



PREVENCIÓ I REVERSIÓ DE LA MALALTIA DEL FETGE GRAS NO ALCOHÒLIC (NAFLD) ENTRE PACIENTS OBESOS MITJANÇANT INTERVENCIÓ NUTRICIONAL I D'ACTIVITAT FÍSICA PERSONALITZADA

Josep Antoni Tur Marí

Facultat de Ciències - Universitat de les Illes Balears

1. Resum

Aquest projecte ha investigat els factors que milloren la prevenció o la reversió de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic (NAFLD) en l'obesitat mitjançant una intervenció personalitzada nutricional i d'activitat física, alhora que ha identificat biomarcadors per a la diagnòsi ràpida d'aquesta malaltia en futurs pacients.

S'ha analitzat la relació de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic amb la dieta, l'estil de vida i els biomarcadors plasmàtics associats, així com amb la malaltia crònica renal, que s'associa a la malaltia de fetge adipós no alcohòlic.

Les principals conclusions d'aquest estudi han estat les següents:

1) La diagnòsi i l'anàlisi de l'evolució de la malaltia de fetge adipós no alcohòlic es veuran facilitades de manera útil per la mesura de biomarcadors plasmàtics d'estat oxidatiu i inflamatori, com són: catalasa, malonildialdehid, citoqueratina-18, superòxid dismutasa, irisina, interleuquina-6 i resolvina D1. Altres elements útils i aplicables que contribueixen al diagnòstic i evolució de la malaltia són: ferritina sèrica, ferro hepàtic, resistència a la insulina, relació urinària albúmina/creatinina i hiperfiltració glomerular, a més de l'anàlisi de l'estat hepàtic per RMN.

2) L'element clau per revertir el contingut gras del fetge és la pràctica d'activitat física aeròbica habitual i regular, però no extenuant, si bé el teixit hepàtic no millorarà tota vegada que ja s'hagi fibrotitzat. La dieta, sempre que sigui saludable, col·laborarà a revertir la malaltia, així com també un període de descans nocturn adequat i regular.

2. Resultats

Relacions entre la malaltia del fetge adipós no alcohòlic i la dieta

- La gènesi de la malaltia del fetge gras no alcohòlic i l'obesitat té relació amb la dieta proinflamatòria. Per tant, una dieta amb components alimentaris antiinflamatoris millorarà i revertirà l'evolució de la malaltia del fetge gras no alcohòlic.

- L'estat del fetge adipós no alcohòlic pot agreujar-se amb una dieta rica en proteïna d'origen animal.
- La composició d'aminoàcids en la dieta s'ha de tenir en compte en el tractament de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic.
- L'estadi del fetge adipós no alcohòlic pot millorar-se amb una dieta baixa en greix i lleugerament hiperproteica de set ingestes al dia.
- La ingesta de greix d'origen animal i la resistència a la insulina s'associen amb la relació urinària albúmina/creatinina en pacients amb malaltia del fetge adipós no alcohòlic.
- L'estat del fetge adipós no alcohòlic millora amb una adherència més gran a la dieta mediterrània, principalment a causa de la riquesa antioxidant d'aquesta dieta.
- Hi ha una relació inversa entre el consum de fruita seca i la síndrome metabòlica i l'excés de pes, que tenen relació directa amb la malaltia del fetge adipós no alcohòlic.

Relacions entre la malaltia del fetge adipós no alcohòlic i l'estil de vida

- Els malalts afectats per la malaltia del fetge adipós no alcohòlic tenen un son de curta durada i baixa qualitat, que contribueix a la patogènesi d'aquesta malaltia. El son s'ha d'afegir als comportaments que cal modificar en la prevenció i tractament d'aquesta malaltia.
- L'estat del fetge adipós no alcohòlic millora amb la pràctica d'activitat física, l'adherència a la dieta mediterrània i el consum de llegums.
- La malaltia del fetge adipós no alcohòlic millora amb la pèrdua de pes i aquesta s'associa a canvis en la composició en àcids grassos omega-3 de la membrana eritrocitària.
- Hi ha una relació directa entre la pràctica d'activitat física aeròbica i la involució de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic. És l'element clau per revertir aquesta malaltia.

- La fibrosi, una vegada instaurada, no es modifica malgrat la intervenció dietètica i d'estil de vida que s'apliqui.

