

Factores de riesgo asociados diferencialmente a la enfermedad de hígado graso no alcohólico en hombres y mujeres con síndrome metabólico

Vanessa Bullón-Vela¹, Itziar Abete^{1,2,3}, M. Ángeles Zulet^{1,2,3}, Josep A. Tur^{2,4}, Xavier Pintó^{2,5}, Emili Corbella^{2,5}, Miguel A. Martínez-González^{2,3,6}, Dolores Corella^{2,7}, Manuel Macías-González^{2,8}, Francisco Tinahones^{2,8}, Montserrat Fitó^{2,9}, Ramón Estruch^{2,10}, Emilio Ros^{2,11}, Jordi Salas-Salvadó^{2,12}, Lidia Daimiel¹³ y J. Alfredo Martínez^{1,2,3,13}; investigadores PREDIMED Plus

¹Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología, Centro de Investigación en Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona. ²CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ³Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona. ⁴Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo (NUCOX). Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca. ⁵Unidad de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Universidad de Bellvitge Hospital-IDIBELL. Hospital de Llobregat, Barcelona. ⁶Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Navarra. Pamplona. ⁷Departamento de Medicina Preventiva. Universidad de Valencia. Valencia. ⁸Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga. Málaga. ⁹Grupo de Riesgo Cardiovascular y Nutrición (CARIN). Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). Barcelona. ¹⁰Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona. ¹¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona. ¹²Unidad de Nutrición Humana. Hospital Universitario de Sant Joan de Reus. Departamento de Bioquímica y Biotecnología. Instituto de Investigación Sanitaria. Universidad Rovira i Virgili. Reus, Tarragona. ¹³Instituto de Madrid de Estudios Avanzados (IMDEA Food). Madrid

Recibido: 13/03/2019 · **Aceptado:** 15/07/2019

Correspondencia: M. Ángeles Zulet. Departamento de Nutrición, Alimentación y Fisiología. Centro de Investigación en Nutrición. Universidad de Navarra. C/ Irunlarrea, 1. 31008 Pamplona. **e-mail:** mazulet@unav.es

RESUMEN

Introducción: el hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad hepática crónica más prevalente en los países occidentales.

Objetivos: evaluar factores de riesgo asociados a HGNA en hombres y mujeres diagnosticados con SM estratificados según terciles del índice de esteatosis hepática (HSI).

Métodos: análisis transversal del estudio PREDIMED Plus (incluyendo únicamente información del nodo Navarra-Nutrición). Un total de 278 participantes (141 hombres y 137 mujeres) con SM fueron estratificados según terciles de HSI. El estudio analizó variables clínicas, bioquímicas e información sobre el estilo de vida, como grado de adherencia a la dieta mediterránea y práctica de actividad física.

Resultados: el análisis multivariante reveló que las mujeres tienen 4,54 unidades más de HSI (95% IC: 3,41 a 5,68) respecto a los hombres. Ambos sexos mostraron un incremento en los niveles de triglicéridos, TG/colesterol HDL e índice triglicéridos-glucosa (TyG) entre los terciles de HSI. Asimismo, se observó una asociación negativa entre la actividad física y el HSI (hombres: $r = -0,19$, $p = 0,025$; mujeres: $r = -0,18$, $p = 0,031$). La grasa visceral mostró una asociación positiva con el HSI en ambos sexos (hombres: $r = 0,64$, $p < 0,001$; mujeres: $r = 0,46$, $p < 0,001$). La adherencia a la dieta mediterránea es menor en los pacientes con HSI más elevado (hombres $r = -0,18$, $p = 0,032$; mujeres $r = -0,19$, $p = 0,027$).

Autoría: Vanessa Bullón-Vela e Itziar Abete contribuyeron igualmente.

Conclusiones: las mujeres presentan mayor riesgo de daño hepático y se sugieren importantes diferencias de sexo en relación al HGNA. La adherencia a la dieta mediterránea y la actividad física se reafirman como factores clave frente a la regulación de enfermedades cardiovasculares entre las que se encuentra el HGNA. El riesgo de esteatosis hepática en población adulta obesa y con SM disminuye.

Palabras clave: Hígado graso no alcohólico. Obesidad abdominal. Síndrome metabólico. Grasa visceral. Sexo.

INTRODUCCIÓN

Alrededor del 25% de la población occidental padece hígado graso no alcohólico (HGNA), según datos epidemiológicos de referencia (1). El HGNA comprende un amplio espectro de enfermedades hepáticas caracterizado por un exceso de grasa intrahepática (2). El proceso evolutivo del HGNA se inicia con esteatosis hepática que progresa a esteatohepatitis (inflamación y/o fibrosis) hasta cirrosis y

Bullón-Vela V, Abete I, Zulet MA, Tur JA, Pintó X, Corbella E, Martínez-González MA, Corella D, Macías-González M, Tinahones F, Fitó M, Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Daimiel L, Martínez JA; investigadores PREDIMED Plus. Factores de riesgo asociados diferencialmente a la enfermedad de hígado graso no alcohólico en hombres y mujeres con síndrome metabólico. Rev Esp Enferm Dig 2020;112(2):94-100

