

TESIS DE LA UNIVERSIDAD
DE ZARAGOZA

2024

317

Sandra García Mateo

Enfermedad Inflamatoria Intestinal y comorbilidades metabólicas: prevalencia, biomarcadores y estrategias de prevención

Director/es

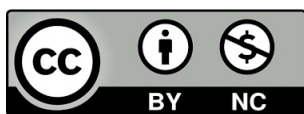
Gargallo Puyuelo, Carla Jerusalen
Gomollón García, Fernando

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

ISSN 2254-7606



Prensas de la Universidad
Universidad Zaragoza



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y
COMORBILIDADES METABÓLICAS:
PREVALENCIA, BIOMARCADORES Y
ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN**

Autor

Sandra García Mateo

Director/es

Gargallo Puyuelo, Carla Jerusalen
Gomollón García, Fernando

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2024



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

Enfermedad Inflamatoria Intestinal y
comorbilidades metabólicas: prevalencia,
biomarcadores y estrategias de prevención

Autor

Sandra García Mateo

Director/es

Fernando Gomollón García

Carla J. Gargallo Puyuelo

Tutor

Ángel Lanas Arbeloa

Universidad de Zaragoza / Facultad de Medicina

2024

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación del Instituto de Salud Carlos III (contrato de investigación Río Hortega CM21/00086), el CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), y el Gobierno de Aragón, mediante la concesión de subvenciones a la actividad investigadora de los grupos de investigación de referencia reconocidos por el Gobierno de Aragón (Grupo de Patología Digestiva, B25_20R, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón), el soporte de ARAINF, así como a la concesión de 3 becas de investigación clínica por parte de GETECCU.

El Catedrático de Medicina D. Ángel Lanas Arbeloa

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “Enfermedad Inflamatoria Intestinal y comorbilidades metabólicas: prevalencia, biomarcadores y estrategias de detección”, que presenta la graduada en Medicina Doña Sandra García Mateo, ha sido realizado bajo mi tutela en el Departamento de Medicina y reúne, a mi juicio, originalidad y contenido suficiente para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctora por la Universidad de Zaragoza.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, se realiza el presente certificado en Zaragoza a 1 de diciembre de 2023.

Fdo. Ángel Lanas Arbeloa

Catedrático de Medicina

El Profesor Titular D. Fernando Gomollón García

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “Enfermedad Inflamatoria Intestinal y comorbilidades metabólicas: prevalencia, biomarcadores y estrategias de detección”, que presenta la graduada en Medicina Doña Sandra García Mateo, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y reúne, a mi juicio, originalidad y contenido suficiente para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctora por la Universidad de Zaragoza.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, se realiza el presente certificado en Zaragoza a 1 de diciembre de 2023.

Fdo. Fernando Gomollón García

Profesor Titular de Medicina

La Doctora en Medicina Carla Jerusalén Gargallo Puyuelo

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “Enfermedad Inflamatoria Intestinal y comorbilidades metabólicas: prevalencia, biomarcadores y estrategias de detección”, que presenta la graduada en Medicina Doña Sandra García Mateo, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y reúne, a mi juicio, originalidad y contenido suficiente para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctora por la Universidad de Zaragoza.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, se realiza el presente certificado en Zaragoza a 1 de diciembre de 2023

Fdo. Carla Jerusalén Gargallo Puyuelo

Doctora en Medicina

A todos aquellos que aportan luz a las sobras del camino de los demás.

Sin ellos, la humanidad no existiría.

A todos los pacientes de la Unidad de EII del HCU, este trabajo, que es para vosotros, no habría sido posible sin vuestro tiempo y vuestra desinteresada participación.

A Fernando y Carla, por confiar en mí. A Maite, Beatriz, Erika, Viviana, Pedro, Javi, y en especial a Samuel. El equipo que ha hecho que cada paso de este proyecto haya sido posible. Gracias por vuestro apoyo y esfuerzo constantes.

A Ángel Lanás, por darme la oportunidad de descubrir un camino que me apasiona.

A todos mis compañeros de trabajo. Os admiro muchísimo. En especial, a Raúl, Gonzalo y Carlos, mis compañeros incansables de despacho, café, carreras, podcast y sonrisas. Han sido verdaderas burbujas de oxígeno para mí en este camino, gracias. A María José, creo que tu luz no puedo compararla con ninguna otra. Gracias por acercar su calor a mi lado las veces que no he podido hacerlo sola.

A mis amigos. En especial a Vero y Javi, gracias por acompañarme en cada paso, en cada logro y cada derrota de mi vida. Ya no la entiendo sin vuestra mano al lado y vuestra risa de fondo. A Diego, por tener una canción y una sonrisa para cada momento. A Irene, Izarbe y Lucía, mis compañeras de barco, viaje y vida.

A Mario, por su paciencia y su apoyo en gran parte de este camino.

A mis tíos, mis primos y mis abuelos. Habéis sido mi refugio en los peores y en los mejores días de mi vida. Gracias por tanto.

A Sergio, eres la persona más especial que he conocido. Gracias por asegurarte siempre de que no se nos borre nunca la sonrisa.

A mi padre, creo que en ti encontré la respuesta a gran parte del sentido de mi vida. Gracias por formar parte de cada paso que doy.

A mi madre, gracias por enseñarme a entender la vida a través de tus ojos y los suyos. Por pintar de colores todos los lienzos grises que me he encontrado y enseñarnos, que si estamos juntos podemos con todo.

No somos sino es por quienes nos acompañan cada día.

