fuera no significativa y para varios indicadores la mejoría fue significativa. Solamente en contados estudios se tuvo resultado nulo sobre algún aspecto.

Una mayor adherencia a la dieta mediterránea no fue efectiva en esta revisión sistemática para reducir la probabilidad de tener EHGNA (aspecto en el cual falta más investigación), pero sí fue efectiva para lograr una menor gravedad de la enfermedad (es decir, menor probabilidad de EHNA, esteatosis hepática menos grave) en pacientes con EHGNA, concordando con otras investigaciones (EASL et al., 2016; Fassio et al., 2020; Plauth et al., 2019).

La efectividad de la dieta mediterránea sobre ciertos indicadores, como disminución del peso, función hepática y fibrosis, parecen ser significativos sólo si se acompaña de restricción calórica y ejercicio físico que lleve a una pérdida de peso significativa; como lo sugiere el documento de consenso sobre el manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) de España (Rocío Aller et al., 2018), el cual recomienda una dieta mediterránea hipocalórica y 200 minutos por semana de ejercicio aeróbico.

Sin embargo, esta revisión sistemática encuentra que la dieta mediterránea, aún sin restricción calórica y sin inducir pérdida de peso significativa, demuestra ser efectiva como tratamiento para pacientes con EHGNA en su versión simple, disminuyendo claramente y de forma significativa indicadores como esteatosis hepática, resistencia a la insulina,

triglicéridos e IMC; lo cual concuerda con lo encontrado por el metaanálisis de Akhlaghi et al. (2020).

Por otra parte, se encuentra en los resultados que es necesaria más investigación en relación con el efecto de la DMe sobre la prevalencia de la EHGNA, las enzimas hepáticas alteradas y la disminución de la circunferencia de cintura, ya que la actual evidencia no es clara para determinar la efectividad en estos aspectos.

Además de los beneficios de la DMe observados en esta investigación para el tratamiento de la EHGNA, se suman los conocidos beneficios cardiovasculares (Ramón Estruch et al., 2018) y, por otra parte, los también conocidos beneficios relacionados con disminuir la inflamación asociada al síndrome metabólico, tras consumir una DMe, incluso en ausencia de pérdida de peso (Richard et al., 2013).

Lo descrito resulta relevante ya que se sabe que la mayoría de las muertes de pacientes con EHGNA son atribuibles a enfermedades cardiovasculares (Fassio et al., 2020) y se conoce también que la EHGNA está íntimamente ligada con el síndrome metabólico (Ashraf et al., 2017; Bernal-Reyes et al., 2019; Chalasani et al., 2012; EASL et al., 2016; Ramírez et al., 2019; Rodrigo-Salinas, 2016; Sarmiento-Quintero et al., 2016).

Dicho lo anterior, se infieren amplios beneficios adicionales si los pacientes con EHGNA siguen una dieta mediterránea, la cual además está vinculada, como se ha mencionado en otras partes de esta investigación, con mayor adherencia a largo plazo debido a su mayor palatabilidad, comparada con dietas como la baja en grasa (Bach-Faig et al., 2011; Pintó et al., 2019; Properzi et al., 2018), por lo que puede resultar más fácil de seguir para los pacientes.

Debido a que los pacientes con la versión más grave de la enfermedad, o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), como se describió antes, no mejoran la fibrosis solamente con dieta, sino

que es necesario ejercicio y restricción calórica para lograr pérdida significativa de peso; y tomando en consideración los beneficios cardiovasculares y metabólicos de la dieta mediterránea mencionados los párrafos anteriores; se vislumbra que una intervención con dieta mediterránea hipocalórica junto con ejercicio puede ser efectiva para pacientes con EHNA.

Lo anterior estaría en sintonía con la recomendación actual de ESPEN (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo) para pacientes de EHNA con sobrepeso / obesidad, para quienes recomienda utilizar como tratamiento de primera línea una intervención intensiva en el estilo de vida que lleve a la pérdida de peso junto con un aumento de la actividad física (Plauth et al., 2019).

Para finalizar la discusión esta revisión sistemática encuentra que la efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas está en relación con que disminuye de forma significativa la esteatosis hepática, la resistencia a la insulina, los triglicéridos y el IMC; aportando además beneficios para disminuir el riesgo cardiovascular, a la vez que reporta una mejor adherencia que otros tratamientos nutricionales. Lo anterior concuerda con algunos consensos que ya recomiendan que para pacientes con EHGNA la composición de macronutrientes debe ajustarse de acuerdo con la dieta mediterránea (EASL et al., 2016).

### **5.1.5 Consecuencias y posibles aplicaciones prácticas de la investigación**

Los hallazgos de esta investigación proveen información que podría ser de mucha utilidad en la práctica clínica, ya que provee evidencia científica para indicar dieta mediterránea a pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y deja claro en cuales

casos es indispensable que este tratamiento se acompañe de restricción energética y ejercicio físico y en cuales podría funcionar incluso sin esto.

Los resultados de esta revisión sistemática aportan evidencia sobre la importancia de realizar intervenciones de educación nutricional para incentivar una cada vez mayor adherencia a la dieta mediterránea en pacientes con EHGNA, o con alto riesgo de esta; como lo son los pacientes con sobrepeso u obesidad, prediabéticos, diabéticos o los pacientes con síndrome metabólico en general.

Por otra parte, la investigación brinda respaldo para que el gobierno, la comunidad científica y educativa, promuevan políticas y mayor investigación sobre cómo aumentar la adherencia de la población a la dieta mediterránea en países no mediterráneos, esto en vista de su múltiples beneficios para la salud, tal como se ha hecho en países como Australia en años recientes (George et al., 2018). Así mismo esta investigación deja ver aspectos de la efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico que en necesario investigar más, lo que repercute en otras investigaciones futuras.

#### **5.1.6 Limitaciones de los resultados**

Se identifican diversas limitaciones que podrían afectar los resultados, entre ellas la dificultad de una investigación cualitativa para comparar resultados de estudios observaciones con los de ensayos clínicos, así mismo la disparidad entre los diferentes métodos utilizados por los estudios para medir la esteatosis hepática, debido a la amplia variedad de índices existentes. De igual forma las diferencias entre los grados de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, de los sujetos analizados en los diferentes estudios podría ser una limitante para los resultados. Así como que algunos estudios observacionales incluían pacientes sanos y otros no, lo que dificulta comparar resultados en cuanto a prevalencia.