DOI: 10.17235/reed.2019.6031/2018

que en estadios avanzados puede conducir a desarrollar hepatocarcinoma (2). Diversos estudios indican que el incremento de la prevalencia del HGNA se encuentra estrechamente relacionado con la obesidad central, el síndrome metabólico (SM) y comorbilidades asociadas (1,3,4). Las tasas de HGNA varían según edad, sexo, raza y etnicidad y muestran una mayor incidencia en los hombres hispanos en edad adulta (5). En las mujeres, se producen cambios fisiológicos y biológicos después de la menopausia, los cuales, aparentemente, promueven alteraciones metabólicas asociadas a mayor riesgo de desarrollar HGNA (6). Actualmente, la biopsia hepática constituye el "gold standard" para el diagnóstico del HGNA. Sin embargo, es un método invasivo, costoso y que puede provocar complicaciones médicas y errores en la observación (2). En este sentido, diversas técnicas y aproximaciones no invasivas han sido propuestas como alternativa de diagnóstico temprano de HGNA en la práctica clínica (7,8). El índice de esteatosis hepática (HSI) en un marcador hepático no invasivo que ha sido validado previamente (9) y es considerado útil para un cribado de detección temprana de esteatosis hepática (8). En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo determinar si las mujeres y los hombres diagnosticados con SM presentan diferencias en factores de riesgo como el sedentarismo y dietas desequilibradas, entre otros asociados a HGNA en función del HSI.

MÉTODOS

Población de estudio

El presente estudio analizó datos correspondientes al nodo de Navarra-Nutrición del estudio PREDIMED (prevención con dieta mediterránea) Plus en situación basal con riesgo de HGNA diagnosticados por el HSI (8). Brevemente, PREDIMED Plus es un ensayo multicéntrico aleatorizado que tiene como objetivo principal determinar el efecto de una intervención dietética basada en un patrón de dieta mediterránea hipocalórica, actividad física pautada y soporte conductual *versus* consejos sobre un patrón de dieta mediterránea sin restricción calórica para la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) (10). Se reclutaron hombres de entre 55 y 75 años y mujeres de entre 60 y 75 años, con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 y < 40 kg/m², que cumplieran con al menos tres criterios de SM (11); fueron excluidos los pacientes con diagnóstico de cirrosis o insuficiencia hepática, con enfermedad inflamatoria intestinal y/o consumo de fármacos inmunosupresores o citotóxicos, entre otros (10). Un total de 422 participantes entraron en el periodo de preinclusión, de los cuales dos no cumplían con los criterios de inclusión y 89 no se aleatorizaron, debido a que no desearon participar o no cumplían con los requisitos de la segunda fase. Finalmente, de las 331 personas que fueron reclutadas, se analizaron 278 participantes, ya que 50 sujetos fueron excluidos por presentar una ingesta de alcohol superior a la recomendada (hombres ≥ 30 g/d; mujeres ≥ 20 g/d) y tres participantes no presentaban datos clínicos suficientes para el cálculo del HSI. Los participantes fueron estratificados según terciles de HSI. Esta investigación se llevó a cabo cumpliendo con los principios éticos expresados en la Declaración de Helsinki. Los participantes que aceptaron participar en el estudio firmaron un consentimiento informado. El estudio se encuentra registrado con el número ISRCTN89898870.

Evaluación de características basales, sociodemográficas, antropométricas, de composición corporal y bioquímicas

Los datos sociodemográficos se obtuvieron a través de un cuestionario general establecido por el proyecto. Las medidas antropométricas, tales como peso, talla y circunferencias, se realizaron de acuerdo al protocolo establecido por el estudio (<http://medpreventiva.es/QufSWn>). Las determinaciones referidas a la composición corporal fueron evaluadas mediante el equipo DEXA (Lunar iDXA™, el software de la versión 6.0, Madison, WI, Estados Unidos). La medida de la presión arterial se llevó a cabo mediante un protocolo establecido con un instrumento correctamente calibrado y un monitor de presión arterial validado (Omron HEM-705CP, Holanda). En relación a las variables bioquímicas, se analizaron colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL-c), triglicéridos (TG), glucosa, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), el volumen corpuscular medio (VCM) y la albúmina sérica. El colesterol de baja densidad (LDL) se calculó usando la fórmula de Friedewald (12). Además, como marcador de resistencia insulínica, se evaluó el índice triglicéridos glucosa (TyG), definido como el logaritmo natural de TG y glucosa (13).

Determinación de riesgo de HGNA

La estimación de esteatosis hepática se llevó a cabo mediante el cálculo del HSI, utilizando la fórmula: $HSI = 8 \times ALT / AST + IMC + 2$ (si padece de diabetes mellitus [DM]) + 2 (si es mujer) (9). La evaluación de fibrosis hepática se realizó a través del cálculo del NAFLD *fibrosis score* = $-1,675 + 0,037 \times \text{edad (años)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{IFG / diabetes (sí = 1, no = 0)} + 0,99 \times \text{cociente AST / ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas (} \times 10^9\text{/l)} - 0,66 \times \text{albúmina (g/dl)}$ (14).