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

Anti HBs Ag: Anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis

B

AST: aspartato aminotransferasa

ALT: Alanina aminotransferase

AR: Artritis reumatoide

AUC: área bajo la curva

CAP: parámetro de atenuación controlada

CCL2: CC-chemokina ligando

CI: Colitis indeterminada

CU: Colitis ulcerosa

CV: Cardiovascular

DM: diabetes mellitus

dB/m: Decibeles por metro

EC: Enfermedad de Crohn

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

EM: Espectometría de masas

ESPEN: The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

EPA: enfermedad perianal

ET: Elastografía transitoria

FACIT: Functional Assesment of Chronic Illness Therapy

FLI: Fatty liver index

FNT: factor de necrosis tumoral

GGT: gamma-glutamyl transferasa

g/d: gramos día

HbAc: hemoglobina glicosilada

Hbc Ag: Antígeno del core de la hepatitis B

Hbe Ag: Antígeno e de la hepatitis e

Hbs Ag: Antígeno de superficie de la hepatitis B

HR: Hazard Ratio

IC: Intervalo de confianza

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IL: Interleucina

IMC: Índice de masa corporal

LPS: Lipopolisacáridos

MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

MDSS: *Mediterranean diet serving score*

MEI: Manifestaciones extraintestinales

mg/dL: miligramos decilitro

mmHg: milímetros de mercurio

NCEP ATP3: *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel*

III

OR: Odds ratio

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

PCR: Proteína C reactiva

PNPLA3: Palatin-like phospholipase domain containing 3

PREDIMED: Prevención con dieta Mediterránea

RMN: Resonancia magnética nuclear

TAV: Tejido adiposo visceral

TNF: Tumor necrosis factor

TMA: trimetilamina

TMAO: trimetilamina N-óxido

TMF: Trasplante de microbiota fecal

Toll-like receptor 4

VLDL: Very low density lipoprotein

VHC: Virus de la hepatitis C

VHB: Virus de la hepatitis B

5-ASA: 5- amino salicilatos

% porcentaje

>mayor que

<menor que

≥mayor o igual que

≤menor o igual que

°C: Grados centígrados

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Enfermedad inflamatoria intestinal. Más allá del intestino.	1
1.1.1 Comorbilidades en la EII. Definición.	1
1.2 Comorbilidades emergentes en la EII	2
1.2.1 Riesgo cardiovascular.	2
1.2.2 Obesidad.	3
1.2.3 Enfermedad hepática grasa metabólica o “Metabólic dysfunction-associated steatotic liver disease-MASLD”.	7
1.2.4 Fármacos empleados en la EII y su relación con las comorbilidades metabólicas	14
1.2.5 EII y MASLD. Nexos fisiopatológicos comunes.	16
1.2.6 Biomarcadores asociados a la presencia de MASLD. El papel de las glicoproteínas.	20
1.3 Estilo de vida, enfermedad inflamatoria intestinal y comorbilidades metabólicas	26
1.3.1 Papel de la dieta en el desarrollo de enfermedades metabólicas e inflamatorias	26
1.3.2 Papel del ejercicio físico en el desarrollo de enfermedades metabólicas e inflamatorias.	30
1.4 Intervención mediante cambios en el estilo de vida.	34
2. HIPÓTESIS	46
3. OBJETIVOS	47
3.1 Objetivos principales.	47
3.2 Objetivos secundarios	47
4. MATERIAL Y MÉTODOS	48
4.1 Diseño del estudio	48
4.2 Población a estudio	49
4.2.1 Parte transversal inicial	49
4.2.2 Estudio casos-control	52
4.2.2 Estudio de cohortes prospectivo.	54
4.3 Definición de las variables	56
4.3.1 Variables relacionadas con la EII y enfermedades metabólicas.	56
4.3.2 Variables demográficas, otras comorbilidades y variables antropométricas.	58
4.3.3 Variables relacionadas con el estilo de vida y calidad de vida.	60
4.3.4 Variables relacionadas con el estudio del papel de las glicoproteínas como biomarcador no invasivo.	60
4.3.5 Variables relacionadas con el seguimiento prospectivo de los pacientes.	61
4.3.6 Procesamiento de muestras de sangre para el estudio de glicoproteínas.	62

4.4	Análisis estadístico.....	64
4.5	Aspectos éticos.....	66
5.	RESULTADOS.....	67
5.1	Descripción general de las características de los pacientes con EII.	67
5.2	Estudio de las comorbilidades metabólicas y su relación con el estilo de vida en los pacientes con EII.	74
5.2.1	Obesidad y sobrepeso en los pacientes con EII. Factores relacionados.	74
5.2.2	Comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII. Factores relacionados.....	82
5.2.3	Factores relacionados con el diagnóstico de enfermedades metabólicas en los pacientes con EII. Análisis multivariante.....	91
5.2.4	Estilo de vida y su relación con la EII.....	92
5.2.5	Comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII. Relación con el estilo de vida.	103
5.3	Estudio de la glicosilación de proteínas como potencial marcador no invasivo de MASLD en los pacientes con EII.....	104
5.3.1	Características generales de los pacientes con EII y los controles sanos	104
5.3.2	Perfil de glicoproteínas en los pacientes con EII y en los controles sanos. Influencia de MASLD en la concentración de glicoproteínas.....	108
5.3.3	Relación de las glicoproteínas y las características de los pacientes con EII.	111
5.3.4	Capacidad de las glicoproteínas en la predicción pronóstica de MASDL y sus comorbilidades cardiometabólicas.	116
5.4	Estudio de la influencia de un estilo de vida saludable en el curso de la EII.	119
5.4.1	Descripción de los eventos durante el seguimiento.....	119
5.4.2	Influencia de un estilo de vida saludable en el tiempo de aparición de eventos durante el seguimiento.	124
6.	DISCUSIÓN.....	132
6.1	Comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII.	132
6.2	Estilo de vida de los pacientes con EII y su potencial implicación en el desarrollo de enfermedades metabólicas.....	135
6.3	El papel de las glicoproteínas como biomarcador no invasivo.	137
6.4	Efecto del estilo de vida en el curso evolutivo de la EII.	141
6.5	Limitaciones.....	145
6.6	Fortalezas.	146
7.	CONCLUSIONES.....	148
8.	ÍNDICE DE FIGURAS.....	149
9.	ÍNDICE DE TABLAS.....	152
10.	ANEXOS.....	155
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	180

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Enfermedad inflamatoria intestinal. Más allá del intestino.

1.1.1 Comorbilidades en la EII. Definición

La EII se trata de una enfermedad inflamatoria crónica, con afectación sistémica de origen multifactorial, que afecta fundamentalmente al intestino. Su concepto engloba al menos a tres entidades bien diferenciadas: la EC, la CU y la CI. Dado que, a día de hoy no existe un tratamiento curativo, esta patología cursa con períodos de actividad inflamatoria de mayor o menor intensidad, que se alternan con períodos de remisión clínica (1).

Dada su naturaleza sistémica, a menudo coexisten en estos pacientes, manifestaciones más allá del intestino, denominadas MEI. Así, se afectan con frecuencia las articulaciones (artritis periférica o axial), los ojos (epiescleritis, uveítis anterior, iritis), la piel (pioderma gangrenoso o eritema nodoso) o el sistema hepatobiliar (colangitis esclerosante primaria). Pueden ocurrir con una frecuencia de entre el 20-40% en los pacientes con EC, discretamente superior al 15-20% descrito en los pacientes con CU, y presentarse incluso antes del debut de la EII. En algunas ocasiones estas manifestaciones requieren tratamiento específico, y en otras, remiten cuando la actividad de la EII logra controlarse (2).

Las MEI deben diferenciarse de las comorbilidades a las que los pacientes con EII están expuestos. Se trata de un conjunto de enfermedades que estos pacientes están en riesgo de padecer, y que durante muchos años han sido probablemente infradiagnosticadas. Estas patologías no tienen una asociación directa con la presencia de la EII, aunque sí pueden tener una repercusión clara en el curso de la enfermedad, su tratamiento, y la calidad de vida de los pacientes. Podrían definirse por tanto como un problema de salud secundario que afecta a la persona que sufre una patología primaria, y que está ligado a ella por vías fisiopatológicas comunes pudiendo estar relacionado o bien con el tratamiento de la patología primaria, o con las consecuencias anatómicas y fisiológicas de su presencia a largo plazo (3).

El diagnóstico precoz de estas entidades es crucial para los pacientes con EII, puesto que su desarrollo, paralelo al de la enfermedad, puede repercutir directamente sobre su curso, los tratamientos utilizados (por ejemplo, alterando la bioactividad, o

incluso limitando el uso de algunos de ellos por estar contraindicados, como sucede con las enfermedades CV). Además, su coexistencia puede repercutir de forma directa en la calidad de vida de los pacientes con EII y su bienestar emocional (4).

Aunque el abanico de comorbilidades a las que están expuestos los pacientes con EII es muy extenso, a lo largo de este trabajo se van a explorar aquellas que tienen que ver con el riesgo cardiometabólico de los pacientes con EII, haciendo especial hincapié en el desarrollo de MASLD, del inglés *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*.

1.2 Comorbilidades emergentes en la EII

1.2.1 Riesgo cardiovascular.

Hudson y su equipo, fueron los primeros en considerar que la EII constituía un factor de riesgo CV independiente en la segunda mitad de los años 90 (5), como ya se había descrito previamente en otras enfermedades inflamatorias sistémicas de curso crónico como la artritis reumatoide (6) o la psoriasis (7).