Biomarcadors de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic

- Combinar biomarcadors sanguinis de rutina i de resistència a la insulina amb imatges hepàtiques per ressonància magnètica nuclear facilita la diagnosi de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic en estadis molt primerencs; així, s'eviten mètodes més invasius i cars.

- La malaltia del fetge adipós no alcohòlic s'associa amb la variant gènica SH2B1 rs7359397, que es potencia per una ingesta elevada de proteïna d'origen animal i una ingesta baixa d'àcids grassos monoinsaturats i fibra.

- Portar l'al·lel T del polimorfisme rs7359397 pot beneficiar la salut hepàtica quan es prescriu un tractament amb restricció energètica. S'augmenten els beneficis si, a més, s'observa un patró dietètic mediterrani ric en fibra i àcids grassos omega-3.

- La gravetat de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic té a veure amb l'increment de l'estrès oxidatiu i l'estat proinflamatori, cosa que pot ser útil en el diagnòstic i clínica d'aquesta malaltia.

- La ferritina sèrica és un marcador no invasiu predictiu de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic.

- Elevades concentracions urinàries de metabòlits del resveratrol milloren el perfil lipídic i els enzims hepàtics sèrics i, per tant, l'estat del fetge adipós no alcohòlic.

- Els biomarcadors plasmàtics directament relacionats amb la gravetat de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic són: catalasa, malonildialdehid, citoqueratina-18, superòxid dismutasa, irisina i interleuquina-6; en canvi, la resolvina D1 és un biomarcador plasmàtic inversament associat a la gravetat d'aquesta malaltia. Per tant, pot concloure's que els nivells de tots aquests biomarcadors serviran com a indicadors evidents de la presència, evolució i reversió de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic.

Relació de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic amb la malaltia crònica renal

- La malaltia del fetge adipós no alcohòlic s'associa amb la malaltia crònica renal. Els estadis més greus de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic mostren uns nivells més alts de ferro hepàtic, ferritina sèrica, resistència a la insulina, relació urinària albúmina/creatinina i hiperfiltració glomerular.

- La hiperfiltració glomerular pot precedir la malaltia renal crònica en pacients amb malaltia de fetge adipós no alcohòlic.

- La hiperfiltració glomerular renal es veurà reduïda com més gran sigui la despesa energètica (conseqüència de realitzar més activitat física), ja que es reduirà l'acumulació de greix hepàtic i la resistència a la insulina.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Diagnòstic de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic (NAFLD). Aquest estudi ha aportat que la diagnosi i l'anàlisi de l'evolució i la reversió de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic (NAFLD) es veuran facilitades per l'anàlisi dels nivells plasmàtics de biomarcadors d'estrès oxidatiu i d'inflamació directament relacionats amb la presència de la malaltia, com ara malonildialdehid, citoqueratina-18, superòxid dismutasa, irisina, interleuquina-6 i resolvina D1. També seran útils i aplicables els nivells de ferritina sèrica, ferro hepàtic, resistència a la insulina, relació urinària albúmina/creatinina i hiperfiltració glomerular, a més de l'anàlisi de l'estat hepàtic per RMN.

Teràpia de la malaltia del fetge adipós no alcohòlic (NAFLD). Aquest estudi ha aportat que l'element clau per revertir el contingut gras del fetge és la pràctica d'activitat física aeròbica habitual i regular, però no extenuant, si bé el teixit hepàtic no millorarà tota vegada que ja s'hagi fibrotitzat. La dieta, sempre que sigui saludable, col·laborarà a revertir la malaltia, així com també un període de descans nocturn adequat i regular.

4. Bibliografía científica generada

Publicacions

1. Cantero I, Abete I, Babio N, Arós F, Corella D, Estruch R, Fitó M, Hebert JR, Martínez-González MA, Pintó X, Portillo MP, Ruiz-Canela M, Shivappa N, Wärnberg J, Gómez-Gracia E, Tur JA, Salas-Salvadó J, Zulet MA, Martínez JA.

Dietary Inflammatory Index and liver status in subjects with different adiposity levels within the PREDIMED trial.

Clinical Nutrition 2017;S0261-5614(17)30238-8. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.027.

Índex d'impacte: 4.548; Q1 (Nutrition & Dietetics, núm. 9 sobre 81).

2. Galarregui C, Zulet MÁ, Cantero I, Marín-Alejandre BA, Monreal JI, Elorz M, Benito-Boillos A, Herrero JI, Tur JA, Abete I, Martínez JA.

