



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

# **RELACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES PARÁMETROS DE SALUD Y ESTILO DE VIDA Y LA TOMA DE MEDICACIÓN EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**

**Laura Dehesa Delgado**

**Grado de Bioquímica**

**Facultad de Ciencias**

**Año Académico 2021-22**

# RELACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES PARÁMETROS DE SALUD Y ESTILO DE VIDA Y LA TOMA DE MEDICACIÓN EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

**Laura Dehesa Delgado**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Facultad de Ciencias**

**Universidad de las Illes Balears**

**Año Académico 2021-22**

Palabras clave del trabajo:

Hígado graso no alcohólico, actividad física, dieta mediterránea, hipolipemiantes, síndrome metabólico

*Nombre Tutor/Tutora del Trabajo Cristina Bouzas Velasco*

*Nombre Tutor/Tutora (si procede)*

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor		Tutor	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Resumen

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) es la dolencia hepática crónica más prevalente en el mundo ya que afecta a alrededor del 25% de la población adulta. Actualmente, la actividad física y las restricciones dietéticas para reducir el peso corporal son las principales estrategias para prevenir y tratar NAFLD. El objetivo del presente estudio es evaluar la relación de la toma de ciertos medicamentos con parámetros de salud y estilo de vida en una población de adultos con NAFLD. Los medicamentos se clasificaron en función de su uso habitual en: hipolipemiantes, para la diabetes, el dolor o la fiebre, vitaminas o minerales, para la presión arterial, el colesterol, el corazón o la tiroides. La actividad física se ha evaluado mediante la versión validada al español del Cuestionario de Actividad Física en el Tiempo Libre de Minnesota y un acelerómetro. La dieta se ha determinado con el cuestionario de 17 ítems de adherencia a la dieta mediterránea. Los resultados han evidenciado que los sujetos con NAFLD en tratamiento con hipolipemiantes distinto a estatinas presentaron niveles de actividad física muy superiores respecto a los sujetos sin tratamiento y a los sujetos en tratamiento exclusivo de estatinas. Sin embargo, las relaciones entre el resto de los medicamentos con la actividad física y la dieta mediterránea no fueron significativos. Se sugieren futuras investigaciones que estudien el papel de los hipolipemiantes en la actividad física.

## Resum

La malaltia del fetge gras no alcohòlic es la dolència hepàtica mes prevalent a nivell mundial ja que afecta al voltant d'un 25% de la població adulta. Actualment, la activitat física i les restriccions dietètiques per reduir el pes corporal son les principals estratègies per prevenir i tractar NAFLD. L'objectiu del present estudi es avaluar la relació de la presa de medicaments amb paràmetres de salut i estil de vida en una població adulta amb NALFD. Els medicaments es van classificar en funció del seu us habitual en: hipolipemiants, per la diabetis, pel dolor i la febre, vitamines i minerals, per la pressió arterial, el colesterol, el cor o la tiroides. L'activitat física es va avaluar mitjançant la versió validada a l'espanyol del Qüestionari d'Activitat Física en el Temps Lliure de Minnesota i un acceleròmetre. La dieta es va determinar amb el Qüestionari de 17 ítems de adherència a la dieta mediterrània. Els resultats han evidenciat que els subjectes amb NAFLD en tractament amb hipolipemiants diferents a estatinas van presentar nivells d'activitat física molt superior als subjectes sense tractament i als subjectes amb tractament exclusiu de estatinas. No obstant, les relaciones entre la resta de medicaments amb la activitat física i la dieta mediterrània no foren significatius. Es suggereixen futures investigacions que estudiïn el paper dels hipolipemiants en la activitat física.

## Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent chronic liver disease worldwide, around 25% of the adult population is affected. Currently, physical activity and dietary restrictions to reduce body weight are the main strategies to prevent and treat NAFLD. The current study aims to evaluate the relationship between taking certain medications and health and lifestyle parameters in a population of adults with NAFLD. Medications were classified according to their usual use: lipid-lowering drugs, for diabetes, pain or fever, vitamins or minerals, for blood pressure, cholesterol, heart or thyroid. Physical activity was assessed using the validated Spanish version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire and an accelerometer. The diet was determined with the 17-item adherence to the Mediterranean diet questionnaire. The results have shown that subjects with NAFLD treated with lipid-lowering drugs other than statins presented much higher levels of physical activity compared to subjects without treatment and subjects treated exclusively with statins. However, the relationships between the rest of the medications with physical activity and the Mediterranean diet were not significant. Future research is suggested to study the role of lipid-lowering agents in physical activity.

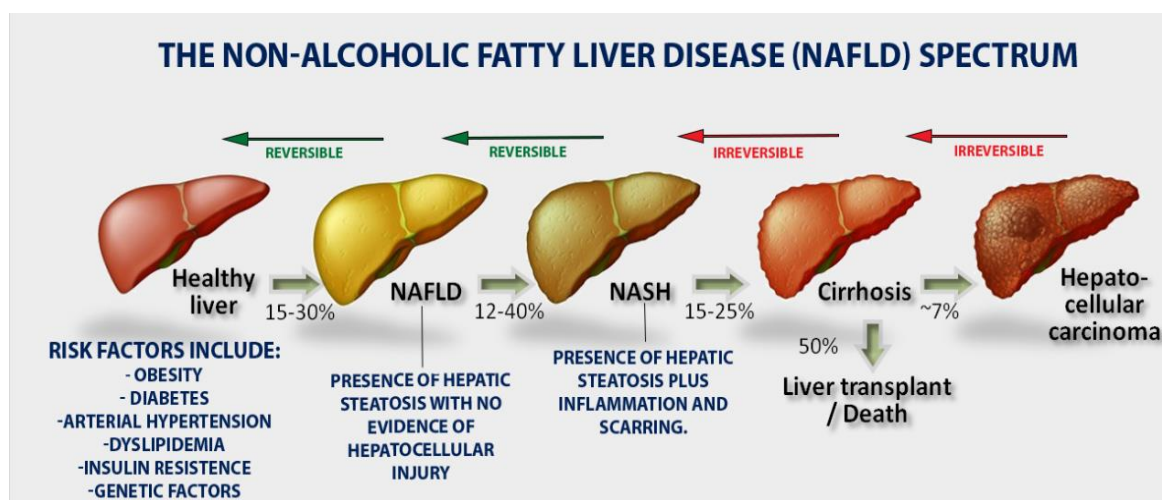
# Índice

<b>1. Introducción</b> .....	6
1.1. Síndrome metabólico .....	6
1.2. Enfermedad hígado graso no alcohólico.....	6
1.3. Estrategias terapéuticas .....	7
1.4. Dieta mediterránea y actividad física.....	8
<b>2. Hipótesis y objetivos</b> .....	11
<b>3. Metodología</b> .....	12
3.1. Diseño, criterios de inclusión y exclusión.....	12
3.2. Toma de medicamentos.....	13
3.3. Medición de los parámetros .....	14
3.4. Estadística.....	16
<b>4. Resultados</b> .....	17
<b>5. Discusión</b> .....	22
5.1. Fortalezas y limitaciones .....	24
<b>6. Conclusión</b> .....	25
<b>7. Bibliografía</b> .....	26