La arterosclerosis se trata de una enfermedad crónica de curso progresivo, que se caracteriza por la acumulación de lípidos y elementos fibrosos en las grandes arterias condicionando la pérdida de su elasticidad. Sus lesiones precursoras consisten en depósitos subendoteliales de macrófagos cargados de moléculas de colesterol. Estas lesiones pueden encontrarse en los grandes vasos a partir de la primera década de la vida. Posteriormente, las formaciones de lípidos y células inmunes forman verdaderas placas que se localizan en la capa íntima de las grandes y medianas arterias, constituyendo de forma silente y progresiva, una enfermedad inflamatoria sistémica en si misma (8).

En el caso de la EII se ha descrito un incremento de fenómenos CV tanto en CU como en EC, que comprenden desde la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica o el tromboembolismo venoso (9–12). En el año 2008, *Bernstein et al.* (13) demostraron un incremento de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con EII al compararlos con controles sin EII, destacando una mayor incidencia de los eventos cerebrales (OR 1,26; IC95% 1,05-1,66). Sin embargo, el grupo de *Anderson et al.* (14) solo detectó este incremento de riesgo entre los pacientes menores de 50 años, en los que la gravedad de la actividad inflamatoria actuó como factor de riesgo independiente. Estos datos fueron después corroborados por

el grupo de *Kirchgesner et al.* (15). Algunos estudios que relacionan la EII con un incremento de incidencia de enfermedades CV aparecen reflejados en la tabla 1.

Algunos de los parámetros bioquímicos cuya elevación parece asociarse al incremento de riesgo CV precoz en pacientes con EII son la PCR (16) y la calprotectina (17). Del mismo modo, valores incrementados de homocisteína han demostrado ser parte del proceso fisiopatológico de la arterosclerosis a través del incremento de estrés oxidativo y descenso de los niveles de óxido nítrico. En los pacientes que padecen EII, la hiperhomocisteinemia es 4,6 veces más frecuente que en sujetos sanos, especialmente en aquellos momentos en los que la enfermedad inflamatoria está más activa (18).

A pesar de que la literatura habla de una mayor probabilidad de sufrir fenómenos CV en la población con EII respecto a la población general, un metaanálisis de 11 estudios con más de 14.000 pacientes incluidos no encontró un mayor riesgo de muerte por evento CV que el de la población general (ratio de mortalidad estandarizada 1,10; IC 95% 0,8-1,1 para pacientes con EC y 0,9 IC95% 0,8-1,0 para pacientes con CU)(19).

Algunos trabajos señalan que quizá la coexistencia de otros factores de riesgo añadidos, como la obesidad, el síndrome metabólico o MASLD, puedan contribuir de forma significativa como enfermedades comórbidas de la EII, al incremento de riesgo CV atribuido a estos pacientes (10,20–22).

1.2.2 Obesidad

El incremento de incidencia de la EII crece de forma paralela al de la pandemia de la obesidad a nivel mundial, con una proporción estimada de 2.1 billones de adultos con sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), de los cuales se estima que unos 600 millones sufren obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). De este modo, desde 1980 hasta 2013, la proporción de sobrepeso entre los adultos de los países desarrollados se ha incrementado del 28 al 60% (23).

La prevalencia de sobrepeso en los pacientes con EII oscila entre el 20-40%, con un porcentaje similar (15-40%) en el caso de la obesidad según los estudios transversales publicados al respecto (24–26) y la tendencia parece ir en aumento. Se ha postulado que el sobrepeso y la obesidad puedan ser condiciones premórbidas a la aparición de EC,

aunque no de CU. Por ejemplo, en una cohorte danesa de 75.000 mujeres, la obesidad durante el embarazo demostró un incremento del riesgo de desarrollo de EC (HR 1,88; IC 95% 1,02-3,47) aunque no de CU (HR 0,77; IC 95% 0,48-1,25), sin embargo esta asociación no es constante en la literatura. De hecho, en esa misma cohorte también se objetivó que mujeres con un menor IMC ($<18.5\text{kg/m}^2$) tenían una mayor probabilidad de desarrollar EC, que aquellas con un IMC normal (HR 2,57; 95%IC (1,30-5,06)(27).

Aunque se ha planteado la hipótesis de una posible influencia de la obesidad y el sobrepeso en el desarrollo de EII, su alta incidencia entre los pacientes hace pensar que probablemente la propia EII pueda ejercer también un efecto independiente para el desarrollo estas. De hecho, el abandono del hábito tabáquico, común entre los enfermos con EII por su peor pronóstico en muchos casos, así como el uso de esteroides, se han asociado fuertemente al aumento de peso en algunos estudios (28,29).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el tejido adiposo es capaz de ejercer funciones metabólicas e inmunes, participando en procesos endocrinos fundamentales. En este sentido, el TAV juega un papel crucial, puesto que, como órgano metabólicamente activo, se ha relacionado con la génesis y mantenimiento de la inflamación sistémica. Esto es así gracias a su participación en la liberación de macrófagos capaces de secretar citocinas proinflamatorias entre las que se incluye el FNT- α o la IL-1, IL-6 así como adipoquinas como la leptina y la resistina, alterándose así la saciedad y la regulación del metabolismo de la glucosa y la insulina (30). Los pacientes con EC se caracterizan por tener un tipo especial de TAV, que se denomina, del inglés “*creeping fat*” (31). Este tejido adiposo en particular se caracteriza por tener una capacidad metabólica e inmunológica incluso mayor que el resto de TAV. De hecho, se localiza cerca de las áreas de intestino con inflamación activa (32) como puede apreciarse en la figura 1.