Sobre las intervenciones dietéticas también podría haber limitaciones, ya que algunas intervenciones utilizaron la dieta mediterránea sin restricción calórica y otras con restricción calórica; así como también hubo diferencias en cuanto a la dieta control utilizada y la duración de los estudios, todo lo cual puede resultar en limitar los resultados.

Respecto a los estudios observacionales se encontraron muchas diferencias entre las puntuaciones utilizadas para medir la adherencia a la dieta mediterránea entre los diferentes estudios, principalmente la variación se da en la cantidad de preguntas y puntos; lo cual puede llevar a limitaciones en los resultados y dificultad para comparar y homogeneizar.

Debido al tipo de investigación realizada es cualitativa, revisión sistemática, los resultados no se pueden comparar de forma tan certera como se realizaría en un análisis cuantitativo, como lo hubiera hecho un metaanálisis.

Si bien este estudio encuentra que para algunos indicadores parece haber un resultado favorable pero no tan claro y para otros indicadores los estudios indican alta efectividad, no es posible, por el tipo de investigación, indicar datos exactos sobre la efectividad en los diferentes aspectos.

Que la mayoría de los estudios que resultaron elegibles fueron realizados en países del mediterráneo, lo que limita la generalización de los resultados a otras poblaciones; sin embargo, se incluyen dos estudios de Australia y uno de Estados Unidos, lo que suaviza un poco esta limitante.

Es importante destacar que en algunos estudios no se controló el factor actividad física (tres estudios), mientras que en otros tres estudios no se reportan datos de actividad física; por lo que si bien la mayoría de los estudios (10) si controló esta covariable para poder afirmar que los resultados no se debían a la actividad física, algunos no lo hicieron

Uno de los estudios incluidos se realizó en población exclusivamente adulta mayor, lo que puede limitar los resultados.

## **CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 6.1 CONCLUSIONES

- 1 En general la evidencia de ensayos clínicos y estudios observacionales indica que la dieta mediterránea es efectiva sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), mejorando la esteatosis hepática, la resistencia a la insulina, los triglicéridos y el índice de masa corporal en pacientes con EHGNA, logrando así una menor gravedad de la enfermedad y menor probabilidad de llegar a esteatohepatitis no alcohólica.
- 2 En cuanto a las características de la enfermedad del hígado graso encontradas, se incluye esteatosis hepática en más del 5% de los hepatocitos, con o sin fibrosis; algunos sujetos presentaban enzimas hepáticas alteradas, mientras que otros no; en general con un consumo bajo de alcohol (< 30 g/d hombres y < 20 g/d mujeres); resistencia a la insulina (índice HOMA  $\geq 3.2$ ), IMC  $>25\text{kg/m}^2$ , en promedio con obesidad abdominal (circunferencia de cintura  $\geq 88$  cm mujeres y  $\geq 102$  cm hombres) y nivel de triglicéridos séricos normal o en el límite de la normalidad (150-199 mg/dL o 1.8-2.2 mmol/L).
- 3 Para esta investigación las características de la dieta mediterránea fueron así: con o sin restricción calórica; los macronutrientes se distribuyeron entre 40% y 45% de carbohidratos, 20% de proteína y entre 35% a 40% de grasa; las grasas principalmente monoinsaturadas (MUFA), esencialmente aceite de oliva extra virgen, y grasas poliinsaturadas omega-3 ( $\omega 3$ PUFA), con < 10% de grasas saturadas; las proteínas principalmente de origen vegetal y prefiriendo aves de corral y pescado sobre carne de res; carbohidratos principalmente altos en fibra; con un alto contenido de vegetales y frutas.
- 4 Los beneficios de la dieta mediterránea en el manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas, de acuerdo con lo encontrado en ensayos clínicos y

estudios observacionales por esta revisión sistemática, son la disminución significativa de: la esteatosis hepática, la resistencia a la insulina, los triglicéridos y el índice de masa corporal (IMC); aportando además beneficios para disminuir el riesgo cardiovascular, a la vez que reporta una mejor adherencia que otros tratamientos nutricionales.

- 5 De acuerdo con lo encontrado en esta revisión sistemática se determina que la dieta mediterránea es efectiva sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en su versión simple, aún sin restricción energética ni ejercicio físico; sin embargo, la dieta mediterránea por sí misma no es efectiva, de acuerdo con los resultados encontrados, sobre la enfermedad ya avanzada con fibrosis (esteatohepatitis no alcohólica).
- 6 Es necesaria más investigación en relación con el efecto de la dieta mediterránea sobre la prevalencia de la EHGNA, así como sobre la disminución de las enzimas hepáticas alteradas y la disminución de la circunferencia de cintura en pacientes ya con EHGNA; ya que la actual evidencia no es clara para determinar la efectividad en estos aspectos.
- 7 Se necesita más investigación sobre las ventajas de la dieta mediterránea con restricción calórica y ejercicio, sobre otras dietas igualmente con restricción calórica y combinadas con ejercicio, en pacientes con la versión más grave de la enfermedad (esteatohepatitis no alcohólica).

## 6.2 RECOMENDACIONES

- Realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados en relación con la efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en países latinoamericanos y en general en países no mediterráneos.
- Controlar la actividad física como covariable en los estudios, de forma que no sea un factor de confusión en los resultados.
- Utilizar métodos cuantitativos de imágenes médicas para determinar el grado de esteatosis hepática y evitar utilizar índices, esto para lograr resultados más certeros y comparables entre los diferentes estudios.
- Incluir en las investigaciones todos los indicadores relacionados con la enfermedad del hígado graso no alcohólico, de forma que se puedan comparar de mejor manera los estudios entre sí.
- Utilizar una de las puntuaciones de adherencia a la dieta mediterránea que sean más conocidos y más ampliamente utilizados, como el MDScale o el MedDiet score, de forma que los estudios se puedan comparar más fácilmente en revisiones sistemáticas o metaanálisis.
- Realizar más ensayos clínicos controlados y aleatorizados que estudien el efecto de la dieta mediterránea en la prevención de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.
- Ampliar la investigación con relación a la efectividad de la dieta mediterránea sin restricción calórica y con restricción calórica sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

- Efectuar más revisiones sistemáticas y metaanálisis con respecto a la efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