Interplay of Glycemic Index, Glycemic Load, and Dietary Antioxidant Capacity with Insulin Resistance in Subjects with a Cardiometabolic Risk Profile.

Int J Mol Sci. 2018 Nov 20;19(11). pii: E3662. doi: 10.3390/ijms19113662. Índex

d'impacte: 3.687; Q2 (Biochemistry & Molecular Biology, núm. 90 sobre 293); Q2 Chemistry, Multidisciplinary (núm. 52 sobre 171).

3. Cantero I, Elorz M, Abete I, Marin BA, Herrero JI, Monreal JI, Benito A, Quiroga J, Martínez A, Huarte MP, Uriz-Otano JI, Tur JA, Kearney J, Martínez JA, Zulet MA.

Ultrasound/Elastography techniques, lipidomic and blood markers compared to Magnetic Resonance Imaging in non-alcoholic fatty liver disease adults.

Int J Med Sci. 2019 Jan 1;16(1):75-83. doi: 10.7150/ijms.28044. eCollection 2019.

Índex d'impacte: 2.284; Q2 (Medicine, General & Internal, núm. 46 sobre 155).

4. Marín-Alejandre BA, Abete I, Cantero I, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Monreal JI, Elorz M, Herrero JI, Benito-Boillos A, Quiroga J, Martínez-Echeverría A, Uriz-Otano JI, Huarte-Muniesa MP, Tur JA, Martínez JA, Zulet MA.

Association between Sleep Disturbances and Liver Status in Obese Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Comparison with Healthy Controls.

Nutrients. 2019 Feb 2;11(2):322. doi: 10.3390/nu11020322. Índex d'impacte: 4.546;

Q1 (Nutrition & Dietetics, núm. 17 sobre 89).

5. Bibiloni MDM, Bouzas C, Abbate M, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Zomeño MD, Vioque J, Romaguera D, Martínez JA, Wärnberg J, López-Miranda J, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Alonso-Gómez Á, Tinahones F, Serra-Majem L, Martín V, Lapetra J, Vázquez C, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Delgado-Rodríguez M, Matía P, Ros E, Fernández-Carrión R, Garcia-Rios A, Zulet MA, Asensio A, Schröder H, Fitó M, Becerra-Tomás N, Basora J, Cenoz JC, Diez-Espino J, Toledo E, Tur JA.

Nutrient adequacy and diet quality in a Mediterranean population with metabolic syndrome: A cross-sectional study.

Clin Nutr. 2019 Mar 21;39(3):853-861. doi: 10.1016/j.clnu.2019.03.018. Índice d'impacte: 4.548; Q1 (Nutrition & Dietetics, núm. 9 sobre 81).

6. Recaredo G, Marin-Alejandre BA, Cantero I, Monreal JI, Herrero JI, Benito-Boillos A, Elorz M, Tur JA, Martínez JA, Zulet MA, Abete I.

Association between Different Animal Protein Sources and Liver Status in Obese Subjects with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Fatty Liver in Obesity (FLiO) Study.

Nutrients. 2019 Oct 3;11(10):2359. doi: 10.3390/nu11102359. Índice d'impacte: 4.546; Q1 (Nutrition & Dietetics, núm. 17 sobre 89).

7. Marin-Alejandre BA, Abete I, Cantero I, Monreal JI, Elorz M, Herrero JI, Benito-Boillos A, Quiroga J, Martinez-Echeverria A, Uriz-Otano JI, Huarte-Muniesa MP, Tur JA, Martinez JA, Zulet MA.

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. 2019 Oct 22;11(10):2543. doi: 10.3390/nu11102543. Índice d'impacte: 4.546; Q1 (Nutrition & Dietetics, núm. 17 sobre 89).

8. Bullón-Vela V, Abete I, Tur JA, Pintó X, Corbella E, Martínez-González MA, Toledo E, Corella D, Macías M, Tinahones F, Fitó M, Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Daimiel L, Zulet MA, Martínez JA; PREDIMED Plus investigators.

Influence of lifestyle factors and staple foods from the Mediterranean diet on non-alcoholic fatty liver disease among older individuals with metabolic syndrome features.

Nutrition. 2020 Mar;71:110620. doi: 10.1016/j.nut.2019.110620. Epub 2019 Oct 25. Índice d'impacte: 3.639; Q2 (Nutrition & Dietetics, núm. 33 sobre 89).