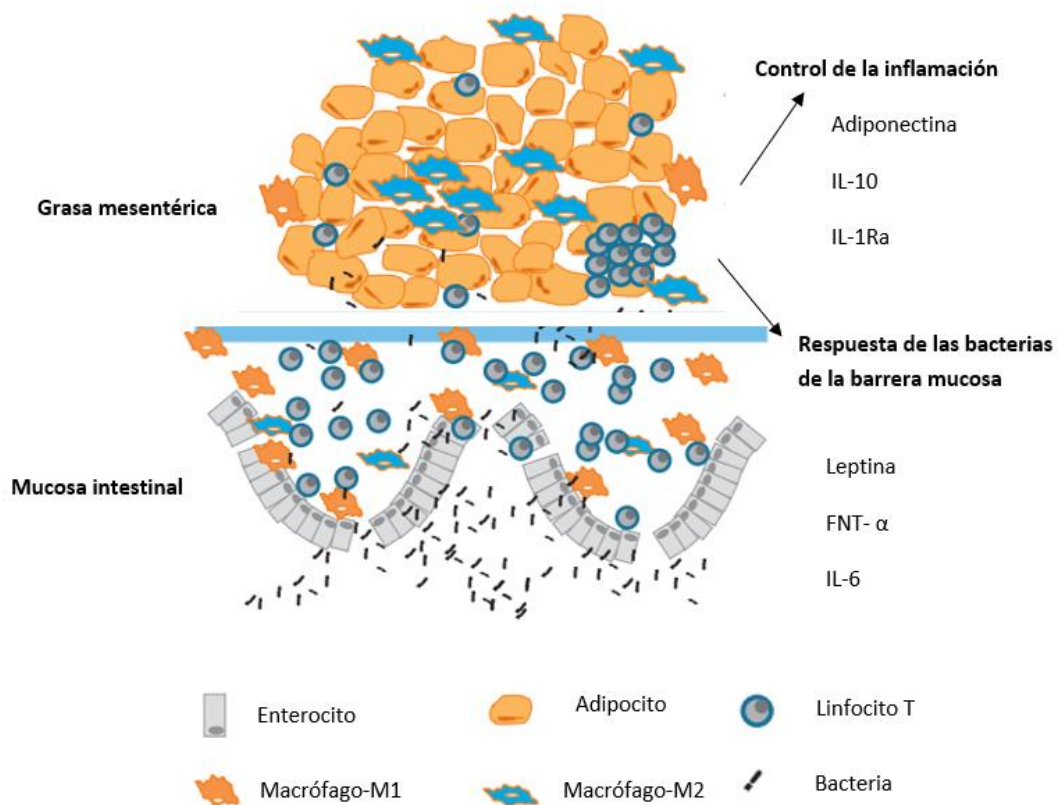


Figura 1. Modelo del impacto de la grasa mesentérica sobre la EC. La mayor permeabilidad de la barrera intestinal, junto con la inflamación transmural, permite la traslocación bacteriana al tejido adiposo visceral. Estas bacterias pueden activar directamente los (pre)adipocitos, con la consiguiente formación de citoquinas inflamatorias y adipocinas, generando en consecuencia, infiltración de las células inmunes. Aunque los preadipocitos y los macrófagos contribuyen en la generación de una respuesta inflamatoria sistémica, los macrófagos reguladores tratan de prevenirla mediante la regulación de mediadores antiinflamatorios como la interleucina (IL)-10 o el factor de necrosis tumoral (FNT)- α . Imagen adaptada de *Kredel L et al (32)*.

El tejido adiposo y la EII interaccionan entre sí. Esto es así puesto que la obesidad se trata de un fenómeno directamente conectado con los fenómenos de inflamación sistémica tal y como se ha descrito previamente. De este modo, las sustancias inflamatorias producidas por el sistema inmunológico, constituyen de forma paralela una fuente de alteración y disfunción del correcto funcionamiento del tracto gastrointestinal generando vías de auto mantenimiento en bucle de estos complejos circuitos

inflamatorios sistémicos. Pero los pacientes con EII no solamente están expuestos a este incremento de riesgo de obesidad. De forma paralela al riesgo de obesidad, estos se encuentran en riesgo de desnutrición con el consiguiente riesgo de sarcopenia. De este modo, es frecuente observar un descenso de masa muscular, que coexiste con una pérdida de funcionalidad del tejido, debido a una carencia de nutrientes, como consecuencia de los estados de malabsorción, o de un incremento de la necesidad de los mismos debido al aumento de demanda energética en los brotes de la enfermedad. Debido al crecimiento de la prevalencia de la obesidad en esta población, cada vez es más frecuente la coexistencia de estas dos entidades en lo que se denomina “obesidad sarcopénica”. Este fenómeno en el que coexisten un IMC normal o incrementado a costa del incremento de tejido adiposo como consecuencia de la pérdida de tejido muscular, ha sido vinculado con un peor pronóstico de la enfermedad reflejado en una mayor tasa de reingresos por brote. Todo ello nos ofrece una visión distinta y a menudo poco explorada en los enfermos con EII (33–36).

Algunos estudios llevados a cabo en pacientes con otras enfermedades inflamatorias sistémicas con AR o psoriasis, describen un curso clínico más agresivo en los pacientes con IMC elevado (37,38). Aunque el IMC no nos permite conocer el porcentaje de TAV de los pacientes, parece que en ausencia de otras técnicas si puede ser una herramienta útil en el seguimiento y manejo de los pacientes con EII. Un IMC >30 kg/m² se ha asociado a un aumento de complicaciones y necesidad de hospitalización en los pacientes con EPA. Del mismo modo se ha asociado a necesidad de cirugía de forma precoz, así como mayor proporción de manifestaciones extraintestinales (39,40). Sin embargo, otros estudios llevados a cabo en pacientes con EII no confirman esta hipótesis. En un estudio de cohortes transversal de 846 pacientes con EC, *Pringle* y su equipo observaron una menor prevalencia de enfermedad penetrante en los pacientes que presentaban obesidad (OR 0,56; 95% IC 0,31-0,99) pero un riesgo similar de EPA o de enfermedad estenosante al compararlo con el grupo de pacientes con IMC normal (25). En otro estudio de cohortes transversal que comprendía 297 pacientes con EC, de los cuales el 30,3% presentaban obesidad, no hubo diferencias en la prevalencia de enfermedad penetrante (20% frente a 22%) o enfermedad estenosante (17% frente a 22%) entre los individuos que eran obesos y aquellos que presentaban un IMC normal (24). También se ha observado en algunos estudios, un incremento de prevalencia en la localización cólica de la EC entre los pacientes obesos al compararla con pacientes con

IMC normal, sin embargo estos datos tampoco son consistentes en la literatura (24,25,41–43). Del mismo modo, en un estudio de cohortes prospectivo de pacientes con CU, de los que el 13,4% eran obesos, se observó una menor prevalencia de CU extensa al compararse con aquellos con un IMC normal (33% frente a 61%)(42).

Aunque parece que los estudios a cerca de la influencia de la obesidad sobre el curso clínico de la EII arrojan resultados muy variables, parece que todos ellos coinciden en una peor calidad de vida entre los pacientes, así como un incremento de los parámetros inflamatorios sistémicos como PCR. En lo referente al riesgo de necesitar cirugía precoz o ingreso hospitalario no parece haber diferencias significativas entre los grupos de pacientes obesos comparados con aquellos con IMC normal. De hecho, en el estudio llevado a cabo por *Flores et al.* (24), se observó que los pacientes con obesidad mostraban menos riesgo de cirugía, hospitalización y de necesidad de inicio de tratamiento biológico tanto en los pacientes con EC como en aquellos con CU. En lo que sí parece que la obesidad mostró una repercusión negativa es en asociarse a ingresos hospitalarios más complicados y prolongados. Otro estudio sugirió que de los pacientes que necesitaban ingreso hospitalario debido a su EII, aquellos que eran obesos tenían tasas de cirugía más altas, del mismo modo que una estancia hospitalaria más prolongada (44).

1.2.3 Enfermedad hepática grasa metabólica o “Metabólic dysfunction-associated steatotic liver disease-MASLD”.

1.2.3.1 Definición y métodos diagnósticos.

La esteatosis hepática se define por el depósito excesivo de grasa en el hígado, caracterizado por la presencia de grasa en > 5% de hepatocitos. Aunque pueden diferenciarse 3 grados (grado 1, depósito grasa entre un 5-33% de hepatocitos, grado 2, entre el 33-67% de hepatocitos, y grado 3 >67% de hepatocitos) en función del porcentaje de grasa detectada en el análisis histológico, estos no tienen un papel pronóstico claramente definido para la enfermedad. Sin embargo, otras condiciones asociadas como la inflamación o esteatohepatitis, y la aparición de fibrosis sí condicionan un claro factor de mal pronóstico que se relaciona directamente con la morbimortalidad de esta enfermedad (45,46). Los datos epidemiológicos a cerca de la prevalencia de desarrollo de esteatohepatitis en los pacientes con esteatosis hepática son escasos, puesto que, aunque para el diagnóstico de esteatosis y fibrosis podemos apoyarnos en métodos no invasivos,

en el caso de la esteatohepatitis, es necesario el estudio histológico para su diagnóstico (47). Los fragmentos circulantes de la citoqueratina-18, que es un marcador apoptótico, son el biomarcador más estudiado para la esteatohepatitis, pero tiene una baja sensibilidad y no se correlaciona con la balonización hepatocitaria, su sello histológico (48). Para su diagnóstico se han desarrollado varios índices, NASH test, NICE model, NASH diagnostics, NASG score y HAIS. Sin embargo, la mayoría de ellos todavía no han sido validados en grandes grupos poblacionales, y entre sus limitaciones se encuentra el hecho de precisar para su cálculo parámetros poco accesibles en la práctica clínica habitual como la citoqueratina 18 o el genotipo del gen PNPLA3.