- Abenavoli, L., Greco, M., Milic, N., Accattato, F., Foti, D., Gulletta, E., & Luzzza, F. (2017). Effect of Mediterranean Diet and Antioxidant Formulation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Study. *Nutrients*, 9(8), 870-870. <https://doi.org/10.3390/nu9080870>
- Akhlaghi, M., Ghasemi-Nasab, M., & Riasatian, M. (2020). Mediterranean diet for patients with non-alcoholic fatty liver disease, a systematic review and meta-analysis of observational and clinical investigations. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 19(1), 575-584. <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00475-2>
- Aller, Rocío, Fernández-Rodríguez, C., lo Iacono, O., Bañares, R., Abad, J., Carrión, J. A., García-Monzón, C., Caballería, J., Berenguer, M., Rodríguez-Perálvarez, M., Miranda, J. L., Vilar-Gómez, E., Crespo, J., García-Cortés, M., Reig, M., Navarro, J. M., Gallego, R., Genescà, J., Arias-Loste, M. T., ... Romero-Gómez, M. (2018). Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterología y Hepatología*, 41(5), 328-349. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.003>
- Aller, Rocio, Izaola, O., de la Fuente, B., & De Luis Román, D. A. (2015). Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non alcoholic fatty liver disease / La dieta mediterránea se asocia con la histología hepática en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Nutrición Hospitalaria*, 32(6), 2518-2524. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.10074>

- Anania, C., Perla, F. M., Olivero, F., Pacifico, L., & Chiesa, C. (2018). Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, *24*(19), 2083-2094. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i19.2083>
- Aoun, C., Papazian, T., Helou, K., El Osta, N., & Khabbaz, L. R. (2019). Comparison of five international indices of adherence to the Mediterranean diet among healthy adults: Similarities and differences. *Nutrition Research and Practice*, *13*(4), 333-343. <https://doi.org/10.4162/nrp.2019.13.4.333>
- Asbaghi, O., Choghakhori, R., Ashtary-Larky, D., & Abbasnezhad, A. (2020). Effects of the Mediterranean diet on cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, *37*, 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.03.003>
- Ashraf, N., Sarfraz, T., Mumtaz, Z., & Rizwan, M. (2017). Prevalence of Metabolic Risk Factors in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, *67*(2), 259-263.
- Bach-Faig, A., Berry, E. M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., Medina, F. X., Battino, M., Belahsen, R., Miranda, G., & Serra-Majem, L. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*, *14*(12A), 2274-2284. <https://doi.org/10.1017/S1368980011002515>
- Baratta, F., Pastori, D., Polimeni, L., Bucci, T., Ceci, F., Calabrese, C., Ernesti, I., Pannitteri, G., Violi, F., Angelico, F., & Del Ben, M. (2017). Adherence to Mediterranean Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect on Insulin Resistance. *The American Journal of Gastroenterology*, *112*(12), 1832-1839. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.371>

- Bernal-Reyes, R., Castro-Narro, G., Malé-Velázquez, R., Carmona-Sánchez, R., González-Huezo, M. S., García-Juárez, I., Chávez-Tapia, N., Aguilar-Salinas, C., Aiza-Haddad, I., Ballesteros-Amozurrutia, M. A., Bosques-Padilla, F., Castillo-Barradas, M., Chávez-Barrera, J. A., Cisneros-Garza, L., Flores-Calderón, J., García-Compeán, D., Gutiérrez-Grobe, Y., Higuera de la Tijera, M. F., Kershenobich-Stalnikowitz, D., ... Velarde-Ruiz Velasco, J. A. (2019). Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista de Gastroenterología de México*, 84(1), 69-99. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.11.007>
- Beulen, Y., Martínez-González, M. A., Van de Rest, O., Salas-Salvadó, J., Sorlí, J. V., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Estruch, R., Santos-Lozano, J. M., Schröder, H., Alonso-Gómez, A., Serra-Majem, L., Pintó, X., Ros, E., Becerra-Tomas, N., González, J. I., Fitó, M., Martínez, J. A., & Gea, A. (2018). Quality of Dietary Fat Intake and Body Weight and Obesity in a Mediterranean Population: Secondary Analyses within the PREDIMED Trial. *Nutrients*, 10(12), 2011. <https://doi.org/10.3390/nu10122011>
- Billingsley, H. E., & Carbone, S. (2018). The antioxidant potential of the Mediterranean diet in patients at high cardiovascular risk: An in-depth review of the PREDIMED. *Nutrition & Diabetes*, 8(1), 13. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0025-1>
- Biolato, M., Manca, F., Marrone, G., Cefalo, C., Racco, S., Miggiano, G. A., Valenza, V., Gasbarrini, A., Miele, L., & Grieco, A. (2019). Intestinal permeability after Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 25(4), 509-520. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i4.509>
- Caballería, L., Majeed, I., Martínez, A., Arteaga, I., & Torán, P. (2017). Esteatosis hepática: Diagnóstico y seguimiento. *FMC. Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 24(7), 378-389. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2017.03.001>

- Cantero, I., Abete, I., Babio, N., Arós, F., Corella, D., Estruch, R., Fitó, M., Hebert, J. R., Martínez-González, M. Á., Pintó, X., Portillo, M. P., Ruiz-Canela, M., Shivappa, N., Wärnberg, J., Gómez-Gracia, E., Tur, J. A., Salas-Salvadó, J., Zulet, M. A., & Martínez, J. A. (2018). Dietary Inflammatory Index and liver status in subjects with different adiposity levels within the PREDIMED trial. *Clinical Nutrition*, *37*(5), 1736-1743. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.027>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., Charlton, M., & Sanyal, A. J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, *55*(6), 2005-2023. <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
- Changoluisa, E. (2018). *Prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica relacionada con sobrepeso en pacientes ambulatorios del hospital metropolitano de Quito enero a junio 2017*. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/16394>
- Chatterjee, A., Basu, A., Das, K., Singh, P., Mondal, D., Bhattacharya, B., Roychoudhury, S., Majumder, P. P., Chowdhury, A., & Basu, P. (2020). Hepatic transcriptome signature correlated with HOMA-IR explains early nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Annals of Hepatology*, *19*(5), 472-481. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.06.009>
- Cubero-Alpízar, C., Rojas-Valenciano, L. P., Cubero-Alpízar, C., & Rojas Valenciano, L. P. (2017). Comportamiento de la diabetes mellitus en Costa Rica. *Horizonte sanitario*, *16*(3), 211-220. <https://doi.org/10.19136/hs.a16n3.1871>