9. Pérez-Díaz-Del-Campo N, Abete I, Cantero I, Marin-Alejandre BA, Monreal JI, Elorz M, Herrero JI, Benito-Boillos A, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Tur JA, Martínez JA, Zulet MA. *Association of the SH2B1 rs7359397 Gene Polymorphism with Steatosis Severity in Subjects with Obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.* *Nutrients.* 2020 Apr 29;12(5):1260. doi: 10.3390/nu12051260. Índice d'impacte: 4.546; Q1 (Nutrition & Dietetics, núm. 17 sobre 89).
10. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Abbate M, Montemayor S, Mascaró CM, Casares M, Tejada S, Abete I, Zulet MA, Tur JA, Martínez JA, Sureda A. *Oxidative Stress and Pro-Inflammatory Status in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.* *Antioxidants (Basel).* 2020 Aug 16;9(8):759. doi: 10.3390/antiox9080759. Índice d'impacte: 5.014; Q1 (Chemistry, Medicinal, núm. 7 sobre 61).
11. Galarregui C, Cantero I, Marin-Alejandre BA, Monreal JI, Elorz M, Benito-Boillos A, Herrero JI, de la O V, Ruiz-Canela M, Hermsdorff HHM, Bressan J, Tur JA, Martínez JA, Zulet MA, Abete I. *Dietary intake of specific amino acids and liver status in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: fatty liver in obesity (FLiO) study.* *Eur J Nutr.* 2020 Aug 28. doi: 10.1007/s00394-020-02370-6. Online ahead of print. Índice d'impacte: 4.664; Q1 (Nutrition & Dietetics, núm. 16 sobre 89).
12. Marin-Alejandre BA, Abete I, Monreal JI, Elorz M, Benito-Boillos A, Herrero JI, Navarro-Blasco I, Tur JA, Bandarra NM, Zulet MA, Martinez JA. *Effects of a 6-month dietary-induced weight loss on erythrocyte membrane omega-3 fatty acids and hepatic status of subjects with nonalcoholic fatty liver disease: The Fatty Liver in Obesity study.* *J Clin Lipidol.* 2020 Nov-Dec;14(6):837-849.e2. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.007. Epub 2020 Aug 27. Índice d'impacte: 3.860; Q1 (Pharmacology & Pharmacy, núm. 66 sobre 271).
13. Bullón-Vela V, Abete I, Zulet MA, Xu Y, Martínez-González MA, Sayón-Orea C, Ruiz-Canela M, Toledo E, Sánchez VM, Estruch R, Lamuela-Raventós RM, Almanza-Aguilera E, Fitó M, Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Tinahones FJ, Tur JA, Romaguera D, Konieczna J, Pintó X, Daimiel L, Rodriguez-Mateos A, Alfredo Martínez J.

Urinary Resveratrol Metabolites Output: Differential Associations with Cardiometabolic Markers and Liver Enzymes in House-Dwelling Subjects Featuring Metabolic Syndrome. *Molecules.* 2020 Sep 22;25(18):4340. doi: 10.3390/molecules25184340. Índice d'impacte: 3.267; Q1 (Biochemistry & Molecular Biology, núm. 70 sobre 177).

14. Galarregui C, Marin-Alejandre BA, Perez-Diaz-Del-Campo N, Cantero I, Monreal JI, Elorz M, Benito-Boillos A, Herrero JI, Tur JA, Martínez JA, Zulet MA, Abete I. *Predictive Value of Serum Ferritin in Combination with Alanine Aminotransferase and Glucose Levels for Noninvasive Assessment of NAFLD: Fatty Liver in Obesity (FLiO) Study.* *Diagnostics (Basel).* 2020 Nov 8;10(11):917. doi: 10.3390/diagnostics10110917. Índice d'impacte: 3.110; Q1 (Medicine, General & Internal, núm. 39 sobre 165).

15. Julibert A, Del Mar Bibiloni M, Gallardo-Alfaro L, Abbate M, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Fitó M, Martínez JA, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, Lopez-Miranda J, Estruch R, Tinahones FJ, Lapetra J, Serra-Majem L, Cano-Ibañez N, Martín-Sánchez V, Pintó X, Gaforio JJ, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Sayon-Orea C, Becerra-Tomás N, Gimenez-Alba IM, Castañer O, Abete I, Tojal-Sierra L, Pérez-López J, Notario-Barandiaran L, Colom A, Garcia-Rios A, Castro-Barquero S, Bernal R, Santos-Lozano JM, Fernández-Lázaro CI, Hernández-Alonso P, Saiz C, Zomeño MD, Zulet MA, Belló-Mora MC, Basterra-Gortari J, Canudas S, Goday A, Tur JA; PREDIMED-PLUS investigators. *Metabolic Syndrome Features and Excess Weight Were Inversely Associated with Nut Consumption after 1-Year Follow-Up in the PREDIMED-Plus Study.* *J Nutr.* 2020 Dec 10;150(12):3161-3170. doi: 10.1093/jn/nxaa289. Índice d'impacte: 4.281; Q1 (Nutrition & Dietetics, núm. 20 sobre 89).