Aunque la biopsia hepática es la única prueba capaz de diagnosticar y diferenciar la esteatosis hepática, de la esteatohepatitis y la fibrosis, su naturaleza invasiva entraña riesgos para el paciente, que unidos a su elevado coste y baja disponibilidad la alejan de ser un procedimiento de primera línea como herramienta de cribado (49). Estas limitaciones han propiciado el desarrollo de diversos métodos no invasivos para su evaluación como puede apreciarse en la figura 2.

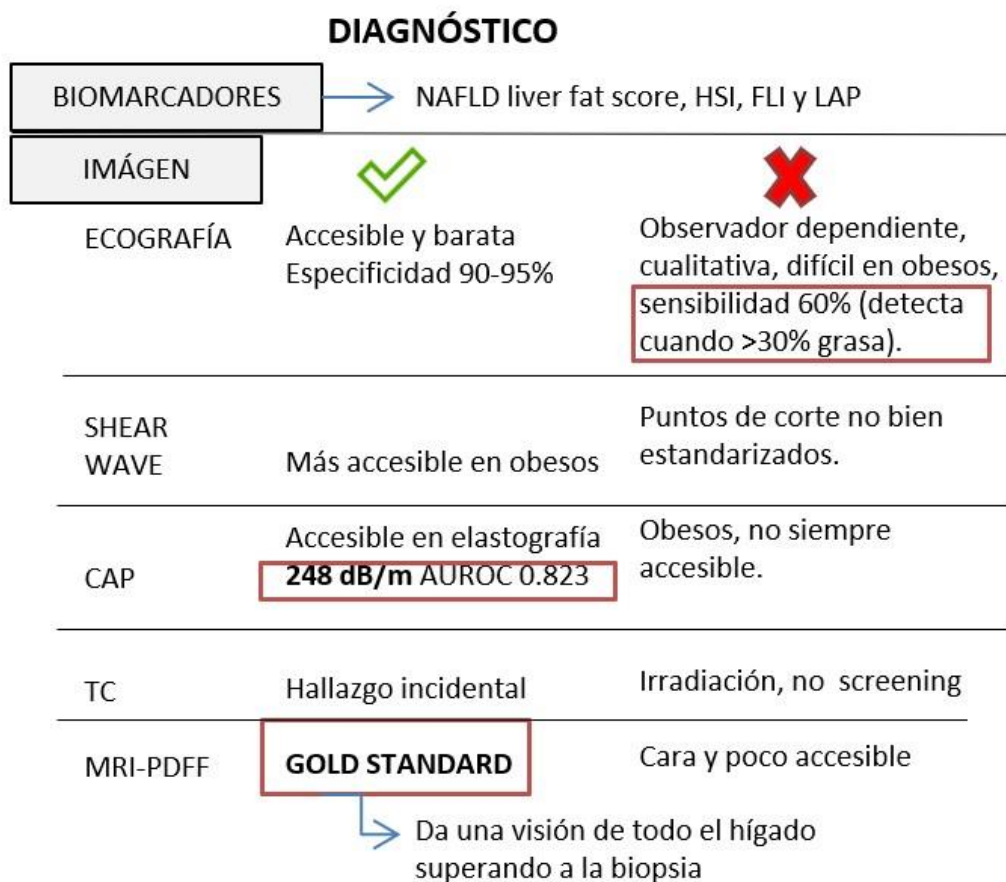


Figura 2. Diferentes métodos diagnósticos no invasivos para la enfermedad hepática grasa metabólica. Ventajas e inconvenientes. Abreviaturas: NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, HSI: hepatic steatosis index, LAP: lipid accumulation product, CAP: Parámetro de atenuación controlada, TC: tomografía computarizada, MRI: Magnetic resonance imaginis.

La resonancia magnética es el estándar de oro para el diagnóstico de esteatosis hepática, pero su baja accesibilidad y costes la han relegado únicamente al ámbito de la investigación (50,51).

La ecografía abdominal es, por el contrario, la prueba de imagen más utilizada, y considerada de primera línea debido a su bajo coste, accesibilidad, seguridad y exactitud en el diagnóstico, así como por su buena aceptación por parte de los pacientes. De entre sus principales limitaciones destacan que se trata de una prueba operador dependiente y con importante variabilidad inter observador, que pierde sensibilidad en los pacientes obesos y en aquellos con esteatosis leve (<30%) (52). En general, ofrece un diagnóstico bastante preciso de la presencia de esteatosis hepática moderada-grave ($\geq 30\%$) con sensibilidades que oscilan entre el 82 y el 100% y especificidad de hasta el 98% (52,53).

El CAP, se trata de un parámetro que mide el grado de atenuación de los ultrasonidos en el tejido hepático debido a la presencia de grasa. Para su medición, es preciso que esté incorporado a la ET, que es un aparato que utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonido mediante el empleo de su sonda M o XL en función de las características antropométricas de los pacientes. Los resultados están expresados en dB/m (con un rango de entre 100- 400 dB/m). El CAP puede detectar esteatosis con una sensibilidad y especificidad razonables. En un metaanálisis de 4000 pacientes, el AUC para la identificación de cualquier grado de esteatosis fue de 0.82, con un corte de 248 dB/m, mientras que el área para la identificación de un grado de esteatosis de más del 22% fue de 0,86, con un corte de 268 dB/m. En particular, los valores de CAP se vieron influenciados por la causa subyacente de la enfermedad, la presencia de diabetes y de obesidad (54).

1.2.3.2 Epidemiología, fisiopatología y nueva terminología.

Los factores genéticos pueden tener influencia en la aparición y progresión de esteatosis hepática. La asociación genética mejor caracterizada es la que existe con el polimorfismo rs738409C>G p.I148M, del gen PNPLA3 que se identificó inicialmente en estudios de asociación de genoma completo y fue corroborado en múltiples cohortes y grupos étnicos. La proteína PNPLA3 (adiponutrina) está altamente expresada en los hepatocitos y las células estrelladas hepáticas, y parece actuar como un modificador de la gravedad de la esteatosis hepática en todo su espectro histológico (55,56).

Se ha descrito también el gen TM6SF2, implicado en la secreción de VLDL, y su pérdida de función debido al polimorfismo rs58542926, que está asociado a la aparición de esteatosis, inflamación y fibrosis. Es de destacar que esta mutación parece conferir protección CV, cuestionando la relación entre la esteatosis hepática y la enfermedad CV. Esto se debe probablemente no solo a la reducción de la apolipoproteína B circulante, sino también a un efecto antiinflamatorio complejo (57).

Atendiendo a los datos epidemiológicos, del mismo modo que sucede con la obesidad, y aunque los factores genéticos también pueden influir en su aparición como se ha expuesto, el incremento de diagnóstico de enfermedad hepática grasa ha crecido llamativamente entre la población general los últimos años. De hecho, actualmente se trata de la principal causa de enfermedad hepática crónica representando la punta del iceberg de una crisis global de salud que afecta al 25-30% de la población mundial. Este problema de salud constituye hoy en día una de las principales causas de trasplante hepático por el desarrollo de fibrosis en estadios avanzados o hepatocarcinoma (58).