Evaluación dietética y actividad física

La valoración de la ingesta dietética se realizó mediante la aplicación de un cuestionario de frecuencia de consumo de 143 ítems previamente validado (15,16). A partir de estos datos, se evaluó la adherencia a la dieta mediterránea basada en una escala de nueve puntos elaborada por Trichopolou y cols. (17,18). La evaluación de la actividad física se determinó mediante la versión corta del cuestionario REGICOR (19).

Análisis estadístico

Los datos se analizaron de acuerdo a terciles de HSI estratificados por sexo. Las variables cualitativas se presentan mediante n (%). Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar (DS). Las diferencias entre sexo dentro de cada tercil de HSI se determinaron mediante el estadístico t de Student. El análisis factorial 2 x 2 de las variables se evaluó mediante ANOVA de dos criterios (sexo x HSI terciles). Las correlaciones entre el HSI y los principales factores de riesgo asociados a HGNA se determinaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson para variables continuas o de Spearman para variables discretas. Asimismo, se aplicó una regresión lineal múltiple para determinar la asociación entre el HSI y el sexo ajustado por diversos factores de confusión (edad, activi-

dad física, circunferencia de la cintura, hábito tabáquico, energía total y consumo de alcohol). El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$ (dos colas). Los datos se analizaron con el paquete estadístico STATA versión 12.0 (StataCorp, College Station TX, USA).

RESULTADOS

Los análisis incluyeron un total de 278 participantes, 137 mujeres (49,3%) y 141 hombres (50,7%). Las características generales de los sujetos separados por terciles de HSI y sexo (Tabla 1) señalan que las mujeres presentaban una edad superior a la de los hombres ($p_{\text{sexo}} < 0,001$). A su vez, el grupo de hombres presentaba mayor consumo de alcohol y frecuencia de fumadores dentro de cada tercil de HSI. Se observa un incremento progresivo y significativo del IMC a través de los terciles de HSI, alcanzando a su vez diferencias significativas entre hombres y mujeres (Tabla 1). En relación a los niveles de ejercicio, los hombres realizan más actividad física que las mujeres y se observa una disminución progresiva y significativa a través de los terciles de HSI. El índice TyG muestra una tendencia lineal ascendente estadísticamente significativa conforme aumenta el HSI. En relación a las variables de composición corporal, se observa un aumento progresivo de la cantidad de grasa visceral así como de la grasa corporal total con el aumento del HSI. Asimismo, dentro de cada tercil se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos para ambas variables, corroborándose una mayor proporción de grasa visceral en los hombres y una mayor cantidad de grasa corporal total en las mujeres. Por otro lado, el análisis de ANOVA de dos vías indica diferencias entre sexos en la concentración de lípidos plasmáticos (Tabla 1). De la misma forma, los análisis evidenciaron diferencias significativas en los niveles de HDL-c ($p = 0,027$), TG ($p < 0,001$) y en el TG/colesterol HDL ratio ($p < 0,001$) entre los terciles de HSI. En cuanto a las variables de función hepática, no se hallaron diferencias entre los niveles de AST, albúmina y NAFLD *fibrosis score*. Además, se observó un incremento significativo de los niveles de ALT a través de los terciles de HSI, así como diferencias significativas en el recuento de plaquetas y el volumen corpuscular entre sexos. En lo que respecta a las variables dietéticas (Tabla 2), los hombres presentaron mayor ingesta energética en comparación con las mujeres pero sin diferencias entre los terciles de HSI. No se observaron diferencias significativas en el consumo de macronutrientes. En el consumo de alimentos vegetales se registraron diferencias entre sexos (Tabla 2). En el análisis de adherencia a la dieta mediterránea, la puntuación disminuye significativamente conforme aumentan los valores de HSI ($p = 0,012$) tanto en hombres como en mujeres. En el análisis de correlación (Fig. 1) se observó una asociación positiva entre la circunferencia de la cintura (Fig. 1A), la grasa visceral (Fig. 1B) y el HSI en hombres y mujeres. Por el contrario, se encontró una asociación negativa estadísticamente significativa entre la adherencia a la dieta mediterránea y el HSI (hombres: $r = -0,18$, $p = 0,032$; mujeres: $r = -0,19$, $p = 0,027$) (Fig. 1C) y entre la actividad física (hombres: $r = -0,19$, $p = 0,025$; mujeres: $r = -0,18$, $p = 0,031$) (Fig. 1D) y el HSI en ambos sexos. El análisis de la asociación entre el HSI y el sexo ajustado por factores de confusión (Tabla 3) demostró que las mujeres tenían 4,54 (IC 95%: 3,41-5,68) veces más riesgo de presentar un HSI elevado en comparación con los hombres.