# 1. Introducción

## 1.1. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de anomalías metabólicas que aumentan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares. Su prevalencia varía en función de la edad, el sexo, la raza... aunque frecuentemente se corresponde con la prevalencia de obesidad. Alrededor de un 20% de la población estadounidense y un 25% de la población europea están afectados por síndrome metabólico <sup>1,2</sup>. Los trastornos metabólicos relacionados con el SM son: obesidad central, resistencia insulínica, aumento de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de triglicéridos, reducción de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e hipertensión <sup>3</sup>. El síndrome metabólico está sujeto a factores genéticos y ambientales que afectan al tejido adiposo y a la inmunidad innata. Sin embargo, se ha comprobado que un estilo de vida cardiosaludable con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física es esencial para mejorar sus alteraciones metabólicas <sup>4</sup>. A menudo, el cambio a un estilo de vida más saludable se acompaña de medidas farmacológicas para tratar dolencias específicas como la hipertensión, las dislipemias o la diabetes <sup>5</sup>.



**Figura 1.** Mecanismo de progresión de NAFLD. Texas Liver Institute. Fuente: <https://txliver.com/patient-education/fatty-liver-2/>

## 1.2. Enfermedad hígado graso no alcohólico

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) se considera la enfermedad hepática crónica más prevalente en el mundo afectando a alrededor de un 25% de la población adulta. Se considera la principal manifestación hepática del síndrome metabólico. Además, aumenta el riesgo de desarrollar dolencias cardíacas, diabetes mellitus tipo 2, dislipemias, enfermedades cardiovasculares y

enfermedad renal crónica. El hígado graso no alcohólico se puede extender hacia esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis y carcinoma hepatocelular. La muerte de pacientes con NAFLD se atribuyen mayoritariamente a enfermedades cardio y cerebrovasculares <sup>6,7</sup>. Esta dolencia es diagnosticada cuando la acumulación de grasa en forma de triglicéridos es superior al 5% del peso total del hígado <sup>8</sup>. Dicha acumulación de grasa resulta de un desequilibrio entre la obtención y degradación de lípidos <sup>9</sup>. Por un lado, se promueve la lipogénesis, así como, la absorción de ácidos grasos libres en circulación y de lípidos procedentes de la dieta. Esto conduce a un estado de disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, lo que conduce a la expresión de determinadas adipocinas y factores proinflamatorios. Por otro lado, se producen alteraciones en la microbiota intestinal. Todo ello contribuye a la acumulación de lípidos en las células hepáticas y a la progresión de NAFLD <sup>8</sup>.

El hecho que NAFLD pueda coexistir con otras enfermedades hepáticas, tales como la hepatitis viral o enfermedades autoinmunes, sugiere que el término “enfermedad de hígado graso no alcohólico” no se ajusta a la patogenia tan heterogénea de la enfermedad. Por ello, se ha sugerido sustituirlo por “enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica o MAFLD” ya que resulta más apropiado e incluso <sup>10</sup>. Sin embargo, algunos expertos se mantienen reticentes al cambio de término ya que piensan que las bases moleculares de la enfermedad aun no son lo suficientemente conocidas <sup>11</sup>.

### 1.3. Estrategias terapéuticas

La actividad física y las restricciones dietéticas para reducir el peso se han convertido en las principales estrategias para prevenir y tratar NAFLD, ya que actualmente no existen terapias farmacológicas aprobadas. La dieta mediterránea es la más recomendada puesto que consigue reducir la grasa hepática y mejorar el perfil metabólico de forma independiente a la pérdida de peso <sup>12,13</sup>. A pesar de ello, diferentes fármacos han sido estudiados con la finalidad de tratar NAFLD.

La metformina es un fármaco hipoglucemiante destinado a tratar la diabetes mellitus 2. Es capaz de reducir los niveles de glucemia mediante tres mecanismos distintos:

- A nivel hepático inhibe la gluconeogénesis. Concretamente se inhibe la enzima glicerol fosfato deshidrogenasa, y como consecuencia no hay glicerol disponible para la gluconeogénesis. Además, se conduce a la activación de la proteína AMPK (proteína quinasa activada por AMP) que permite inhibir la gluconeogénesis hepática y reducir la síntesis de ácidos grasos y colesterol <sup>14</sup>. Se ha visto que la metformina llega hasta los hepatocitos mediante OCT-1

(transportador de cationes orgánicos 1), producido como consecuencia de la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial <sup>15</sup>.

- A nivel muscular, estimula los receptores de insulina tirosina quinasa y los transportadores GLUT-4. Esto aumenta la sensibilidad a la insulina y, por tanto, se da una mayor captación de glucosa.
- A nivel intestinal disminuye la absorción de glucosa <sup>14</sup>.

En diferentes ensayos clínicos se ha hecho evidente el papel beneficioso de la metformina en el perfil hepático y las características metabólicas de NAFLD <sup>16</sup>.

Las estatinas son medicamentos hipolipemiantes que reducen la síntesis endógena de colesterol mediante la inhibición de HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A). Al reducir la concentración intracelular de colesterol se promueve una mayor expresión de receptores LDL. Esto se traduce en una menor concentración plasmática de colesterol. Hay evidencias que relacionan el tratamiento con estatinas con mejoras significativas en la clínica del hígado graso no alcohólico <sup>17,18</sup>.

La vitamina E tiene una potente capacidad antioxidante capaz de inhibir la producción de ROS (especies reactivas del oxígeno). Se ha visto que consigue reducir la acumulación y oxidación de los lípidos hepáticos, teniendo efectos positivos sobre NAFLD. Sin embargo, no se reducen ni la inflamación ni la fibrosis, por lo que se requiere de mayor investigación <sup>19</sup>.

#### 1.4. Dieta mediterránea y actividad física

Se ha demostrado que las dietas cardiosaludables acompañada de actividad física consiguen reducir e incluso retrasar la incidencia de trastornos metabólicos y enfermedades cardiovasculares. Las dietas saludables son aquellas donde el consumo de nutrientes es proporcional a nuestras necesidades energéticas y fisiológicas <sup>20</sup>.