De entre los factores de riesgo para su desarrollo y aunque se trata de una entidad multifactorial, los más importantes son los factores de riesgo metabólico fruto de la resistencia periférica a la acción de la insulina, como son la obesidad, la alteración de la glucemia en ayunas o la presencia de DM (59). Su fisiopatología se asocia pues, con el exceso de depósito de adipocitos intrahepáticos fruto del desequilibrio entre la acumulación y la eliminación de triglicéridos. Todo ello condiciona una alteración en el metabolismo de las lipoproteínas, lo que propicia situaciones de lipotoxicidad debido a la formación de radicales libres de oxígeno y citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6 y PCR), que generan a su vez daño y disfunción hepatocelular (60). En un intento de regeneración celular, las células estrelladas del hígado reemplazan a los hepatocitos por

un tejido cicatricial, provocando de esta manera que aparezcan los fenómenos de fibrosis y por consiguiente el aumento de probabilidad de cirrosis hepática (figura 3).

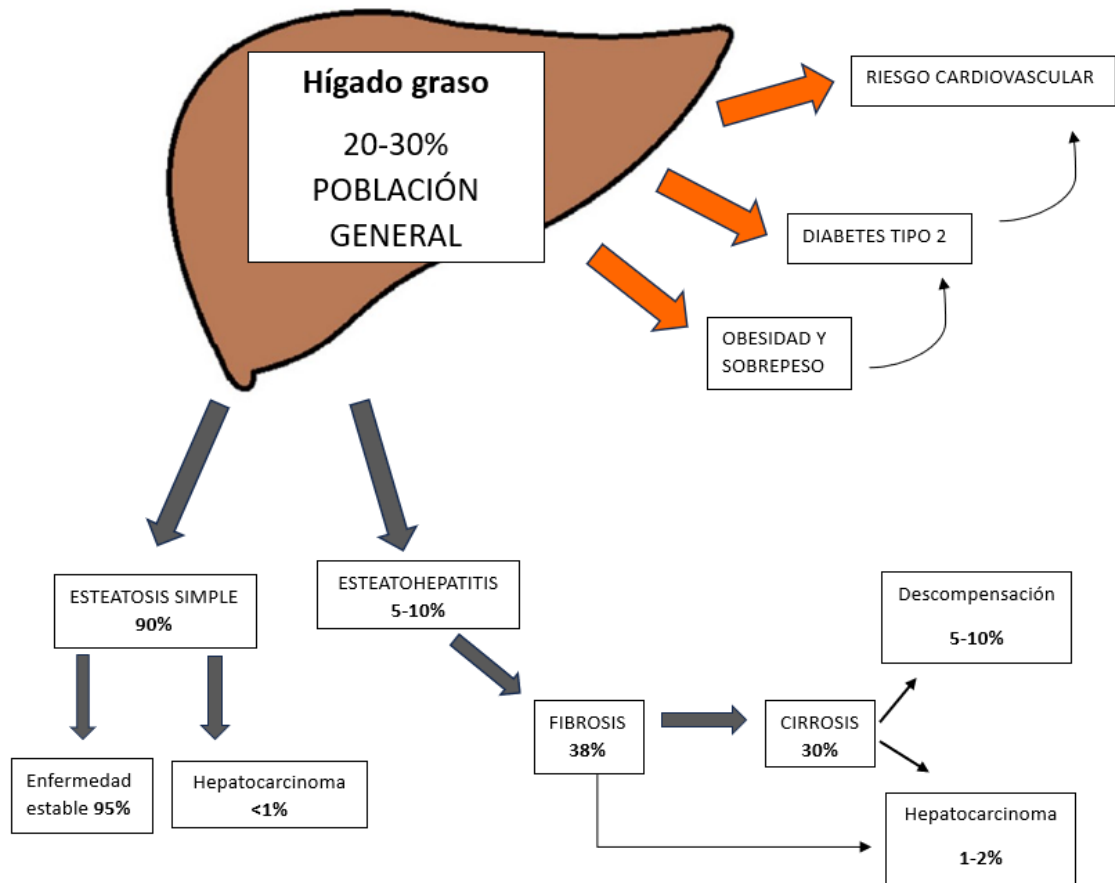
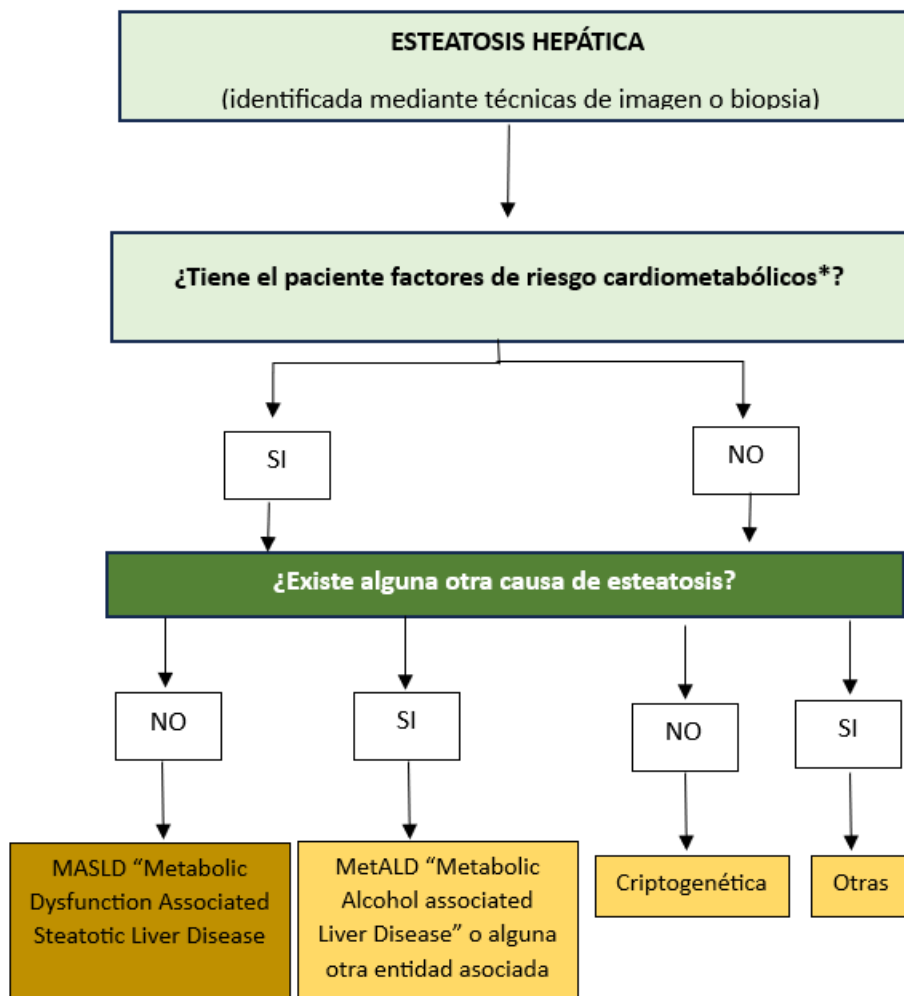


Figura 3. Historia natural de la enfermedad hepática grasa metabólica. El riesgo de descompensación y de desarrollo de hepatocarcinoma se estima en 10 años del desarrollo de cirrosis hepática. (imagen adaptada de Buzzetti E et al. (60))

Debido a su fisiopatología, la enfermedad hepática grasa ha sido considerada como un factor de riesgo CV independiente, siendo esta la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes (22). Es por esto, que recientemente se ha generado una nueva terminología con el objetivo de adaptarse mejor a cada paciente no solo en función del origen de la enfermedad (sobre todo en base a la proporción de consumo de alcohol) sino con el objetivo de identificar mejor a aquellos pacientes con mayor riesgo metabólico. De este esfuerzo por diferenciar mejor los diferentes perfiles de la enfermedad hepática grasa, surge el concepto de MASLD (61). Figura 4.