DISCUSIÓN

El presente estudio de investigación revela que las mujeres adultas con obesidad y SM presentan un mayor riesgo de padecer esteatosis hepática que los hombres adultos obesos y con SM. Este hallazgo concuerda con resultados obtenidos en diversos estudios científicos (1,20,21). No obstante, los hombres jóvenes muestran una mayor prevalencia de HGNA comparados con mujeres de la misma edad (5). Esta tendencia se ve afectada entre los 50 y 60 años debido, probablemente, a la disminución de las hormonas esteroideas sexuales tras la menopausia en las mujeres (6,21,22). Este aspecto es relevante, puesto que en la menopausia los niveles de estradiol disminuyen, lo que provoca la reducción de la capacidad de oxidación de los ácidos grasos, el aumento de la lipogénesis y la acumulación de grasa hepática (6,21,22). Del mismo modo, la disminución de los niveles de estrógenos afecta la biosíntesis de colina, inhibiendo la exportación de triglicéridos hepáticos (6). En este sentido, Ryu y cols. (23) mostraron un aumento de la prevalencia de HGNA en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas comparadas con mujeres premenopáusicas. Por otra parte, nuestro análisis señala que ambos sexos presentan una tendencia al incremento de marcadores relacionados con resistencia a la insulina y alteraciones lipídicas. Esta interpretación debe considerar que la población estudiada padece de obesidad y SM, entidades que se encuentran estrechamente relacionadas con la activación de diversos procesos inflamatorios y estrés oxidativo involucrados en la patogenia del HGNA (24,25). En este contexto, Navarro-González y cols. (13) observaron que un incremento del índice TyG $> 8,43$ en hombres y $> 8,19$ en mujeres presenta riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM) (13). En nuestro estudio, tanto hombres como mujeres muestran un elevado riesgo cardiometabólico (triglicéridos, TG/colesterol HDL ratio) entre los terciles de HSI. En cuanto a las variables de función hepática, el incremento de los niveles de plaquetas podría estar asociado con el HGNA en respuesta al grado de inflamación hepática (26). Nuestros resultados no muestran una asociación entre el recuento de plaquetas y el HSI, aunque sí se observó una diferencia significativa entre hombres y mujeres. Sin embargo, un estudio realizado por Fang y cols. (27) halló una correlación positiva entre el recuento de plaquetas y el SM independientemente de esteatosis hepática. En cuanto a marcadores no invasivos de fibrosis hepática, el NAFLD *fibrosis score* (14) es un índice que ha sido validado en una cohorte diagnosticada con HGNA mediante biopsia hepática (14). En este sentido, el análisis de nuestros datos no muestra valores por encima de los establecidos para diagnosticar fibrosis hepática. En relación a la composición corporal, la reducción de los niveles de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas origina cambios en la distribución de la grasa corporal, especialmente la grasa abdominal, promoviendo una alteración en la lipogénesis a nivel hepático que aumenta el riesgo de desarrollar HGNA (21,28). En este contexto, el tejido adiposo visceral drena hacia la circulación portal directamente al hígado, proporcionando ácidos grasos libres (AGL) como sustrato para el metabolismo de lipoproteínas hepáticas y producción de glucosa (29). De acuerdo a los resultados obtenidos, tanto la grasa visceral como la circunferencia de la cintura muestran una asociación positiva con el HSI en ambos sexos. En un estudio se observó que las mujeres menopáusicas con obesidad tienen mayor prevalencia de HGNA y desórdenes metabólicos (30). No obstante, los hombres presentan mayor grasa visceral

Tabla 1. Características generales de hombres y mujeres diagnosticados con síndrome metabólico según terciles del índice de esteatosis hepática (HSI)