16. Pérez-Díaz-Del-Campo N, Marin-Alejandre BA, Cantero I, Monreal JI, Elorz M, Herrero JI, Benito-Boillos A, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Tur JA, Martínez JA, Abete I, Zulet MA. *Differential response to a 6-month energy-restricted treatment depending on SH2B1 rs7359397 variant in NAFLD subjects: Fatty Liver in Obesity (FLiO) Study.* *Eur J Nutr.* 2021. doi: 10-1007/s00394-020-02476-x. Índice d'impacte: 4.664; Q1 (Nutrition & Dietetics, núm. 16 sobre 89).

17. Abbate M, Mascaró CM, Montemayor S, Barbería-Latasa M, Casares M, Gómez C, Angullo-Martinez E, Tejada S, Abete I, Zulet MA, Sureda A, Martínez JA, Tur JA.
Energy expenditure improved risk factors associated with renal function loss in NAFLD and MetS patients.
Nutrients. 2021;13(2):629. doi: 10.3390/nu13020629. Índex d'ímpacte: 4.546; Q1 (Nutrition & Dietetics, núm. 17 sobre 89).
18. Marin-Alejandre BA, Cantero I, Perez-Diaz-del-Campo N, Monreal JI, Elorz M, Herrero JI, Benito-Boillos A, Quiroga J, Martinez-Echeverría A, Uriz-Otano JI, Huarte-Muniesa MP, Tur JA, Martinez JA, Abete I, Zulet MA.
Effects of two personalized dietary strategies during a 2-year intervention in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial.
Liver Int. 2021, doi: 10.1111/liv.14818. Índex d'ímpacte: 5.175; Q1 (Gastroenterology & Hepatology, núm. 19 sobre 88).
19. Abbate M, Montemayor S, Mascaró CM, Casares M, Gómez C, Ugarriza L, Tejada S, Abete I, Zulet MA, Sureda A, Martínez JA, Tur JA.
Non-alcoholic fatty liver disease is associated with kidney glomerular hyperfiltration in adults with metabolic syndrome.
2021 Journal of Clinical Medicine. Índex d'ímpacte: 3.303; Q1 (Medicine, General & Internal, núm. 36 sobre 165).
20. Abbate M, Montemayor S, Mascaró CM, Casares M, Gómez C, Ugarriza L, Tejada S, Abete I, Zulet MA, Sureda A, Martínez JA, Tur JA.
Albuminuria is Associated with Hepatic Iron Load in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome.
Sci Rep 2021 (en segona revisió). Índex d'ímpacte: 3.998; Q1 (Multidisciplinary Sciences, núm. 17 sobre 71).
21. Abbate M, Mascaró CM, Montemayor S, Barbería-Latasa M, Casares M, Gómez C, Ugarriza L, Tejada S, Abete I, Zulet MA, Sureda A, Martínez JA, Tur JA.
Insulin resistance and animal fat intakes are associated with albuminuria in patients with NAFLD and Metabolic Syndrome.
Nutrients. 2021 (en segona revisió). Índex d'ímpacte: 4.546; Q1 (Nutrition & Dietetics, núm. 17 sobre 89).

Comunicacions a congressos

S'han fet set comunicacions en congressos internacionals i una comunicació en un congrés nacional.

Tesis doctorals

S'han defensat quatre tesis doctorals, de les autores següents:

- Irene Cantero López (2018)
- Bertha Araceli Marín Alejandre (2020)
- Manuela Abbate (2021)
- Nuria Pérez Díaz del Campo (2021)

Actualment, s'estan elaborant quatre tesis més, de les autores següents:

- Catalina Maria Mascaró Bestard (any d'inici: 2018)
- Sofia Montemayor Frías (any d'inici: 2018)
- Margalida Monserrat Mesquida (any d'inici: 2019)
- Maria Magdalena Quetglas Llabrés (any d'inici: 2020)