***CRITERIOS CARDIOMETABÓLICOS (al menos 1 de 5)**

- IMC ≥ 25 kg/m² **O** PC > 94 cm (mujeres) **O** PC > 80 cm (hombres).
- Glucosa alterada en ayunas (≥ 100 mg/dL) **O** diagnóstico de diabetes tipo 2 **O** HbA1c ($\geq 5.7\%$) **O** tratamiento antidiabético.
- Hipertensión arterial ($\geq 130/85$ mmHg) **O** tratamiento específico.
- Triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dL **O** tratamiento hipolipemiante.
- Colesterol HDL en plasma disminuido (≤ 40 mg/dL -hombre, ≤ 50 mg/dL -mujer) **O** tratamiento hipolipemiante.

Figura 4. Criterios diagnósticos de MASLD (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*). Si la presencia de esteatosis hepática se asocia a algún factor de riesgo metabólico en ausencia de otras causas de esteatosis hepática, se establece el diagnóstico de MASLD.

En la tabla 1 se resumen algunos de los estudios que relacionan a la EII con las comorbilidades cardiometabólicas mencionadas previamente.

Tabla 1. Estudios sobre la prevalencia de comorbilidades cardio metabólicas en enfermedad inflamatoria intestinal.

Comorbilidades	Población	Año publicación	Resultados
Enfermedad CV			
Kirchgesner et al(15)	210162	2017	Eventos arteriales: CD OR 1.35 (IC 95% 1,39-1,41), CU OR 1,10 (IC 95% 1,06-1.13)
Rungoe et al(62)	4-6 millones	2013	Cardiopatía isquémica RR 2,13 (IC 95% 1,91-2,38)
Yarur et al(63)	356	2011	Enfermedad coronaria HR 2,85 (CI 95% 1,82-4,46)
Andersohn et al(14)	8054	2010	ICTUS a edad joven OR (2,93 IC 95% 1,44-5,98) vs mayor edad OR 0,99 (IC 95% 0,75-1,30)
Síndrome metabólico			
Seminario et al (26)	1494	2015	31,5% obesos, de los cuales 4,4% IMC \geq 40 kg/m ²
Palumbo et al (64)	384	2018	Prevalencia de EHGNA 32,8%, y fibrosis hepática 12,2%
Lin A et al (65)	7640 pacientes con EII	2021	Prevalencia de EHGNA del 32% Prevalencia de MASLD EII 42%

Rodríguez-Duque et al (66)	831 EII y 1718 controles	2022	vs 32,8% en controles p<0.00. FR:
-----------------------------------	--------------------------	------	--------------------------------------

Abreviaturas: CV: cardiovascular, EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica, RR riesgo relativo, OR: Odds ratio, MASLD: Metabolic dysfunction-associated Steatotic liver disease, FR: factores de riesgo.

1.2.4 Fármacos empleados en la EII y su relación con las comorbilidades metabólicas

Cada año son más los tratamientos disponibles para esta enfermedad. Con el paso del tiempo, se ha intentado buscar un equilibrio entre el riesgo de efectos adversos y aparición de patologías comórbidas derivadas de su uso, y su potencial beneficio en el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, a día de hoy no existe ningún fármaco beneficioso para la enfermedad que no entrañe la posibilidad de desarrollar algún problema de salud secundario.

En relación a los fármacos anti-TNF α (infiximab, adalimumab, certolizumab y golimumab), es necesario recordar que el TNF- α desempeña un papel muy importante en las vías proinflamatorias sistémicas, y que está en íntima relación con los procesos inflamatorios que envuelven la fisiopatología no solo de la EII sino también del síndrome metabólico, la DM, la obesidad y MASLD. En este sentido, se han detectado niveles elevados de TNF, o en castellano, FNT, en los pacientes que sufren estas patologías en comparación con sujetos sanos. Es por esto por lo que se ha postulado que los fármacos anti-TNF puedan ejercer un efecto protector frente a ellas. De hecho, estudios desarrollados en roedores, se ha observado un efecto protector de infiximab en el desarrollo de esteatosis, esteatohepatitis, y fibrosis hepática (67–69). Del mismo modo, su uso se ha vinculado con una mejoría en los parámetros histológicos de la esteatohepatitis (70).

La influencia de la obesidad en el tratamiento con fármacos biológicos es otro de los puntos importantes a tener en cuenta. Por ejemplo, los fármacos anti-TNF- α como infiximab iv, requieren ajuste de dosis por peso, puesto que un peso más elevado está asociado a mayor volumen de distribución y por tanto mayor necesidad del mismo del fármaco. En cambio, estudios realizados con vedolizumab mostraron que no ofrecía ninguna ventaja la dosis ajustada por peso en comparación con dosis fijas del fármaco, de

modo que la obesidad no parece influir en la necesidad de dosis mayores de fármaco, para alcanzar la remisión clínica libre de esteroides (71,72).

Un estudio realizado en 160 pacientes con CU tratados con fármacos biológicos, mostró que un incremento de IMC (cada 1 kg/m²) se relacionó con un incremento de riesgo de fallo al tratamiento, con necesidad de cirugía (4%) y hospitalización (8%) (73). Por el contrario, un análisis realizado en una cohorte de 1206 pacientes con CU y EC en tratamiento con infliximab, no reflejó ninguna diferencia en función de la respuesta al tratamiento al comparar a los pacientes en función de la presencia o no de obesidad (74). Otros estudios que sin embargo evalúan el impacto de la obesidad sobre el tratamiento biológico a través del estudio de la cuantificación de TAV mediante TC, y no mediante el IMC como el llevado a cabo por *Shen et al.* sí identificaron una relación entre la presencia de TAV y el grado de daño mucoso durante el periodo de inducción del tratamiento con infliximab (75,76).

Los fármacos inmunomoduladores, como la azatioprina y la mercaptopurina se han relacionado con la posibilidad de generar hepatotoxicidad, aunque no hay datos firmes en la literatura que confirmen si los pacientes tratados con inmunomoduladores tienen o no más riesgo de desarrollar complicaciones cardiometabólicas, o si aquellos que las padecen, están expuestos a mayor toxicidad de los mismos (77).

A pesar de que se han descrito casos de hepatotoxicidad por metotrexato (78,79), varios metaanálisis publicados en los últimos años aportan datos suficientes para descartarlo como agente hepatotóxico (80–82).

Desde el punto de vista del tratamiento con corticoides, es importante destacar que además de aportar un potentísimo efecto antiinflamatorio, el tratamiento con esteroides, sobre todo sistémicos, se asocia a importantes efectos en el metabolismo, lo que puede resultar en el desarrollo de síndrome de Cushing secundario, síndrome metabólico, y por consiguiente MASLD y riesgo CV (78,83). Niveles altos en sangre se han vinculado con una alteración en el equilibrio energético del organismo a través del incremento de niveles de glucosa circulante, así como una degradación anormal de lípidos y proteínas. Del mismo modo, el tratamiento con corticoides se ha relacionado con un desequilibrio en el mantenimiento de la homeostasis en el organismo a través de la promoción de la vasoconstricción y la retención de sodio. Todo ello, aunque inicialmente puede asociarse

a una pérdida de apetito y de peso, a largo plazo se ha relacionado con el efecto opuesto, especialmente con incremento de peso a costa de la pérdida de masa muscular y el aumento de grasa abdominal, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial (Cushing secundario). De este modo, se ha encontrado asociación entre niveles altos de cortisol en sangre y aumento de eventos CV así como de desarrollo de DM. Sin embargo, estos datos se basan en estudios observacionales con importantes sesgos de selección (84–88).