La dieta mediterránea se caracteriza por un abundante consumo de cereales integrales, verduras, frutas frescas, frutos secos, legumbres... y un bajo consumo de carne, huevos y lácteos. Se recomienda consumir <sup>21</sup>:

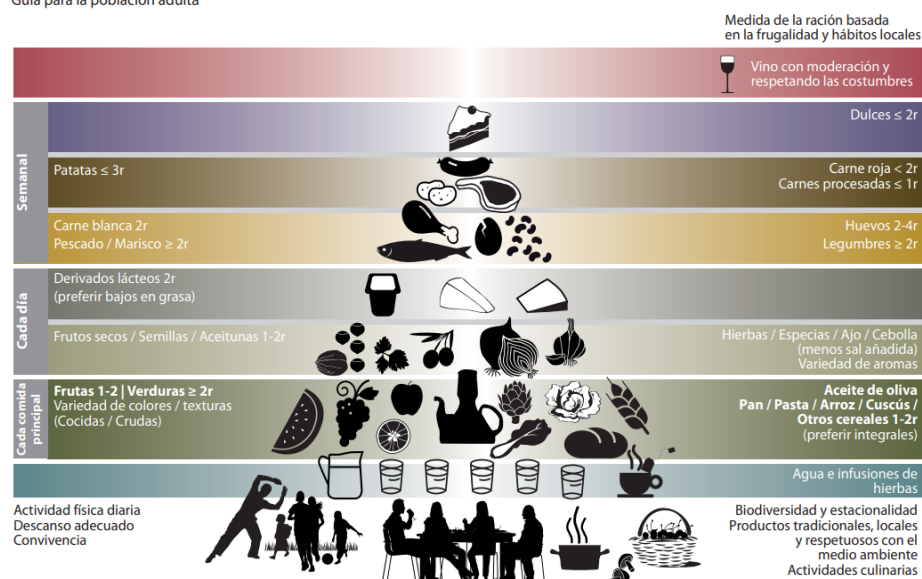
- Una o dos raciones de carbohidratos por cada comida principal, tales como pan, arroz, pasta, cuscús... Preferentemente, deben ser integrales.
- Aproximadamente dos raciones de verduras, tanto en la comida como en la cena. Se recomienda que una de ellas sea cruda.



- Dos raciones de lácteos (preferiblemente baja en grasa) y, entre una y dos de frutos secos, semillas o aceitunas de forma diaria.
- Menos de 3 raciones de patatas a la semana
- Mas de dos raciones de pescado/marisco y legumbres de forma semanal
- Dos raciones de carne blanca, menos de dos de carne roja y menos de una de carne procesada a la semana.
- De dos a cuatro huevos semanales.
- Menos de dos dulces a la semana.

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

Guía para la población adulta



**Figura 2.** Pirámide de la dieta mediterránea. Fundación Dieta mediterránea. Fuente: <https://dietamediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/>

Su productos más característico son el aceite de oliva y el consumo moderado de vino durante las comidas. Los mecanismos moleculares por los que la dieta mediterránea consigue reducir el riesgo de ciertas patologías aún es desconocido, algunos de los efectos que se conocen son: efecto hipolipemiante, capacidad antioxidante, previene la inflamación, alteración de hormonas relacionadas con el cáncer...<sup>22</sup>.

A lo largo del tiempo se han descrito diferentes índices para determinar la adherencia a la dieta mediterránea. Algunos de ellos son: MDS (Mediterranean Dietary Score) para adultos y ancianos, KIDMED (Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents) para niños y adolescentes,

MAI (Mediterranean Adequacy Index), MSDPS (Mediterranean Style Dietary Pattern Score), MeDiet-PREDIMED (Mediterranean food pattern PREDIMED study), entre otros <sup>23,24</sup>.

La actividad física (AF) rutinaria supone numerosos beneficios sobre la salud: mejora la composición corporal, favorece un perfil lipídico favorable, aumenta la sensibilidad insulínica, disminuye la presión arterial, aumenta la función cardiaca, entre otros. También se asocia con mejoras a nivel psicológico dado que reduce el estrés y la ansiedad <sup>25</sup>. Actualmente, las recomendaciones para actividad física en adultos sanos según la OMS son; actividades aeróbicas y moderadas durante un periodo entre 150 y 300 minutos o actividades aeróbicas e intensas durante un periodo de 75 a 150 minutos <sup>26</sup>.



**Figura 3.** Directrices de la OMS sobre actividad física y hábitos saludables. Fuente: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>

La actividad física es considerada cualquier movimiento corporal impulsado por el sistema muscular esquelético que suponga un gasto energético. Algunos métodos utilizados para evaluarla son autoinformes, acelerómetros, cuestionarios, podómetros, equivalentes metabólicos o METs, monitoreo de la frecuencia cardiaca, la escala de Borg... <sup>27</sup>.

Actualmente la dieta mediterránea y la actividad física son las principales estrategias usadas como prevención y tratamiento del síndrome metabólico y de NAFLD. A pesar de ello, se suelen acompañar de farmacoterapia para tratar los trastornos metabólicos asociados, como la resistencia insulínica, la obesidad, la hipertensión, la hipercolesterolemia... <sup>5,12,13</sup>.

## 2. Hipótesis y objetivos

El estudio actual tiene como objetivo evaluar la relación de la toma de ciertos medicamentos con parámetros de salud y estilo de vida en una población de adultos con NAFLD residentes en la isla de Mallorca.

En el presente trabajo de fin de grado se espera encontrar diferencias entre los distintos grupos de toma de medicamentos y los parámetros de salud y estilo de vida. Es decir, que los tratamientos farmacológicos tengan una relación con los parámetros de actividad física y adherencia a la dieta mediterránea.

## 3. Metodología

### 3.1. Diseño, criterios de inclusión y exclusión

En el estudio actual, se han evaluado un total de 237 pacientes como posibles candidatos. De todos ellos, 82 se excluyeron por no cumplir con los criterios de inclusión o por rechazar la participación. Finalmente, el estudio se llevó a cabo con 155 sujetos seleccionados. Todos ellos fueron informados sobre la finalidad y las implicaciones del estudio, y dieron su consentimiento escrito para participar.

Los criterios de inclusión han sido: individuos entre 40-60 años previamente diagnosticados de enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) mediante resonancia magnética o ecografía hepática. Además, debían presentar un índice de masa corporal (IMC) entre 27-40 Kg/m<sup>2</sup> y, cumplir con al menos 3 de los 5 criterios diagnósticos del síndrome metabólico recogidos en la Federación Internacional de Diabetes (IDF) <sup>28</sup>:

1. IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>
2. Niveles de triglicéridos ≥ 150mg/dL (1,7 mmol/L) o un tratamiento específico para la hipertrigliceridemia.
3. Niveles de colesterol HDL <50 mg/dL (1,29 mmol/L) en mujeres o <40 mg/dL (1,03 mmol/L) en hombres, o un tratamiento específico para la anomalía lipídica.
4. Presión arterial sistólica ≥130 mmHg o presión arterial diastólica ≥85 mmHg, o tratamiento específico para tratar la hipertensión previamente diagnosticada.
5. Niveles de glucemia en ayunas (FPG) ≥100 mg/dL (5,6mmol/L).