- Cueto-Galán, R., Barón, F. J., Valdivielso, P., Pintó, X., Corbella, E., Gómez-Gracia, E., Wärnberg, J., & los investigadores del Estudio PREDIMED. (2017). Changes in fatty liver index after consuming a Mediterranean diet: 6-year follow-up of the PREDIMED-Malaga trial. *Medicina Clinica*, *148*(10), 435-443. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.032>
- del Busto, A., Cabrera, J. O., & Guanche, O. (2017). Cintura hipertrigliceridémica y enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes hipertensos. *Hypertriglyceridemic waist and nonalcoholic fatty liver disease in hypertensive patients.*, *56*(1), 4-14.
- EASL, E. A. for the S. of the L., EASD, E. A. for the S. of D., & EASO, E. A. for the S. of O. (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts*, *9*(2), 65-90. <https://doi.org/10.1159/000443344>
- Estruch, Ramon, Martínez-González, M. A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Fitó, M., Chiva-Blanch, G., Fiol, M., Gómez-Gracia, E., Arós, F., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Pintó, X., Buil-Cosiales, P., Sorlí, J. V., Muñoz, M. A., Basora-Gallisá, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Mir, M., Ros, E., & PREDIMED Study Investigators. (2019). Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: A prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, *7*(5), e6-e17. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30074-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30074-9)
- Estruch, Ramón, Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., Fitó, M.,

- Gea, A., ... Martínez-González, M. A. (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal of Medicine*, 378(25), e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
- Fassio, E., Dirchwolf, M., & Barreyro, F. J. (2020). Guía de diagnóstico y tratamiento del hígado graso no alcohólico de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. *Medicina (Buenos Aires)*, 80, 371-387.
- Fei, N., Bruneau, A., Zhang, X., Wang, R., Wang, J., Rabot, S., Gérard, P., & Zhao, L. (2020). Endotoxin Producers Overgrowing in Human Gut Microbiota as the Causative Agents for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *MBio*, 11(1). <https://doi.org/10.1128/mBio.03263-19>
- Fiori, E., Lamazza, A., Masi, E. D., Schillaci, A., Crocetti, D., Antoniozzi, A., Sterpetti, A. V., & Toma, G. D. (2015). Association of Liver Steatosis with Colorectal Cancer and Adenoma in Patients with Metabolic Syndrome. *Anticancer Research*, 35(4), 2211-2214.
- Garcia-Arellano, A., Martínez-González, M. A., Ramallal, R., Salas-Salvadó, J., Hébert, J. R., Corella, D., Shivappa, N., Forga, L., Schröder, H., Muñoz-Bravo, C., Estruch, R., Fiol, M., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Ros, E., Rekondo, J., Toledo, E., Razquin, C., Ruiz-Canela, M., ... Sáez, G. (2019). Dietary inflammatory index and all-cause mortality in large cohorts: The SUN and PREDIMED studies. *Clinical Nutrition*, 38(3), 1221-1231. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.003>
- Garzona Navas, A. F., & Esquivel Zúñiga, M. R. (2014). Enfermedad de hígado graso no alcohólico: Un problema silente en la salud Costarricense. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 23(2), 129-136.

- Gelli, C., Tarocchi, M., Abenavoli, L., Di Renzo, L., Galli, A., & De Lorenzo, A. (2017). Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23(17), 3150-3162. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3150>
- George, E. S., Forsyth, A., Itsiopoulos, C., Nicoll, A. J., Ryan, M., Sood, S., Roberts, S. K., & Tierney, A. C. (2018). Practical Dietary Recommendations for the Prevention and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 9(1), 30-40. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx007>
- George, E. S., Kucianski, T., Mayr, H. L., Moschonis, G., Tierney, A. C., Itsiopoulos, C., & Nutrients. (2018). A Mediterranean Diet Model in Australia: Strategies for Translating the Traditional Mediterranean Diet into a Multicultural Setting. *Nutrients*, Vol 10, Iss 4, p 465 (2018). <https://doi.org/10.3390/nu10040465>
- Gómez, G., Quesada, D., & Monge-Rojas, R. (2020). *ILSI / Perfil antropométrico y prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población urbana de Costa Rica entre los 20 y 65 años agrupados por sexo: Resultados del Estudio Latino Americano de Nutrición y Salud*. <https://ilsimesoamerica.org/publication/perfil-antropometrico-y-prevalencia-de-sobrepeso-y-obesidad-en-la-poblacion-urbana-de-costa-rica-entre-los-20-y-65-anos-agrupados-por-sexo-resultados-del-estudio-latino-americano-de-nutricion-y-salud/>
- He, K., Li, Y., Guo, X., Zhong, L., & Tang, S. (2020). Food groups and the likelihood of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 124(1), 1-13. <https://doi.org/10.1017/S0007114520000914>
- Hernández, Á., Castañer, O., Goday, A., Ros, E., Pintó, X., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Corella, D., Arós, F., Serra-Majem, L., Martínez-González, M. Á., Fiol, M., Lapetra,

- J., Torre, R. de la, López-Sabater, M. C., & Fitó, M. (2017). The Mediterranean Diet decreases LDL atherogenicity in high cardiovascular risk individuals: A randomized controlled trial. *Molecular Nutrition & Food Research*, *61*(9), 1601015. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201601015>
- Hernández, Á., Sanllorente, A., Castañer, O., Martínez-González, M. Á., Ros, E., Pintó, X., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Corella, D., Alonso-Gómez, Á. M., Serra-Majem, L., Fiol, M., Lapetra, J., Gómez-Gracia, E., de la Torre, R., Lamuela-Raventós, R.-M., & Fitó, M. (2019). Increased Consumption of Virgin Olive Oil, Nuts, Legumes, Whole Grains, and Fish Promotes HDL Functions in Humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, *63*(6), e1800847. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800847>
- Hernández Álvaro, Castañer Olga, Elosua Roberto, Pintó Xavier, Estruch Ramón, Salas-Salvadó Jordi, Corella Dolores, Arós Fernando, Serra-Majem Lluís, Fiol Miquel, Ortega-Calvo Manuel, Ros Emilio, Martínez-González Miguel Ángel, de la Torre Rafael, López-Sabater M. Carmen, & Fitó Montserrat. (2017). Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals. *Circulation*, *135*(7), 633-643. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023712>
- Hernández-Elizondo, J., Solera-Herrera, A., Carpio-Rivera, E., Salicetti-Fonseca, A., Hortigüela-Alcalá, D., Hernández-Elizondo, J., Solera-Herrera, A., Carpio-Rivera, E., Salicetti-Fonseca, A., & Hortigüela-Alcalá, D. (2019). Valoración nutricional y exposición a fitoestrógenos en la dieta de estudiantes de la Universidad de Costa Rica. *Nutrición Hospitalaria*, *36*(3), 647-657. <https://doi.org/10.20960/nh.02109>
- Isokuortti, E., Zhou, Y., Peltonen, M., Bugianesi, E., Clement, K., Bonnefont-Rousselot, D., Lacorte, J.-M., Gastaldelli, A., Schuppan, D., Schattenberg, J. M., Hakkarainen, A.,