Variables	Índice de esteatosis hepática (HSI)						Sexo	HSI terciles	p
	T1		T2		T3				
	Hombre (n = 47)	Mujer (n = 46)	Hombre (n = 47)	Mujer (n = 46)	Hombre (n = 47)	Mujer (n = 45)			
Edad (años)	64,5 (6,0)	67,6 (4,0) [†]	64,9 (5,4)	67,7 (3,7) [†]	63,7 (5,2)	66,5 (4,0) [†]	< 0,001	0,210	0,977
IMC (kg/m ²)	29,3 (1,3)	29,6 (1,9)	31,4 (1,7)	32,1 (2,3)	34,1 (3,0)	36,4 (2,7) [‡]	< 0,001	< 0,001	0,006
Actividad física (MET-h/semana)	76,0 (63,0)	43,1 (32,7) [†]	57,2 (43,7)	49,8 (38,2)	49,3 (39,7)	29,9 (27,0) [†]	< 0,001	0,005	0,124
<i>Tabaquismo, n (%)</i>									
No fumador	15 (31,9)	31 (67,4) [†]	10 (21,3)	34 (73,9) [‡]	6 (12,8)	28 (62,2) [‡]			
Ex fumador	26 (55,3)	10 (21,7)	26 (55,3)	9 (19,6)	36 (76,6)	14 (31,1)			
Fumador	6 (12,8)	5 (10,9)	11 (23,4)	3 (6,5)	5 (10,6)	3 (6,7)			
Presión arterial sistólica (mmHg)	142,2 (14,7)	139,2 (17,0)	142,7 (18,0)	142,9 (17,0)	142,4 (14,4)	139,9 (13,3)	0,355	0,633	0,772
Presión arterial diastólica (mmHg)	86,5 (8,4)	82,7 (10,1)	88,1 (9,7)	84,0 (7,7)*	87,3 (8,3)	87,2 (7,7)	0,011	0,118	0,229
Índice triglicéridos glucosa (TyG)	8,7 (0,5)	8,8 (0,3)	8,9 (0,6)	8,9 (0,5)	9,2 (0,6)	9,1 (0,5)	0,543	< 0,001	0,511
Alcohol (g/d)	8,1 (7,4)	1,8 (3,4) [‡]	11,7 (9,2)	1,6 (2,6) [‡]	11,4 (10,1)	1,8 (2,9) [‡]	< 0,001	0,151	0,102
<i>Composición corporal[§]</i>									
Grasa total (kg)	26,8 (5,0)	31,0 (4,3) [‡]	30,9 (4,4)	34,7 (4,9) [‡]	37,7 (8,4)	42,7 (6,3) [†]	< 0,001	< 0,001	0,818
Grasa visceral (kg)	2,2 (0,7)	1,5 (0,6) [‡]	2,7 (0,6)	1,8 (0,4) [‡]	3,4 (0,8)	2,2 (0,6) [‡]	< 0,001	< 0,001	0,012
<i>Perfil lipídico</i>									
Colesterol total (mg/dl)	182,9 (32,8)	208,8 (34,6) [‡]	200,4 (35,4)	214,5 (36,8)	191,6 (37,1)	206,8 (38,1)	< 0,001	0,076	0,467
LDL-c (mg/dl)	117,2 (29,7)	132,9 (31,9)*	128,3 (33,7)	136,2 (33,6)	116,9 (34,9)	131,0 (32,8)	0,002	0,185	0,707
HDL-c (mg/dl)	43,9 (10,7)	49,4 (7,8) [†]	44,6 (9,6)	50,7 (11,2) [†]	41,2 (9,0)	46,7 (8,8) [†]	< 0,001	0,027	0,970
Triglicéridos (mg/dl)	115,7 (52,2)	132,4 (42,1)	147,7 (80,0)	142,2 (54,0)	171,1 (85,3)	152,4 (52,4)	0,747	< 0,001	0,160
TG/ colesterol HDL ratio	2,9 (1,8)	2,8 (1,1)	3,7 (2,6)	3,0 (1,6)	4,5 (2,7)	3,5 (1,8)*	0,020	< 0,001	0,307
<i>Función hepática</i>									
ALT (U/l)	20,3 (7,5)	17,6 (7,3)	31,8 (33,5)	24,1 (9,6)	38,0 (20,8)	30,4 (15,3)*	0,007	< 0,001	0,560
AST (U/l)	22,2 (6,8)	19,9 (5,0)	26,3 (25,2)	22,2 (7,3)	25,0 (8,7)	22,5 (8,7)	0,047	0,162	0,879
Albúmina (g/dl)	4,2 (1,4)	4,2 (0,8)	4,3 (0,8)	4,3 (0,3)	4,3 (1,3)	4,2 (1,2)	0,863	0,774	0,923
Volumen corpuscular medio (fl)	90,6 (5,2)	89,7 (7,2)	92,4 (4,3)	90,5 (4,1)*	91,6 (3,6)	86,4 (13,9)*	0,002	0,070	0,106
Plaquetas (10 ³ /μl)	221,7 (56,2)	238,6 (60,7)	214,1 (55,5)	243,8 (48,6) [†]	216,3 (45,1)	254,5 (69,3) [†]	< 0,001	0,714	0,438
NAFLD fibrosis score	-0,7 (1,3)	-0,9 (1,1)	-0,7 (1,1)	-0,7 (0,9)	-0,5 (1,2)	-0,5 (1,2)	0,498	0,257	0,736

Datos expresados como media (DS). *p < 0,05; [†]p < 0,01 y [‡]p < 0,001; p interacción del sexo por HSI terciles. [§]Datos disponibles, grasa total (n = 222); grasa visceral (n = 213). IMC: índice de masa corporal; MET: equivalente metabólico; TG: triglicéridos; TyG: índice triglicéridos glucosa; VCM: volumen corpuscular medio; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

que las mujeres. Estos resultados deberían relacionarse con diferencias en la composición corporal entre sexos (21,31). En este sentido, nuestros hallazgos corroboran los resultados obtenidos por Nielsen y cols. (29), quienes hallaron que el aumento de la grasa visceral se asociaba con un incremento en la fracción de AGL a nivel hepático, siendo la grasa visceral y el sexo factores predictivos y significativos de la cantidad de AGL que llegan al hígado procedentes de la lipólisis del tejido adiposo visceral. Sin embargo, otras investigaciones indican que las diferencias en la distribución de la grasa corporal entre sexos no solo se ven influenciadas por factores hormonales,

sino que también podrían estar determinadas por factores genéticos y epigenéticos, entre otros (31).