Los criterios de exclusión han sido los siguientes:

- Enfermedad cardiovascular
- Cáncer en los últimos 5 años
- Enfermedad hepática distinta a NAFLD
- Hemocromatosis
- Enfermedad endocrinológica primaria distinta a hipotiroidismo y DM2
- Depresión no tratada
- Cirugías bariátricas en el pasado
- Abuso de alcohol o drogas
- Terapias vinculadas a esteroides
- Embarazo
- No aceptación del consentimiento informado.

A pesar de que el presente trabajo se ha realizado con datos basales y, por tanto, no influidos por los tratamientos aplicados, si resulta relevante explicar brevemente el diseño del ensayo clínico que se llevó a cabo. El estudio se ha realizado sobre 3 grupos experimentales. Al primero de ellos, se le recomendó seguir la dieta mediterránea tradicional descrita en el estudio PREDIMED, además de realizar actividad física tres días a la semana con una duración de 35 minutos. Al segundo grupo se le recomendó una alta frecuencia a la dieta mediterránea, así como caminar unos 10000 pasos diarios. El tercer grupo experimental fue el control y tan solo se le recomendó tener dieta saludable.

### 3.2. Toma de medicamentos

Se registró toda la medicación tomada por los pacientes, el principio activo de la medicina, su posología diaria y la razón de uso en 4 consultas: en el momento inicial del estudio, a los 6 meses, a los 12 meses, y al finalizar el estudio al cabo de 2 años. La medicación ha sido clasificada en varios grupos en función de su uso habitual. Finalmente, 8 grupos fueron seleccionados para el estudio, concretamente:

- Hipolipemiantes, clasificándose a su vez en estatina u otros tipo de hipolipemiantes. Algunas de las medicaciones registradas en este último grupo han sido: rosuvastatina, fenofibrato, gemfibrozil, simvastatina, pitavastatina, atorvastatina...
- Tratamiento para la diabetes, clasificándose a su vez en insulina, metformina u otras medicaciones para la diabetes distintas a las anteriores. Algunas de las medicaciones registradas en este último grupo han sido: metformina, sitagliptina, dapagliflozina, Dulaglutida, Insulina glargina, empagliflozina, insulina aspart...
- Medicación para aliviar el dolor o la fiebre. Algunas de las medicaciones registradas en este grupo han sido: hidroclicloruro de tramadol, paracetamol, naproxeno sódico, pregabalina, dexketoprofeno, celecoxib, metamizol, diazepam, tapentadol...
- Toma de vitaminas o minerales. Algunas de las medicaciones registradas en este grupo han sido: cianocobalamina, calcifediol, ferrimanitol ovoalbúmina, magnesio...
- Medicación para la presión arterial. Algunas de las medicaciones registradas en este grupo han sido: hidroclorotiazida, enalapril maleato, torasemida, olmesartán medoxomilo, lisinopril, amlodipino, candesartán cilexetilo, clortalidona, ramipril, nifedipino, diltiazem...
- Medicación para el colesterol. Algunas de las medicaciones registradas en este grupo han sido: rosuvastatina, pitavastatina, simvastatina, fenofibrato, atorvastatina...
- Medicación para el corazón. La medicación registrada en este grupo ha sido: bisoprolol.
- Medicación para la tiroides. La medicación registrada en este grupo ha sido: levotiroxina de sodio.

Para el presente TFG se han analizado los datos de la visita basal.

### 3.3. Medición de los parámetros

Se ha evaluado la relación de los parámetros: actividad física y adherencia a la dieta mediterránea, con la toma de determinados medicamentos.

El nivel de actividad física se ha evaluado mediante dos procesos. Por un lado, se ha usado un acelerómetro, un monitor que calcula la aceleración que realiza una persona cuando se mueve (ActiGraph wGT3X-B; ActiGraph LLC, Pensacola, FL, USA)<sup>29</sup>. Por otro lado, se ha determinado el tiempo medio de actividad física semanal (en minutos) mediante la versión validada al español del Cuestionario de Actividad Física en el Tiempo Libre de Minnesota<sup>30</sup>. Los pacientes se clasificaron según los MET· minuto/semana.

El MET es una unidad de medida del índice metabólico y es utilizado para comparar el coste energético de las diferentes actividades físicas. Valores de METs <3 implican una intensidad ligera, valores entre 3-6 implican una intensidad moderada mientras que valores >6 METs implican una intensidad vigorosa<sup>27,31</sup>.

**Tabla 1.** Versión reducida en Español del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota (VREM)<sup>30</sup>.

**Versión Reducida en Español del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota (VREM)**

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

- ¿Qué actividad física ha hecho durante su tiempo libre en el **ÚLTIMO MES O MES HABITUAL**?

1.- **Caminar.** Días/mes \_\_\_\_\_ Minutos/día \_\_\_\_\_ Meses/año \_\_\_\_\_

2.- **Trabajar en el huerto.** Días/mes \_\_\_\_\_ Minutos/día \_\_\_\_\_ Meses/año \_\_\_\_\_

3.- **Hacer deporte o bailar.** ¿Qué tipo de deporte o baile?

Tipo de deporte/baile: \_\_\_\_\_ Días/mes \_\_\_\_\_ Minutos/día \_\_\_\_\_ Meses/año \_\_\_\_\_

Tipo de deporte/baile: \_\_\_\_\_ Días/mes \_\_\_\_\_ Minutos/día \_\_\_\_\_ Meses/año \_\_\_\_\_

Tipo de deporte/baile: \_\_\_\_\_ Días/mes \_\_\_\_\_ Minutos/día \_\_\_\_\_ Meses/año \_\_\_\_\_

4.- **Subir escaleras.** Días/mes \_\_\_\_\_ Pisos/día \_\_\_\_\_

- En **UNA SEMANA O SEMANA HABITUAL**:

5.- ¿Cuánto tiempo dedica a **ir a comprar a PIE**? Minutos/semana \_\_\_\_\_

6.- ¿Cuánto tiempo dedica a **LIMPIAR la casa**? Minutos/semana \_\_\_\_\_

La adherencia a la dieta mediterránea se ha evaluado mediante un cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea de 17 ítems, también utilizado en el ensayo PREDIMED <sup>32</sup>. Cada ítem se vincula a una finalidad dietética específica. La evaluación ha oscilado entre 0 y 17 ya que se otorgaba un punto por cada objetivo que se cumplía. La puntuación de 0 implicaba ausencia de adherencia y 17 implicaba la máxima adherencia mediterránea <sup>33</sup>. Se considera una baja adhesión a la dieta mediterránea una puntuación  $\leq 7$ , mientras que una puntuación de 11-17 se considera una mejor adhesión <sup>25</sup>.