- Lundbom, N., Jousilahti, P., Männistö, S., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Saltevo, J., Anstee, Q. M., & Yki-Järvinen, H. (2017). Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: A population-based and inter-laboratory study. *Diabetologia*, *60*(10), 1873-1882. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4340-1>
- Katsagoni, C. N., Papatheodoridis, G. V., Ioannidou, P., Deutsch, M., Alexopoulou, A., Papadopoulos, N., Papageorgiou, M.-V., Fragopoulou, E., & Kontogianni, M. D. (2018). Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: A randomised controlled clinical trial. *The British Journal of Nutrition*, *120*(2), 164-175. <https://doi.org/10.1017/S000711451800137X>
- Kenneally, S., Sier, J. H., & Moore, J. B. (2017). Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *BMJ Open Gastroenterology*, *4*(1), e000139. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2017-000139>
- Khalatbari-Soltani, S., Imamura, F., Brage, S., De Lucia Rolfe, E., Griffin, S. J., Wareham, N. J., Marques-Vidal, P., & Forouhi, N. G. (2019). The association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic steatosis: Cross-sectional analysis of two independent studies, the UK Fenland Study and the Swiss CoLaus Study. *BMC Medicine*, *17*(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1251-7>
- Khalatbari-Soltani, S., Marques-Vidal, P., Imamura, F., & Forouhi, N. G. (2020). Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic steatosis: The Swiss CoLaus cohort study. *BMJ Open*, *10*(12). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040959>

- Kitade, H., Chen, G., Ni, Y., & Ota, T. (2017). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/nu9040387>
- Kontogianni, M. D., Tileli, N., Margariti, A., Georgoulis, M., Deutsch, M., Tiniakos, D., Fragopoulou, E., Zafiropoulou, R., Manios, Y., & Papatheodoridis, G. (2014). Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 33(4), 678-683. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.08.014>
- Lăcătușu, C.-M., Grigorescu, E.-D., Floria, M., Onofriescu, A., & Mihai, B.-M. (2019). The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(6), 942. <https://doi.org/10.3390/ijerph16060942>
- Lacé-Murray, A., Esquivel-Chaverri, M., Madrigal-López, M., & Alpízar-Chacón, C. (2014). Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. *Acta Médica Costarricense*, 56(1), 17-22.
- Lanuza, F., Sapunar, J., & Hofmann, E. (2018). Análisis crítico del tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Revista Médica de Chile*, 146(8), 894-901. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000800894>
- Ma, Jiantao, Hennein, R., Liu, C., Long, M. T., Hoffmann, U., Jacques, P. F., Lichtenstein, A. H., Hu, F. B., & Levy, D. (2018). Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 155(1), 107-117. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.038>

- Ma, Junli, Zhou, Q., & Li, H. (2017). Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy. *Nutrients*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/nu9101124>
- Marin-Alejandro, B. A., Abete, I., Cantero, I., Monreal, J. I., Elorz, M., Herrero, J. I., Benito-Boillos, A., Quiroga, J., Martinez-Echeverria, A., Uriz-Otano, J. I., Huarte-Muniesa, M. P., Tur, J. A., Martinez, J. A., & Zulet, M. A. (2019). The Metabolic and Hepatic Impact of Two Personalized Dietary Strategies in Subjects with Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Fatty Liver in Obesity (FLiO) Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 11(10), 2543-2543. <https://doi.org/10.3390/nu11102543>
- Martínez-González, M. Á., Investigators, for the P. S., Corella, D., Investigators, for the P. S., Salas-Salvadó, J., Investigators, for the P. S., Ros, E., Investigators, for the P. S., Covas, M. I., Investigators, for the P. S., Fiol, M., Investigators, for the P. S., Wärnberg, J., Investigators, for the P. S., Arós, F., Investigators, for the P. S., Ruíz-Gutiérrez, V., Investigators, for the P. S., Lamuela-Raventós, R. M., ... Investigators, for the P. S. (2012). Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED study. *International Journal of Epidemiology*, 41(2), 377-385. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq250>
- Martinez-Lacoba, R., Pardo-Garcia, I., Amo-Saus, E., & Escribano-Sotos, F. (2018). Mediterranean diet and health outcomes: A systematic meta-review. *European Journal of Public Health*, 28(5), 955-961. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cky113>
- Maugeri, A., Barchitta, M., Fiore, V., Rosta, G., Favara, G., La Mastra, C., La Rosa, M. C., Magnano San Lio, R., & Agodi, A. (2019). Determinants of Adherence to the Mediterranean Diet: Findings from a Cross-Sectional Study in Women from Southern

- Italy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(16), 2963. <https://doi.org/10.3390/ijerph16162963>
- Medina-Remón, A., Casas, R., Tresserra-Rimbau, A., Ros, E., Martínez-González, M. A., Fitó, M., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Lamuela-Raventos, R. M., & Estruch, R. (2017). Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: A substudy of the PREDIMED trial. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(1), 114-128. <https://doi.org/10.1111/bcp.12986>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, T. P. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Montes Teves, P. (2016). Enfermedad por hígado graso no alcohólico: Una epidemia en ascenso. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 36(3), 195-196.
- Noah, A., & Truswell, A. S. (2001). There are many Mediterranean diets. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 10(1), 2-9. <https://doi.org/10.1046/j.1440-6047.2001.00198.x>
- Papamiltiadous, E. S., Roberts, S. K., Nicoll, A. J., Ryan, M. C., Itsiopoulos, C., Salim, A., & Tierney, A. C. (2016). A randomised controlled trial of a Mediterranean Dietary Intervention for Adults with Non Alcoholic Fatty Liver Disease (MEDINA): Study protocol. *BMC Gastroenterology*, 16, 14. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0426-3>
- Papandreou, C., Bullò, M., Tinahones, F. J., Martínez-González, M. Á., Corella, D., Fragkiadakis, G. A., López-Miranda, J., Estruch, R., Fitó, M., & Salas-Salvadó, J.