Un seguimiento de un patrón dietético mediterráneo ha evidenciado tener efectos beneficiosos sobre los principales parámetros asociados a la patogenia del HGNA. La dieta mediterránea se caracteriza por contener sustancias bioactivas de alto poder antioxidante con efectos antiinflamatorios (32,33), mejorando el perfil lipídico y glucídico (34) y favoreciendo la disminución de esteatosis hepática (35). En el presente estudio, el análisis de las variables dietéticas in-

Tabla 2. Variables dietéticas de hombres y mujeres diagnosticados con síndrome metabólico según terciles del índice de esteatosis hepática (HSI)

Variables	Índice de esteatosis hepática (HSI)						Sexo	HSI terciles	p
	T1		T2		T3				
	Hombre (n = 47)	Mujer (n = 46)	Hombre (n = 47)	Mujer (n = 46)	Hombre (n = 47)	Mujer (n = 45)			
Energía (kcal/d)	2592,2 (572,7)	2480,1 (534,0)	2675,8 (456,7)	2416,7 (515,1)*	2555,3 (553,1)	2520,8 (536,4)	0,034	0,991	0,343
Hidratos de carbono (g/d)	290,7 (82,9)	277,3 (67,9)	291,9 (62,6)	271,1 (81,1)	274,9 (78,7)	280,2 (71,4)	0,284	0,837	0,474
Proteínas (g/d)	102,6 (23,9)	99,8 (22,3)	104,3 (22,0)	101,7 (23,4)	99,2 (26,3)	107,1 (18,3)	0,761	0,803	0,195
Lípidos (g/d)	107,0 (30,3)	106,6 (32,0)	112,1 (23,5)	101,6 (22,8)*	108,8 (28,4)	106,6 (29,1)	0,191	0,968	0,421
Alimentos vegetales (g/d) [§]	750,5 (276,9)	820,8 (286,8)	787,6 (310,9)	820,3 (371,3)	652,1 (261,6)	783,6 (277,8)*	0,031	0,123	0,528
Alimentos de origen animal (g/d) [¶]	250,6 (82,4)	241,5 (68,7)	244,4 (64,8)	238,3 (61,8)	238,0 (93,3)	267,1 (57,7)	0,595	0,575	0,141
Adherencia a dieta mediterránea (0-9)	4,9 (1,6)	4,6 (1,4)	4,7 (1,7)	4,2 (1,6)	4,1 (1,5)	4,0 (1,4)	0,138	0,012	0,736

Datos expresados como media (DS), *p < 0,05; †p < 0,01 y ‡p < 0,001; p interacción del sexo por HSI terciles; p interacción del sexo por HSI terciles. §Alimentos vegetales: verduras y frutas. ¶Alimentos de origen animal: carnes total, pescados y mariscos.

Tabla 3. Análisis de regresión múltiple explorando la asociación entre el sexo y HSI como variable dependiente en pacientes con síndrome metabólico

	Hombre	Mujer	p
HSI		β (95% CI)	
n	141	137	
Crudo	0 Ref.	2,19 (1,07-3,32)	< 0,001
Modelo 1	0 Ref.	2,68 (1,52-3,84)	< 0,001
Modelo 2	0 Ref.	4,54 (3,41-5,68)	< 0,001

Modelo 1: ajustado por edad. Modelo 2: modelo 1 + actividad física (MET-h/semana), circunferencia de la cintura (cm), hábito tabáquico (fumador, no fumador, exfumador), energía total (Kcal) y consumo de alcohol (g/d). HSI: índice de esteatosis hepática; β: coeficiente beta; IC: intervalo de confianza.

dicó que el nivel de adherencia se asocia de manera inversa con el HSI. Estos resultados concuerdan con los resultados hallados por Kontogianni y cols. (36), quienes determinaron una asociación negativa entre la dieta mediterránea y la severidad del grado de esteatosis hepática. Por otro lado, la actividad física mostró una relación inversa con la esteatosis hepática (HSI). Nuestros resultados están en concordancia con otros estudios en los que se sugiere que la actividad física ejerce efectos beneficiosos sobre los pacientes con HGNA (37) y mejora las comorbilidades asociadas (38).

Una fortaleza del presente estudio sería la presencia de gran número de variables e índices validados que han permitido la comparación de diversos factores de riesgo entre hombres y mujeres adultos mayores con obesidad y SM estratificados por HSI dentro del proyecto PREDIMED Plus. Por otro lado, este estudio también tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la relación causal no puede ser determinada dado su diseño transversal. En segundo lugar, el diseño del estudio PREDIMED Plus considera como principal *outcome* las ECV. No obstante, el SM y la obesidad (criterios de inclusión) son factores de riesgo asociados con HGNA. En tercer lugar, se realiza una estimación del HGNA, puesto que el diagnóstico

no es posible por la falta de biopsia o ecografía hepática, lo que podría subestimar la prevalencia de HGNA. Sin embargo, el HSI ha sido validado y ha mostrado una adecuada sensibilidad para el diagnóstico de HGNA (8,9). Finalmente, nuestros resultados se enfocaron en participantes adultos mayores caucásicos, por lo que no se pueden generalizar los resultados a otras poblaciones.