**Tabla 2.** Cuestionario de 17 ítems de adherencia a la dieta mediterránea <sup>32</sup>.

CUESTIONES	
1	¿Utiliza únicamente aceite de oliva virgen extra para cocinar, aderezar ensaladas y para untar?
2	¿Consume $\geq 3$ piezas de frutas al día?
3	¿Consume $\geq 2$ verduras u hortalizas al día?
4	¿Consume $\geq 1$ ración de pan blanco al día? (1 ración=75 g)
5	¿Consume $\geq 5$ raciones de cereales y pasta integral a la semana?
6	¿Consume $\geq 1$ ración de carne roja, hamburguesas o productos cárnicos (jamón, salchichas...) a la semana? 1 ración=100-150 g?
7	¿Consume $>1$ ración de mantequilla o nata a la semana? (1 ración=12 g)
8	¿Consume $>1$ bebida azucarada o zumo de fruta con azúcares añadidos a la semana?
9	¿Consume $\geq 3$ raciones de legumbres a la semana? (1 ración=150 g)
10	¿Consume $\geq 3$ raciones de pescado o mariscos a la semana? (1 ración=100-150 g de pescado o 200 g de marisco)
11	¿Consume $<3$ unidades de dulces o bollería comercial (tartas, galletas, natillas...) a la semana?
12	¿Consume $\geq 3$ raciones de frutos secos (cacahuets incluidos) a la semana? (1 ración=30 g)
13	¿Consume preferentemente pollo, pavo o carne de conejo en lugar de ternera, cerdo o hamburguesas?
14	¿Consume $\geq 2$ raciones aderezadas con sofrito a la semana? (sofrito= salsa hecha con tomate, cebolla, puerros o ajos a fuego lento con aceite de oliva)
15	¿Sustituye los azúcares de las bebidas (Café, té...) por edulcorantes no calóricos artificiales?
16	¿Consume $<3$ raciones de pasta o arroz (no integral) a la semana?
17	¿Consume 2-3 vasos de vino al día? (hombres) ¿Consume 1-2 vasos de vino al día? (mujeres)

### 3.4. Estadística

El análisis estadístico se ha ejecutado con el programa de software estadístico SPSS, versión 28.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). La normalidad de las variables se ha comprobado con el test de Kolmogorov-Smirnov. Se han realizado estadísticos descriptivos de la actividad física y adherencia a la dieta mediterránea (variables dependientes) respecto a cada una de las agrupaciones de medicamentos (variables independientes). Seguidamente y de acuerdo con la normalidad de las variables, se han aplicado pruebas no paramétricas para variables que no siguieron una distribución normal (vitaminas y minerales, presión arterial, colesterol y tiroides respecto actividad física y; dolor y fiebre, corazón, dislipemia y diabetes respecto dieta y actividad física) o pruebas paramétricas para variables que la siguieron (vitaminas y minerales, presión arterial, colesterol y tiroides respecto dieta).

Para las variables con una distribución normal, los resultados se han expresado como media  $\pm$  desviación estándar (SD) y p-value. Para llevar a cabo la comparación de medias se ha empleado la prueba t-student de muestras independientes para las variables binarias (vitaminas y minerales, dolor y fiebre, presión arterial, colesterol, corazón y tiroides), y el test ANOVA para las variables de respuesta múltiple (dislipemia y diabetes). En las variables de respuesta múltiple, se ha aplicado el método de Bonferroni para los análisis post-hoc.

Para las variables con una distribución no normal, los resultados se han expresado como mediana  $\pm$  rango intercuartílico (IQR) y p-value. Para llevar a cabo la comparación de medianas se ha empleado la prueba de U de Mann-Whitney para las variables binarias (vitaminas y minerales, dolor y fiebre, presión arterial, colesterol, corazón y tiroides), y el test Kruskal Wallis para las variables de respuesta múltiple (dislipemia y diabetes). En las variables de respuesta múltiple, se ha aplicado el método de Bonferroni para los análisis post-hoc.

Se ha trabajado con un intervalo de confianza del 95%, es decir, únicamente los resultados con p-valor $<0,05$  se han considerado estadísticamente significativos.



## 4. Resultados

De los 155 pacientes previamente seleccionados, algunos de ellos retiraron su consentimiento antes de iniciar el estudio o no acudieron a las consultas de seguimiento planeadas. Finalmente, se han analizado los datos de un total de 77 pacientes.

En la tabla 3 se observa como de los 77 pacientes totales, 47 (61,0%) eran del sexo masculino mientras que los 30 (39,0%) restantes eran del sexo femenino. De estas mujeres, 19 (24,7%) tenían menopausia y 11 (14,3%) o aún no la tenían o estaban en fase de premenopausia. La mayoría de ellos, concretamente 61 (79,2%), eran de origen europeo y los otros 16 (20,8%) eran de origen sudamericano. En cuanto a su estado civil, 54 (70,1%) de ellos estaban casados o con pareja de hecho, 15 (19,5%) separados o divorciados, 7 (9,1%) solteros y 1 (1,3%) era viudo. La mayoría de ellos comparten hogar con 2 o 3 personas, exactamente 22 sujetos (28,6%) en cada caso. El grado de educación más común ha sido el graduado escolar o estudios primarios con 26 (33,8%) sujetos, seguido de la universidad y bachiller o FP de grado superior con 19 (24,7%) sujetos en cada caso. La mayoría de ellos, concretamente 57 (74,0%) están en activo trabajando y 50 (64,9%) lo hacen a jornada completa. En cuanto al consumo de alcohol, 44 (57,1%) sujetos lo consumen de forma esporádica, 12 (15,6%) de forma habitual y 21 (27,3%) no lo consumen. Finalmente, en cuanto al consumo de tabaco: 6 (7,8%) sujetos fumaban de forma esporádica, 6 (7,8%) de forma habitual, 37 (48,1%) fueron exfumadores en el pasado y los 28 (36,4%) restantes no fumaban.