- (2017). Serum metabolites in non-alcoholic fatty-liver disease development or reversion; a targeted metabolomic approach within the PREDIMED trial. *Nutrition & Metabolism*, *14*(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0213-3>
- Perestelo-Pérez, L. (2013). Standards on how to develop and report systematic reviews in Psychology and Health. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, *13*(1), 49-57. [https://doi.org/10.1016/S1697-2600\(13\)70007-3](https://doi.org/10.1016/S1697-2600(13)70007-3)
- Pintó, X., Fanlo-Maresma, M., Corbella, E., Corbella, X., Mitjavila, M. T., Moreno, J. J., Casas, R., Estruch, R., Corella, D., Bulló, M., Ruiz-Canela, M., Castañer, O., Martínez, J. A., Ros, E., Investigators, P. S., Estruch, R., Martínez-González, M. A., Corella, D., Fitó, M., ... Tur, J. (2019). A Mediterranean Diet Rich in Extra-Virgin Olive Oil Is Associated with a Reduced Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Older Individuals at High Cardiovascular Risk. *The Journal of Nutrition*, *149*(11), 1920-1929. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz147>
- Plauth, M., Bernal, W., Dasarathy, S., Merli, M., Plank, L. D., Schütz, T., & Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*, *38*(2), 485-521. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>
- Plaz-Torres, M. C., Aghemo, A., Lleo, A., Bordini, G., Furnari, M., Marabotto, E., Miele, L., & Giannini, E. G. (2019). Mediterranean Diet and NAFLD: What We Know and Questions That Still Need to Be Answered. *Nutrients*, *11*(12), 2971. <https://doi.org/10.3390/nu11122971>
- Properzi, C., O'Sullivan, T. A., Sherriff, J. L., Ching, H. L., Jeffrey, G. P., Buckley, R. F., Tibballs, J., MacQuillan, G. C., Garas, G., & Adams, L. A. (2018). Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A

- Randomized Controlled Trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 68(5), 1741-1754.  
<https://doi.org/10.1002/hep.30076>
- Quiñones, M., Miguel, M., & Aleixandre, A. (2012). Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*, 27(1), 76-89.
- Rader, D. (2017). Mediterranean Approach to Improving High-Density Lipoprotein Function. *Circulation*, 135(7), 644-647.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026278>
- Ramírez, N. Q., Castillo, R. P., & Gendriz, I. V. S. (2019). Correlación entre marcadores serológicos y ecográficos en pacientes con hígado graso no alcohólico y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Sinergia*, 4(08). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89052>
- Richard, C., Couture, P., Desroches, S., & Lamarche, B. (2013). Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on markers of inflammation in men with metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 21(1), 51-57.  
<https://doi.org/10.1002/oby.20239>
- Rodrigo-Salinas, R.-A. (2016). *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: New Insights*. Nova Science Publishers, Inc.  
<https://search.ebscohost.com.uh.remotexs.xyz/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=1164735&lang=es&site=eds-live&scope=site>
- Ryan, M. C., Itsiopoulos, C., Thodis, T., Ward, G., Trost, N., Hofferberth, S., O'Dea, K., Desmond, P. V., Johnson, N. A., & Wilson, A. M. (2013). The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic

- fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 59(1), 138-143.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.012>
- Saeed, N., Nadeau, B., Shannon, C., & Tincopa, M. (2019). Evaluation of Dietary Approaches for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Nutrients*, 11(12), 3064. <https://doi.org/10.3390/nu11123064>
- Salas, G. G., Sanabria, A. R., Oreamuno, A. S., Chinnock, A., Previdelli, A. N., Sales, C. H., & Quesada, D. Q. (2019). Prevalencia de ingesta inadecuada de micronutrientes en la población urbana de Costa Rica. *Micronutrients inadequacy in urban population of Costa Rica.*, 69(4), 221-232.
- Salem, G. Z. K. de, & Santos, J. A. A. (2016). Beneficios de antioxidantes en el hígado graso no alcohólico. *Crea Ciencia Revista Científica*, 10(2), 37-49.  
<https://doi.org/10.5377/creaciencia.v10i2.6034>
- Sánchez-Castillo, M.-A. (2015). *Prevalencia de esteatosis hepática y frecuencia de factores de riesgo en pacientes diagnosticados por medio de ultrasonido de abdomen en el Hospital San Rafael de Alajuela de enero a mayo del 2013.*  
<http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/3002>
- Santamaría-Ulloa, C., Montero-López, M., & Rosero-Bixby, L. (2019). Diabetes epidemics: Inequalities increase the burden on the healthcare system. *Health policy and planning*, 34(Supplement\_2), ii45-ii55. <https://doi.org/10.1093/heapol/czz109>
- Sarmiento-Quintero, F., Botero, V., DAgostino, D., Carbajal, L. D., Olivera, M. R. D., Guzmán, C., Játiva, E., Martín, G. T., Castro, M. M., Paranza, L. O., Uego, M. C. P., Quintana, L. P., Tejeira, R. E. Q., Rodríguez, N. R., Ramonet, M., Rivera, J., Sanabria, M., Franco, C. P. S., & Valdiviezo, L. P. (2016). Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): Revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la

- Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 46(3), 246-264.
- Schulze, M. B., Martínez-González, M. A., Fung, T. T., Lichtenstein, A. H., & Forouhi, N. G. (2018). Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 361, k2396. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2396>
- Smith, G., Shankaran, M., Yoshino, M., Schweitzer, G. G., Chondronikola, M., Beals, J. W., Okunade, A. L., Patterson, B. W., Nyangau, E., Field, T., Sirlin, C. B., Talukdar, S., Hellerstein, M. K., & Klein, S. (2020). Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(3), 1453-1460. <https://doi.org/10.1172/JCI134165>
- Smith, U., & Kahn, B. B. (2016). Adipose tissue regulates insulin sensitivity: Role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *Journal of Internal Medicine*, 280(5), 465-475. <https://doi.org/10.1111/joim.12540>
- Sureda, A., Bibiloni, M. del M., Martorell, M., Buil-Cosiales, P., Marti, A., Pons, A., Tur, J. A., & Martinez-Gonzalez, M. Á. (2016). Mediterranean diets supplemented with virgin olive oil and nuts enhance plasmatic antioxidant capabilities and decrease xanthine oxidase activity in people with metabolic syndrome: The PREDIMED study. *Molecular Nutrition & Food Research*, 60(12), 2654-2664. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600450>
- Targher, G., Chonchol, M. B., & Byrne, C. D. (2014). CKD and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 64(4), 638-652. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.05.019>
- Trichopoulou, A., Martínez-González, M. A., Tong, T. Y., Forouhi, N. G., Khandelwal, S., Prabhakaran, D., Mozaffarian, D., & de Lorgeril, M. (2014). Definitions and potential

- health benefits of the Mediterranean diet: Views from experts around the world. *BMC Medicine*, 12(1), 112. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-112>
- Urquiaga, I., Echeverría, G., Dussailant, C., & Rigotti, A. (2017). Origin, components and mechanisms of action of the Mediterranean diet. *Revista Medica De Chile*, 145(1), 85-95. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000100012>
- Velarde-Ruiz Velasco, J. A., García-Jiménez, E. S., García-Zermeño, K. R., Morel-Cerda, E. C., Aldana-Ledesma, J. M., Castro-Narro, G. E., Cerpa-Cruz, S., Tapia-Calderón, D. K., Mercado-Jauregui, L. A., & Contreras-Omaña, R. (2019). Complicaciones extrahepáticas de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: Impacto más allá del hígado. *Revista de Gastroenterología de México*, 84(4), 472-481. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.05.004>
- Velasco, N., Contreras, A., & Grassi, B. (2014). The mediterranean diet, hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 17(5), 453-457. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000071>
- Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S. L., Diago, M., & Romero-Gomez, M. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149(2), 367-378.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
- Vilarnau, C., Stracker, D. M., Funtikov, A., da Silva, R., Estruch, R., & Bach-Faig, A. (2019). Worldwide adherence to Mediterranean Diet between 1960 and 2011. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 83-91. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0313-9>

- Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E., & Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *61*(6), 1402S-1406S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.6.1402S>
- Zamora Zamora, F., Martínez Galiano, J. M., Gaforio Martínez, J. J., Delgado Rodríguez, M., Zamora Zamora, F., Martínez Galiano, J. M., Gaforio Martínez, J. J., & Delgado Rodríguez, M. (2018). Aceite de oliva y peso corporal. Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados. *Revista Española de Salud Pública*, *92*. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1135-57272018000100508&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272018000100508&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Zou, Z. Y., Wong, V. W.-S., & Fan, J. G. (2020). Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese populations: Meta-analytic assessment of its prevalence, genetic, metabolic, and histological profiles. *Journal of Digestive Diseases*, *21*(7), 372-384. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12871>

## **GLOSARIO Y ABREVIATURAS**

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

ALA: ácido alfa linoleico

ALT: alanina aminotransferasa

Apoptosis celular: muerte celular

AST: aspartato aminotransferasa

Aterogenicidad: potencial de obstrucción de las arterias

CHO: carbohidratos

CHON: proteínas

DHA: ácido docosahexaenoico

Dislipidemia: elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o ambos, o una disminución del nivel de colesterol asociado a HDL

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2

DMe: dieta mediterránea

EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes

EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado

EASO: Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad

EHGNA: enfermedad del hígado graso no alcohólico

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica

EPA: ácido eicosapentaenoico

ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo

Esteatosis hepática: acumulación de grasa en el hígado > al 5% de los hepatocitos

FBS: glucosa sérica en ayunas

Fibrosis hepática: tejido fibroso cicatrizal que se produce en hígados con lesión aguda o crónica

FL o FLI: índice de hígado graso

G.sat.: grasas saturadas

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HDL-C: colesterol HDL

HGNA: hígado graso no alcohólico simple

HOMA-IR: índice HOMA, una medida de la resistencia a la insulina

HSI: puntuación alternativa para detectar la esteatosis hepática

IC: intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

Kcal: kilocalorías

LDL-C: colesterol LDL

MUFA: ácidos grasos monoinsaturados

n-3: omega 3

n-6: omega 6

OGTT: siglas en inglés para estudio de tolerancia oral a la glucosa

P (o valor p): medida de significancia estadística

PREDIMED: estudio Prevención con Dieta Mediterránea

PUFA: ácidos grasos poliinsaturados

Puntuación NAFLD: puntuación para esteatosis hepática

TE: elastografía transitoria

TG: triglicéridos

## **ANEXOS**



## Anexo 2. Artículos analizados en la revisión sistemática

- Abenavoli, L., Greco, M., Milic, N., Accattato, F., Foti, D., Gulletta, E., & Luzza, F. (2017). Effect of Mediterranean Diet and Antioxidant Formulation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Study. *Nutrients*, 9(8), 870-870. <https://doi.org/10.3390/nu9080870>
- Aller, Rocío, Burgueño Gomez, B., Sigüenza, R., Fernández-Rodríguez, C., Fernández, N., Antolín, B., Durà, M., Pina, M., Lorenzo, S., García, C., & de Luis Román, D. (2019). Comparative study of overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 111(4), 256-263. <https://doi.org/10.17235/reed.2019.5926/2018>
- Aller, Rocio, Izaola, O., de la Fuente, B., & De Luis Román, D. A. (2015). Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non alcoholic fatty liver disease / La dieta mediterránea se asocia con la histología hepática en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Nutrición Hospitalaria*, 32(6), 2518-2524. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.10074>
- Baratta, F., Pastori, D., Polimeni, L., Bucci, T., Ceci, F., Calabrese, C., Ernesti, I., Pannitteri, G., Violi, F., Angelico, F., & Del Ben, M. (2017). Adherence to Mediterranean Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect on Insulin Resistance. *The American Journal of Gastroenterology*, 112(12), 1832-1839. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.371>
- Biolato, M., Manca, F., Marrone, G., Cefalo, C., Racco, S., Miggiano, G. A., Valenza, V., Gasbarrini, A., Miele, L., & Grieco, A. (2019). Intestinal permeability after

- Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 25(4), 509-520. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i4.509>
- Colletta, C., Colletta, A., & Placentino, G. (2020). Lifestyle and silymarin: A fight against liver damage in NAFLD associated - prediabetic disease. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 19(2), 1. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00576-3>
- Gelli, C., Tarocchi, M., Abenavoli, L., Di Renzo, L., Galli, A., & De Lorenzo, A. (2017). Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23(17), 3150-3162. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3150>
- Katsagoni, C. N., Papatheodoridis, G. V., Ioannidou, P., Deutsch, M., Alexopoulou, A., Papadopoulos, N., Papageorgiou, M.-V., Fragopoulou, E., & Kontogianni, M. D. (2018). Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: A randomised controlled clinical trial. *The British Journal of Nutrition*, 120(2), 164-175. <https://doi.org/10.1017/S000711451800137X>
- Khalatbari-Soltani, S., Imamura, F., Brage, S., De Lucia Rolfe, E., Griffin, S. J., Wareham, N. J., Marques-Vidal, P., & Forouhi, N. G. (2019). The association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic steatosis: Cross-sectional analysis of two independent studies, the UK Fenland Study and the Swiss CoLaus Study. *BMC Medicine*, 17(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1251-7>
- Khalatbari-Soltani, S., Marques-Vidal, P., Imamura, F., & Forouhi, N. G. (2020). Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic steatosis: The Swiss CoLaus cohort study. *BMJ Open*, 10(12). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040959>

- Kontogianni, M. D., Tileli, N., Margariti, A., Georgoulis, M., Deutsch, M., Tiniakos, D., Fragopoulou, E., Zafiropoulou, R., Manios, Y., & Papatheodoridis, G. (2014). Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *33*(4), 678-683. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.08.014>
- Ma, J., Hennein, R., Liu, C., Long, M. T., Hoffmann, U., Jacques, P. F., Lichtenstein, A. H., Hu, F. B., & Levy, D. (2018). Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, *155*(1), 107-117. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.038>
- Marin-Alejandre, B. A., Abete, I., Cantero, I., Monreal, J. I., Elorz, M., Herrero, J. I., Benito-Boillos, A., Quiroga, J., Martinez-Echeverria, A., Uriz-Otano, J. I., Huarte-Muniesa, M. P., Tur, J. A., Martinez, J. A., & Zulet, M. A. (2019). The Metabolic and Hepatic Impact of Two Personalized Dietary Strategies in Subjects with Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Fatty Liver in Obesity (FLiO) Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, *11*(10), 2543-2543. <https://doi.org/10.3390/nu11102543>
- Pintó, X., Fanlo-Maresma, M., Corbella, E., Corbella, X., Mitjavila, M. T., Moreno, J. J., Casas, R., Estruch, R., Corella, D., Bulló, M., Ruiz-Canela, M., Castañer, O., Martinez, J. A., Ros, E., Investigators, P. S., Estruch, R., Martínez-González, M. A., Corella, D., Fitó, M., ... Tur, J. (2019). A Mediterranean Diet Rich in Extra-Virgin Olive Oil Is Associated with a Reduced Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Older Individuals at High Cardiovascular Risk. *The Journal of Nutrition*, *149*(11), 1920-1929. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz147>

- Properzi, C., O'Sullivan, T. A., Sherriff, J. L., Ching, H. L., Jeffrey, G. P., Buckley, R. F., Tibballs, J., MacQuillan, G. C., Garas, G., & Adams, L. A. (2018). *Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial*. 68(5), 14.
- Ryan, M. C., Itsiopoulos, C., Thodis, T., Ward, G., Trost, N., Hofferberth, S., O'Dea, K., Desmond, P. V., Johnson, N. A., & Wilson, A. M. (2013). The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 59(1), 138-143.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.012>

### Anexo 3. Declaración jurada



#### DECLARACIÓN JURADA

Yo, Rebeca Castro Hernández, cedula de identidad número 1-1138-0871, en condición de egresada de la carrera de Nutrición de la Universidad Hispanoamericana, y advertida de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura en Nutrición, titulado "Efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas: una revisión sistemática del año 2021", es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: "Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que estos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original". Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, el 27 de abril del 2021.

Rebeca Castro Hernández

Nombre completo

Firma

Cédula de identidad: 1-1138-0871

## Anexo 4. Cartas de aprobación

### CARTA DEL TUTOR

San José, 23 de abril del 2021

**Carolina Brenes**  
**Encargada de Tesis**  
**Universidad Hispanoamericana**

Estimada señora:

La estudiante Rebeca Castro Hernández, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado **EFFECTIVIDAD DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PERSONAS ADULTAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL AÑO 2020** el cual ha elaborado para optar por el grado académico de licenciatura en Nutrición.


En mi calidad de tutora, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

De los resultados obtenidos por las postulantes, se obtiene la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	18%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	30%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	20%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL	100	98

En virtud de la calificación obtenida, se avala el traslado al proceso de lectura.

Atentamente,



**Catalina Capitán Jiménez, M.Sc**  
**3-408-927**  
**Carné Profesional: 46070**

**CARTA DEL LECTOR**

01 de Junio de 2021

**Sres.**  
**Departamento de Registro**  
**Universidad Hispanoamericana**

Estimados señores:

La estudiante Rebeca Castro Hernández cédula de identidad número 111380871, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de Tesis "Efectividad de la dieta mediterránea sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas adultas: una revisión sistemática del año 2021", el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura.

En mi calidad de lector, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

Por lo tanto, se avala el traslado al siguiente proceso.

Atentamente,



**MBA. Yoyleny Chacón Sandí**  
**1-1087-0860**  
**Código Colegio Profesional 251-10**

**BIBLIOTECA UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA****CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA  
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA  
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN**

San José, 30 de julio del 2021

Señores:

Universidad Hispanoamericana  
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Rebeca Castro Hernández con número de identificación 1-1138-0871 autor (a) del trabajo de graduación titulado EFECTIVIDAD DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PERSONAS ADULTAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL AÑO 2021, presentado y aprobado en el año 2021 como requisito para optar por el grado de Licenciatura en Nutrición; Si autorizo a la Biblioteca de la Universidad Hispanoamericana para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



1-1138-0871

---

Firma y Cédula de Identidad