CONCLUSIÓN

Las mujeres de entre 60 y 75 años tienen más riesgo de padecer esteatosis hepática, lo cual sugiere que el sexo y los factores de riesgo asociados al HGNA desempeñan un papel importante en la progresión de la enfermedad en el paciente adulto mayor con obesidad y SM. Por otro lado, la adherencia a la dieta mediterránea y la actividad física podrían tener un efecto protector sobre el HGNA en ambos sexos. Estos hallazgos, refuerzan la necesidad de monitorizar y prevenir el desarrollo de HGNA y comorbilidades asociadas mediante la adherencia a patrones de dieta saludables y cambios en el estilo de vida en este grupo de riesgo diagnosticado con SM mediante el abordaje de la nutrición de precisión.

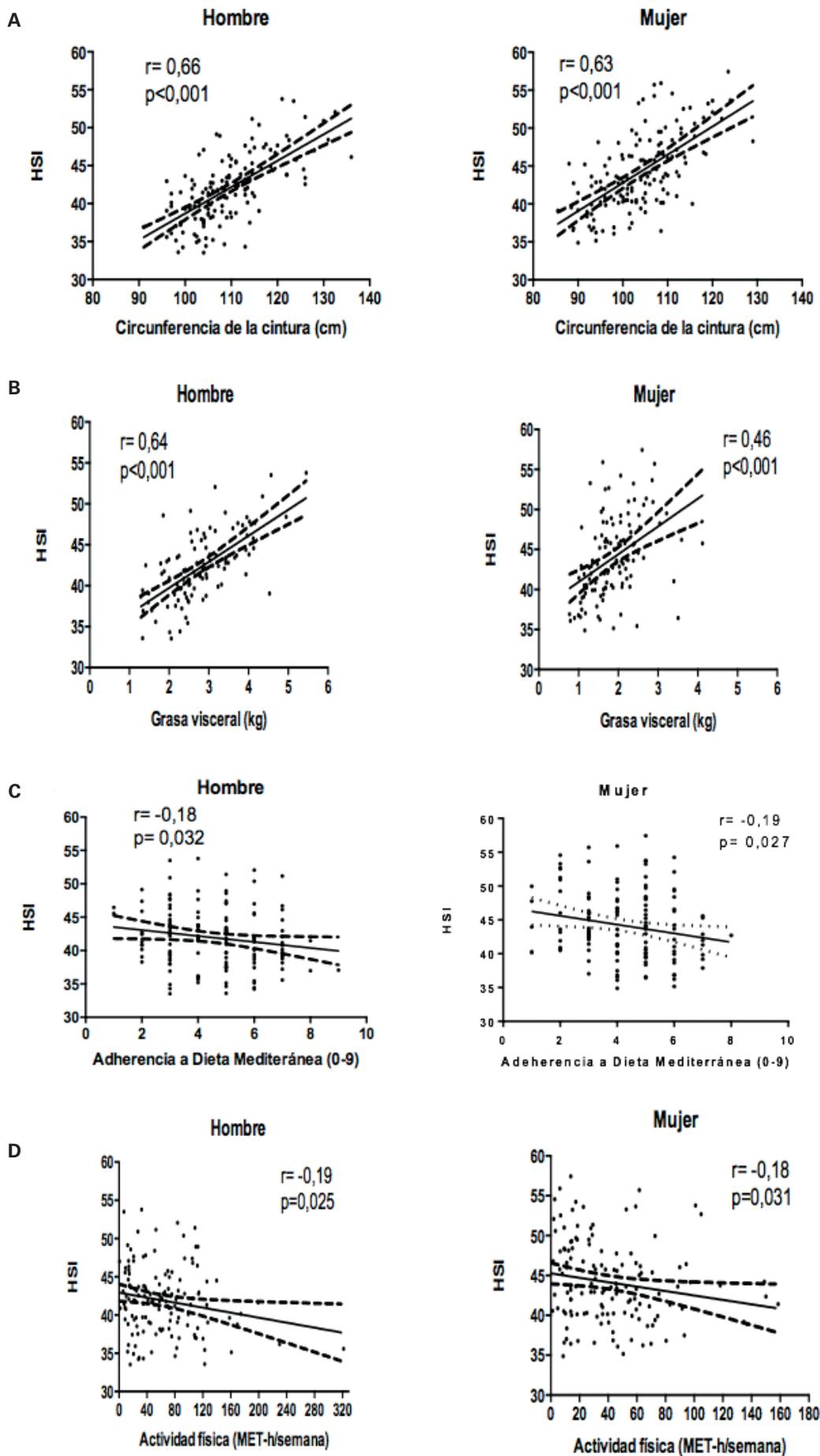


Fig. 1. Análisis de correlación de factores asociados a riesgo de HGNA en pacientes con síndrome metabólico.