**Tabla 3.** Características de sujetos estudiados.

	N= 77	Frecuencia (%)
<b>Sexo</b>	Hombre	47 (61)
	Mujer	30 (39,0)
<b>Procedencia</b>	Europea	61 (79,2)
	Latino América	16 (20,8)
<b>Número de personas con las que comparte hogar</b>	0	7 (9,1)
	1	15 (19,5)
	2	22 (28,6)
	3	22 (28,6)
	4	7 (9,1)
	5	3 (3,9)
	7	1 (1,3)

<b>Estado civil</b>	Soltero	7 (9,1)
	Casado/ pareja de hecho	54 (70,1)
	Separado/ divorciado	15 (19,5)
	Viudo	1 (1,3)
<b>Grado de educación</b>	Ninguno	3 (3,9)
	Graduado escolar/ estudios primarios	26 (33,8)
	FP/ grado medio	10 (13,0)
	Bachiller/ FP grado superior	19 (24,7)
	Universidad	19 (24,7)
<b>Situación laboral</b>	Paro	9 (11,7)
	Trabajando	57 (74,0)
	Jubilado	6 (7,8)
	Incapacidad	1 (1,3)
	Ama de casa	4 (5,2)
<b>Tipo de jornada laboral</b>	Tiempo parcial	10 (13,0)
	Jornada completa	50 (64,9)
	Contrato de temporada	2 (2,6)
	No trabajo	13 (16,9)
<b>Consumo de alcohol</b>	No	21 (27,3)
	Sí, esporádico	44 (57,1)
	Sí, habitual	12 (15,6)
<b>Consumo de tabaco</b>	No	28 (36,4)
	Exfumador	37 (48,1)
	Si, esporádicamente	6 (7,8)
	Si, habitual	6 (7,8)
<b>Si tiene menopausia</b>	No/ premenopausia	11 (14,3)
	Sí	19 (24,7)
	No aplica	47 (61,0)

No se observan diferencias significativas entre las medias/medianas de las medicaciones: dolor y fiebre, vitaminas y minerales, presión arterial, colesterol, corazón y tiroides (correspondientes a las tablas 4,5, 6, 7, 8 y 9) respecto a ninguna de las dos variables (dieta y actividad física).

**Tabla 4.** Toma de medicación para el dolor o la fiebre según la actividad física y la adhesión a la dieta mediterránea.

Dolor y fiebre			
	Sí	No	
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	p Value
Dieta	6,00 (±5,00)	8,00 (±3,00)	0,193
Actividad Física	1680,00 (±2564,63)	1986,75 (±3300,63)	0,414

**Tabla 5.** Toma de vitaminas o minerales según la actividad física y la adhesión a la dieta mediterránea.

Vitaminas y minerales			
	Sí	No	
	Media (SD)	Media (SD)	p Value
Dieta	7,71 (±2,69)	8,05 (±2,70)	0,757
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	p Value
Actividad Física	1110,00 (±1050,00)	2032,50 (±3203,75)	0,160

**Tabla 6.** Toma de medicación para la presión arterial según la actividad física y la adhesión a la dieta mediterránea.

Presión arterial			
	Sí	No	
	Media (SD)	Media (SD)	p Value
Dieta	8,32 (±2,58)	7,80 (±2,76)	0,436
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	p Value
Actividad Física	2730,00 (±5295,00)	1725,00 (±2437,50)	0,057

**Tabla 7.** Toma de medicación para el colesterol según la actividad física y la adhesión a la dieta mediterránea.

Colesterol			
	Sí	No	
	Media (SD)	Media (SD)	p Value
<b>Dieta</b>	8,27 (±2,29)	7,89 (±2,86)	0,588
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	p Value
<b>Actividad Física</b>	2147,50 (±3681,25)	1828,75 (±2660,00)	0,092

**Tabla 8.** Toma de medicación para el corazón según la actividad física y la adhesión a la dieta mediterránea.

Corazón			
	Sí	No	
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	p Value
<b>Dieta</b>	12,00	8,00 (±4,00)	0,110
<b>Actividad Física</b>	3772,50	1920,00 (±3055,25)	0,215

**Tabla 9.** Toma de medicación para el tiroides según la actividad física y la adhesión a la dieta mediterránea.

Tiroides			
	Sí	No	
	Media (SD)	Media (SD)	p Value
<b>Dieta</b>	9,80 (±2,28)	7,88 (±2,68)	0,123
	Mediana ( IQR )	Mediana ( IQR )	p Value
<b>Actividad Física</b>	1890,00 (±3998,50)	1971,00 (±2913,00)	0,589

La tabla 10 muestra como no existen diferencias significativas entre las medianas según la adhesión a la dieta mediterránea, pero, sin embargo, sí que existen respecto a la actividad física (p-valor=0,010). Se analizan las pruebas post hoc y se observan diferencias significativas entre algunos grupos.

El grupo que toma medicación hipolipemiente diferente de las estatinas reportó una actividad física muy superior (6054,00 (±9199,00)) al grupo que no toma medicación (6054,00 (±9199,00)) y al grupo que toma estatinas (1890,00 (±2042,50)).

En la tabla 11, que refleja la relación entre la toma de medicación para la diabetes con la actividad física y la adhesión a la dieta mediterránea. Únicamente se analizan los grupos “nada” y “metformina” ya que el resto de los grupos estaban compuestos por un único paciente o por ninguno. El p-valor respecto a la dieta mediterránea y a la actividad física es superior a 0.05 en ambos casos, por lo que no hay diferencias significativas entre sus medianas. Por ello, no se requiere análisis post-hoc y se acepta la hipótesis de que el tratamiento con fármacos para la diabetes no está relacionado con la adherencia a la dieta mediterránea ni con la actividad física.

**Tabla 10.** Toma de hipolipemiantes según la actividad física y la adhesión a la dieta mediterránea.

Dislipemia					
	Nada	Estatina	Hipolipemiente	Estat+hipo	
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	p Value
Dieta	8,00 (±4,00)	9,00 (±4,00)	9,00 (±4,00)	7,00 (±2,00)	0,679
Actividad Física	1656,25 (±2491,38)	1890,00 (±2042,50)	6054,00 (±9199,00)	3986,50 (±6470,50)	0,010

**Tabla 11.** Toma de medicación para la diabetes según la actividad física y la adhesión a la dieta mediterránea.

Diabetes			
	Nada	Metformina	
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	p Value
Dieta	8,00 (±4,00)	9,00 (±4,00)	0,448
Actividad Física	1945,50 (±2689,88)	1987,00 (±3192,50)	0,342

Se hicieron análisis de asociación que no resultaron significativos por lo que no se muestran en el trabajo.

## 5. Discusión

En el estudio actual se ha mostrado que individuos con NAFLD en tratamiento con hipolipemiantes distintos a estatina presentaron niveles de actividad física muy superiores a los sujetos sin tratamiento y a los sujetos con tratamiento exclusivo de estatinas.

La literatura científica existente informa que el consumo de dieta mediterránea y la práctica de actividad física son potencialmente beneficiosos en la prevención y tratamiento de NAFLD <sup>34,35</sup>. Además, los fármacos hipolipemiantes resultan útiles para tratar la hiperlipidemia asociada a NAFLD, independientemente de los cambios en el peso corporal <sup>36</sup>.

En estudios previos se ha observado como individuos en tratamiento hipolipemiente (estatinas u otros tratamientos distintos) realizaban una mayor actividad física que los individuos que no estaban en tratamiento, independientemente del nivel de actividad. <sup>37</sup>. En el estudio actual se han observado resultados similares. Los individuos con medicación hipolipemiente distinta a estatinas han presentado un nivel de actividad 3,7 veces superior que los individuos que no se medicaban y 3,2 veces superior respecto los que únicamente tomaban estatinas. El p-valor es 0,010 por lo que los resultados se consideran estadísticamente significativos.

Esta diferencia tan pronunciada entre pacientes tratados con hipolipemiantes distintos a estatinas y pacientes no tratados o tratados con estatinas se puede atribuir a diferentes causas.

Por una parte, el papel de las estatinas. A pesar de son el principal fármaco hipolipemiente que se receta a pacientes con hipercolesterolemia, estas presentan numerosos efectos secundarios <sup>38</sup>. Las pacientes tratadas estatinas pueden presentar efectos negativos oculares y musculares, hepatotoxicidad e incluso efectos sobre el sistema nerviosa central <sup>39</sup>. Se ha observado que los pacientes que toman estatinas sufren un aumento en sus niveles de creatina cinasa (CK), un indicador de lesión muscular, tras realizar actividad física <sup>40</sup>. Altos niveles de CK pueden causar dolor y debilidad muscular en los pacientes y por ello, conducirles a disminuir, o incluso suprimir, la actividad física. La literatura científica respalda los resultados obtenidos en el presente estudio. Una investigación ha evidenciado como los pacientes en tratamiento con estatinas realizan una menor actividad deportiva que los individuos con otros tratamientos hipolipemiantes <sup>41</sup>.

Por otra parte, la preocupación del paciente al incrementar su terapia farmacológica. Cuando el tratamiento con estatinas no resulta eficaz se suele suplementar con otro tipo de fármacos hipolipemiantes <sup>42</sup>. En el estudio actual se ha observado que los pacientes con un tratamiento combinado (estatinas y otros hipolipemiantes) realizan una mayor actividad física que los que toman exclusivamente estatinas. Estos resultados coinciden con los obtenido en una investigación distinta <sup>37</sup>.

En cuanto a la dieta, los sujetos medicados con estatinas y los sujetos medicados con otros hipolipemiantes reportaron una mayor adherencia a la dieta mediterránea que los sujetos que no se medicaban. Mismos resultados se han observado en otros estudios <sup>43</sup>. En cambio, los individuos que tomaban una combinación de ambos fármacos (estatina e hipolipemiantes) mostraron una menor adherencia a dieta que los pacientes en monoterapia (solo estatina o solo otros hipolipemiantes) y que los que no se medicaban. Esta diferencias no han sido significativas ya que el p-valor es superior a 0,05 pero se puede asociar a la astenia o malestar de los pacientes más medicados. Además, se ha observado que algunos sujetos son más proclives a estar en tratamiento farmacológico que a realizar cambios en sus hábitos <sup>44</sup>. Muchos de ellos prefieren tomar sus dosis de pastillas diarias en lugar de llevar un mayor control de su dieta y aumentar su actividad deportiva.

En el presente trabajo se ha visto que los sujetos en tratamiento para el dolor o la fiebre y con suplementación de minerales presentaron un ligero descenso en la adherencia a la dieta mediterránea y en la actividad física respecto los sujetos que no fueron medicados. Estos resultados no son significativos ya que p-valor es superior a 0,05. Sin embargo, también se observó que los sujetos medicados para tratar la presión arterial, el colesterol, el corazón y la diabetes presentaron un leve incremento de adherencia a la dieta mediterránea y de actividad física respecto los sujetos que no fueron medicados. A pesar de que estos resultados tampoco son significativos (p-valor superior a 0,05), este ligero incremento podría deberse a las complicaciones clínicas relacionadas con la presión arterial, el colesterol, el corazón y la diabetes. Las complicaciones clínicas en los parámetros previamente mencionados conducen a alteraciones/enfermedades cardiovasculares que pueden prevenirse con un estilo de vida cardiosaludable, controlando la dieta y el ejercicio físico <sup>45</sup>.

Todos los sujetos de la variable tiroides tomaban Eutirox, un fármaco para tratar el hipotiroidismo. Esta patología está causada por una reducción en la actividad de la hormona tiroidea lo que resulta en un metabolismo más lento. La práctica recurrente de ejercicio esta especialmente recomendada en estos pacientes, sin embargo, se suele sugerir un entrenamiento de bajo impacto siempre que la enfermedad no este controlada. En el estudio actual, tal y como se esperaba, se ha observado que los pacientes sin tratamiento Eutirox realizan una mayor actividad física que los pacientes en tratamiento. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otra investigación <sup>37</sup>. Sin embargo, los sujetos medicados muestran una mayor adherencia a la dieta mediterránea que los sujetos sanos. Esto se debe a que los pacientes con hipotiroidismo requieren de un mayor control dietético, y estudios han demostrado los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea en este trastorno <sup>46</sup>. Los obtenidos tampoco son significativos en este caso.

## 5.1. Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza de este estudio ha sido que la investigación se ha realizado sobre seres humanos no institucionalizados afectados de hígado graso no alcohólico. Esta enfermedad es la dolencia hepática crónica más frecuente en las poblaciones occidentales, afectando a una cuarta parte de sus habitantes adultos <sup>47</sup>. Por esta razón, es de vital importancia visibilizar la enfermedad y promover su investigación. Además, el registro de la medicación tomada por cada individuo se ha conseguido mediante dos vías para una mayor fiabilidad. Por un lado, se conseguía la historia clínica del paciente y, por otro lado, se le preguntaba sobre la medicación tomada y se le solicitaban los prospectos correspondientes.

En cuanto a las limitaciones del estudio destaca que la edad de los sujetos está comprendida entre 40 y 60 años, de modo que los resultados no podrán ser extrapolados a otros grupos de edades. Tampoco se podrán extrapolar a adultos de entre 40 y 60 años, pero sin la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Por otra parte, algunos datos han sido auto reportados por los pacientes, esto implica que son susceptibles a su posible sesgo de memoria y, por tanto, no ser completamente fiables. El sesgo de memoria puede alterar el contenido de los recuerdos y comunicar a los demás acciones que no son ciertas. Finalmente, futuros estudios podrían evaluar la relación entre los distintos tipos e intensidades de actividad física con la toma de diferentes fármacos hipolipemiantes en pacientes con NAFLD.



## 6. Conclusión

Pacientes con NAFLD en tratamiento con hipolipemiantes distinto a estatinas (fenofibrato, gemfibrozilo...) presentan una mayor actividad física que los pacientes en tratamiento con estatinas (rosuvastatina, simvastatina...) y sin tratamiento. No se han observado diferencias significativas entre otros grupos de medicamentos y la actividad física, ni entre medicamentos y adherencia a la dieta mediterránea.