Sin embargo, se requiere una mejor comprensión de los mecanismos diferenciales de género y de estilo de vida en la patogénesis del HGNA en adultos mayores con obesidad y SM.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento al Departamento de Salud del Gobierno de Navarra (61/2015), a la Fundació La Marató de TV (Ref. 201630.10) y al Instituto Carlos III (ISCIII) a través del Fondo de Investigación para la Salud (FIS, P114/01919 y P117/00926), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERohn) y el Consejo Europeo de Investigación (Advanced Research Grant 2014-2019; agreement #340918 granted to MAM-G) por el soporte económico recibido. VBV tiene una beca del Centro de investigación en Nutrición de la Universidad de Navarra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* 2019;70(3):531-44. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. 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* 2012;55(6):2005-23. DOI: 10.1002/hep.25762
3. Li L, Liu DW, Yan HY, et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev* 2016;17(6):510-9. DOI: 10.1111/obr.12407
4. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* 2015;47(3):181-90. DOI: 10.1016/j.dld.2014.09.020
5. Pan J-J, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014;6(5):274-83. DOI: 10.4254/wjh.v6.i5.274
6. Suzuki A, Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Women's Health* 2009;5(2):191-203. DOI: 10.2217/17455057.5.2.191
7. Bedossa P, Patel K. Biopsy and noninvasive methods to assess progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2016;150(8):1811-22.e4.
8. Bugianesi E, Rosso C, Cortez-Pinto H. How to diagnose NAFLD in 2016. *J Hepatol* 2016;65(3):643-4. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.038
9. Lee J-H, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42(7):503-8. DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.002
10. Martínez-González MA, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial. *Int J Epidemiol* 2019;48(2):387-80.
11. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation* 2009;120(16):164-5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
12. Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. Evaluation of methods for the measurement of low-density lipoprotein cholesterol. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10(1):45-54. DOI: 10.1177/107424840501000106
13. Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Pastrana-Delgado J, et al. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med (Baltim)* 2016;86:99-105. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.01.022
14. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4):846-54. DOI: 10.1002/hep.21496
15. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 2010;103(12):1808-16. DOI: 10.1017/S0007114509993837
16. De La Fuente-Arillaga C, Vázquez Ruiz Z, Bes-Rastrollo M, et al. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. *Public Health Nutr* 2010;13(9):1364-72. DOI: 10.1017/S1368980009993065
17. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348(26):2599-608. DOI: 10.1056/NEJMoa025039
18. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005;330(7498):991. DOI: 10.1136/bmj.38415.644155.8F
19. Molina L, Sarmiento M, Peñafiel J, et al. Validation of the Regicor Short Physical Activity Questionnaire for the Adult Population. Lucía A (ed.). *PLoS One* 2017;12(1):e0168148.
20. Gómez-de-la-Cuesta S, Aller-de-la-Fuente R, Tafur-Sánchez C, et al. Analytical, anthropometric and dietary factors associated with the development of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110(5):292-7. DOI: 10.17235/reed.2018.5.118/2017
21. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, et al. NAFLD as a sexual dimorphic disease: role of gender and reproductive status in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease and inherent cardiovascular risk. *Adv Ther* 2017;34(6):1291-326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1
22. Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World J Gastroenterol* 2014;20(39):14185-204. DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14185
23. Ryu S, Suh B-S, Chang Y, et al. Menopausal stages and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;190:65-70. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.04.017
24. Bullón-Vela MV, Abete I, Martínez JA, et al. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: role of oxidative stress. En: Marti del Moral AM, García CMA (eds.). *Oxidative stress and Dietary Antioxidants*. Londres: Elsevier; 2018. pp. 111-33.
25. Cazanave S, Sanyal A. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. En: Ntambi JM (ed.). *Hepatic De Novo Lipogenesis and Regulation of Metabolism*. Cham: Springer; 2016. pp. 101-30.
26. Garjani A, Safaeiyan A, Khoshbaten M. Association between platelet count as a noninvasive marker and ultrasonographic grading in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon* 2015;15(1):1-6. DOI: 10.5812/hepatmon.24449
27. Fang K, Cheng Y, Su C, et al. Higher platelet counts are associated with metabolic syndrome independent of fatty liver diagnosis. *J Chin Med Assoc* 2017;80(3):125-32. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.07.003
28. Suzuki A, Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Women's Health* 2009;5(2):191-203. DOI: 10.2217/17455057.5.2.191
29. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, et al. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004;113(11):1582-8. DOI: 10.1172/JCI21047
30. Wang Z, Xu M, Hu Z, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its metabolic risk factors in women of different ages and body mass index. *Menopause* 2015;22(6):667-73. DOI: 10.1097/GME.0000000000000352
31. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, et al. Sex differences in human adipose tissues - The biology of pear shape. *Biol Sex Differ* 2012;3(1):13. DOI: 10.1186/2042-6410-3-13
32. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proc Nutr Soc* 2010;69(3):333-40. DOI: 10.1017/S0029665110001539
33. Cantero I, Abete I, Babio N, et al. Dietary inflammatory index and liver status in subjects with different adiposity levels within the PREDIMED trial. *Clin Nutr* 2018;37(5):1736-43. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.027
34. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* 2014;5(3):330S-6S. DOI: 10.3945/an.113.005389
35. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59(1):138-43. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.012
36. Kontogianni MD, Tili N, Margariti A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2014;33(4):678-83. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.08.014
37. Johnson NA, George J. Fitness versus fatness: moving beyond weight loss in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52(1):370-80. DOI: 10.1002/hep.23711
38. Whitsett M, VanWagner LB. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *World J Hepatol* 2015;7(16):2041. DOI: 10.4254/wjh.v7.i16.2041