## 7. Bibliografía

1. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017; 11: 215–225.
2. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, et al. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients* 2020; 12: 1–21.
3. Síndrome metabólico: Síntomas, diagnóstico y tratamiento. Clínica Universidad de Navarra, <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/sindrome-metabolico> (accessed May 16, 2022).
4. López A, Rodrigo P. Artículo de Revisión Nutrición y síndrome metabólico Nutrition and metabolic syndrome.
5. Perspectivas y tratamiento actual del síndrome metabólico | Medicina de Familia. SEMERGEN, <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-perspectivas-tratamiento-actual-del-sindrome-13066284> (accessed May 16, 2022).
6. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *Journal of Hepatology* 2015; 62: S47–S64.
7. Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical Research in Cardiology* 2021; 110: 921.
8. Xu L, Nagata N, Ota T. Impact of Glucoraphanin-Mediated Activation of Nrf2 on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with a Focus on Mitochondrial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*; 20. Epub ahead of print December 1, 2019. DOI: 10.3390/IJMS20235920.
9. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 3313–3327.
10. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, et al. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*; 22. Epub ahead of print April 2, 2021. DOI: 10.3390/IJMS22084156.
11. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology* 2021; 73: 1194–1198.
12. Moore MP, Cunningham RP, Dashek RJ, et al. A fad too far? Dietary strategies for the prevention and treatment of NAFLD. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 1843.
13. Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: State of Art. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22: 1–27.
14. Fármacos Antidiabéticos Orales e Insulinas | Nefrología al día, <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-farmacos-antidiabeticos-orales-e-insulinas-330> (accessed June 3, 2022).
15. De II, Aguilera V, Betancourt MO, et al. Médico Especialista en Medicina Interna y Endocrinología, HE; Tegucigalpa. REVISION BIBLIOGRÁFICA Recibido 14-12-2018. *REV MED HONDUR* 2019; 87: 7–10.

16. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, et al. The Role of Metformin in the Management of NAFLD. *Experimental Diabetes Research* 2012; 2012: 13.
17. Lee J il, Lee HW, Lee KS, et al. Effects of Statin Use on the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Nationwide Nested Case-Control Study. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 116–124.
18. Kothari S, Dhama-Shah H, Shah SR. Antidiabetic Drugs and Statins in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2019; 9: 723.
19. Nagashimada M, Ota T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life* 2019; 71: 516–522.
20. Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for the Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutrients*; 12. Epub ahead of print February 1, 2020. DOI: 10.3390/NU12020334.
21. ¿QUÉ ES LA DIETA MEDITERRÁNEA? – FUNDACIÓN DIETA MEDITERRANEA, <https://dietamediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/> (accessed June 4, 2022).
22. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2018; 73: 318.
23. Milà-Villarroel R, Bach-Faig A, Puig J, et al. Comparison and evaluation of the reliability of indexes of adherence to the Mediterranean diet. *Public Health Nutr* 2011; 14: 2338–2345.
24. ADULTOS JÓVENES PERSONAS MAYORES Ana Zaragoza Martí DY. EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA EN POBLACIÓN.
25. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 2006; 174: 801.
26. Actividad física, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity> (accessed June 4, 2022).
27. Igelström H, Emtner M, Lindberg E, et al. Level of Agreement Between Methods for Measuring Moderate to Vigorous Physical Activity and Sedentary Time in People With Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *Physical Therapy* 2013; 93: 50–59.
28. Consensus statements, <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html> (accessed April 21, 2022).
29. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Guisado Barrilao R, et al. Descripción del acelerómetro como método para valorar la actividad física en los diferentes periodos de la vida: revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria* 2014; 29: 1250–1261.
30. Ruiz Comellas A, Pera G, Baena Diez JM, et al. [Validation of a Spanish Short Version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (VREM)]. *Revista española de salud pública* 2012; 86: 495–508.
31. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol* 1990; 13: 555–565.

32. Schröder H, Fitó M, Estruch R, et al. A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. *The Journal of Nutrition* 2011; 141: 1140–1145.
33. CORRELACIÓN Y LA CONCORDANCIA ENTRE LOS MÉTODOS DE CÁLCULO DE LA ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA MÁS HABITUALES Y EL TEST PREDIMED-17.
34. Paredes AH, Torres DM, Harrison SA. Tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: Papel de las modificaciones dietéticas y el ejercicio. *Clinical Liver Disease* 2013; 2: S53Š.
35. Trovato FM, Castrogiovanni P, Malatino L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevention: role of Mediterranean diet and physical activity. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* 2019; 8: 167.
36. Riley P, Sudarshi D, Johal M, et al. Weight loss, dietary advice and statin therapy in non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 374–381.
37. Estudio de la influencia de la actividad física en la modificación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con hipercolesterolemia familiar, <https://www.tesisenred.net/handle/10803/456034> (accessed May 15, 2022).
38. Hipolipemiantes de elección, [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21251997000400013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251997000400013) (accessed June 9, 2022).
39. Estatinas, uso racional en el tratamiento de la dislipoproteinemia, [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252009000200009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000200009) (accessed June 9, 2022).
40. Elevación de creatinina por ejercicio físico en pacientes tratados con estatinas, <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-pdf-13118318> (accessed June 9, 2022).
41. Toro-Escobar Msc JM, Arango-Toro CM, Campuzano-Maya G, et al. Statin use and association with elevated levels of creatine phosphokinase. *Investigación Medicina & Laboratorio* 2015; 21: 11–12.
42. Maresma MF, Sala XP. Guías de práctica clínica de manejo de la dislipemia en diabéticos y otros grupos de riesgo. *Revista Española de Cardiología* 2015; 15: 8–13.
43. García Calvo S, Díaz Soto G, Torres Torres B, et al. Evaluación del control metabólico, el perfil cardiovascular y la adherencia a la dieta mediterránea de una cohorte de hipercolesterolemia familiar en un programa de salud pública. *Nutrición Hospitalaria* 2020; 37: 543–548.
44. Encuesta sobre adherencia terapéutica en España - FarmaIndustria, <https://www.farmaindustria.es/web/documento/encuesta-adherencia-terapeutica-espana/> (accessed June 9, 2022).
45. Teo KK, Rafiq T, Teo, C2-106 KK, et al. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Canadian Journal of Cardiology* 2021; 37: 733–743.
46. Zupo R, Castellana F, Panza F, et al. Adherence to a Mediterranean Diet and Thyroid Function in Obesity: A Cross-Sectional Apulian Survey. *Nutrients* 2020, Vol 12, Page 3173 2020; 12: 3173.

47. Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol* 2021; 110: 921–937.