En el caso de la relación del tratamiento con esteroides con la aparición de MASLD, existen datos en roedores que los asocian siendo la evidencia en humanos mucho menos directa. En un estudio retrospectivo, se mostró como los corticoides podían constituir un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esteatosis hepática, sin embargo estos datos no se han confirmado en otros estudios observacionales (89,90).

1.2.5 EII y MASLD. Nexos fisiopatológicos comunes.

Como se ha mencionado previamente, se ha descrito un incremento de riesgo de comorbilidades metabólicas tales como la obesidad o el riesgo CV en los pacientes con EII. El aumento de riesgo de MASLD en esta población, reúne ese incremento de comorbilidades metabólicas en su propia definición y constituye un buen reflejo de todas ellas en estos pacientes (91–93). La relación entre la enfermedad hepática grasa y la EII fue descrita por primera vez en 1873 por *CH Thomas*, a través de la descripción del caso de un joven paciente con ulceración en el colon cuya biopsia reveló un aumento de depósito de grasa en el hígado. Desde entonces se han publicado diversos estudios que han evaluado la prevalencia de esta entidad entre los pacientes con EII(94). En este sentido, se ha demostrado que la esteatosis hepática, es responsable de hasta el 40,8% de las alteraciones hepáticas diagnosticadas en los pacientes con EII (65,91). En una revisión sistemática publicada en el año 2021 sobre 27 estudios publicados sobre enfermedad hepática grasa y EII, se estimó una prevalencia del 32% para los pacientes con EII (IC95% 24-40), y fue significativamente mayor a la prevalencia encontrada en la población general (25,2%, $p < 0.001$). Los factores asociados al diagnóstico de enfermedad hepática grasa en los pacientes con EII fueron un IMC elevado, la presencia de DM, la edad y duración de la EII, así como tener antecedente de resección intestinal (65). Un año más tarde, el grupo de Valdecilla reportó datos similares de una cohorte de 831 pacientes españoles con EII y 1718 controles de la misma nacionalidad, esta vez teniendo en cuenta

la nueva terminología de MASLD, que incluye las comorbilidades cardiometabólicas en su definición. Este estudio transversal y multicéntrico, mostró un incremento de la prevalencia de MASLD entre los pacientes con EII (42%) al compararla con población general emparejada por sexo, edad, presencia de DM e IMC en una proporción de 1:2 (32,8%, $p<0.001$). De este modo, el diagnóstico de EII fue uno de los factores relacionados con el desarrollo de MASLD (OR ajustado 1,99, $p<0,001$) y de fibrosis hepática (OR ajustado 5,55, $p<0,001$). De entre los factores de riesgo para los pacientes con EII destacaron la EII complicada (OR 1,70), un elevado IMC (OR 1,29) y la edad (OR 1,03)(66).

Aunque las causas del desarrollo de ambas entidades son multifactoriales y no del todo conocidas, es necesario recurrir a algunos procesos moleculares para entender las vías fisiopatológicas que pueden estar generando puentes de conexión entre ambas, y explicar así porqué los pacientes con EII pueden tener un mayor riesgo de MASLD.

En los últimos años se ha abordado la hipótesis “multiple-hits” para explicar el desarrollo de MASLD. Esta teoría trata de explicar que factores ambientales tales como una vida sedentaria o una alimentación no saludable junto con un incremento paralelo de la probabilidad de desarrollar obesidad y sobrepeso, generan un incremento sérico de los niveles de ácidos grasos y colesterol, generando todo ello resistencia a la insulina y proliferación y disfunción adipocitaria, que se relacionan a su vez con cambios en la microbiota intestinal. La resistencia a la acción de la insulina actúa sobre el tejido adiposo, a su vez, empeorando esta disfunción adipocitaria ya presente, induciendo el proceso de lipólisis y por tanto a la generación de lipoproteínas y citoquinas inflamatorias como FNT- α e IL-6, que a su vez contribuyen al mantenimiento del estado de resistencia a la acción de la insulina. En el hígado, la resistencia a la insulina incrementa el proceso de lipogénesis, lo que a su vez incrementa la producción y circulación de ácidos grasos libres, los cuales, a través de los procesos detallados anteriormente, así como de los derivados de la microbiota en situación de disbiosis, generan dos situaciones diferentes: síntesis y acumulación de triglicéridos y niveles “tóxicos” de ácidos grasos, colesterol libre y otros metabolitos lipídicos. Esto tiene como consecuencia la disfunción mitocondrial, y por tanto desarrollo de estrés oxidativo y producción de especies reactivas de oxígeno, constituyendo esto un estresor para el retículo endoplásmico, con el impacto consiguiente sobre la generación de proteínas proinflamatorias. Del mismo modo, el

aumento de la permeabilidad intestinal que se genera en los estados de disbiosis puede incrementar a su vez la circulación de moléculas proinflamatorias como los LPS al torrente sanguíneo y por consiguiente a la circulación portal, lo que condiciona a su vez una influencia negativa sobre el ambiente proinflamatorio intrahepático ya generado, con el riesgo consiguiente de progresión a esteatohepatitis (60).

En el caso de la EII, la alteración del microbioma intestinal constituye uno de los pilares fisiopatológicos más importantes. El microbioma intestinal, compuesto por bacterias, virus, hongos y otros microorganismos, interacciona a través de sus propios componentes celulares y de sus metabolitos con el huésped, contribuyendo a la formación de su arquitectura intestinal y ayudando a modular su sistema inmune (95,96). Numerosos estudios apuntan a una disminución en la riqueza de especies que componen la microbiota de los pacientes que padecen EII, es decir, presentan una disminución en su biodiversidad. Los reinos más abundantes entre la microbiota de un adulto sano son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*(97). En los pacientes con EII se ha observado la disminución de estos grupos, incluso en momentos de remisión de la enfermedad, a favor del sobrecrecimiento de otros, como *Proteobacterias* y *Actinobacterias* (98). Entre los grupos de bacterias que aparecen en menor medida en los pacientes con EII al compararlas con sujetos sanos, están las bacterias productoras de metabolitos relacionados con un microbioma saludable. De hecho, en los pacientes con EII se han detectado alteraciones en los metabolitos analizados no sólo en heces, sino también en orina y muestras de suero. La alteración en la producción de algunos de ellos, como los derivados de los ácidos biliares, los AGCC, o los metabolitos derivados del triptófano, se ha relacionado con procesos inflamatorios intestinales y con la EII (95). Por ejemplo *F. prausnitzii* y *Ruminococcus bromii*, especies conocidas por ser de las mayores productoras de butirato, se encuentran marcadamente disminuidas en los pacientes con EII. El butirato, se trata de un AGCC y junto con el acetato y el propionato son los AGCC principales. Son metabolitos necesarios para garantizar una correcta impermeabilidad intestinal, puesto que aportan energía a las células epiteliales para fortalecer los nexos entre ellas, disminuyendo así la probabilidad de procesos inflamatorios (99). De hecho, la administración de butirato o una dieta relacionada con una mayor producción de butirato se ha asociado a cambios en la microbiota y mejoría de los parámetros inflamatorios en la EII (100). Los AGCC se han asociado también con un efecto antiproliferativo en células cancerosas, así como con la

regulación de los macrófagos intestinales (101,102), la regulación central del apetito y la influencia en los procesos de acumulación de grasa(103).

Por su parte, los ácidos biliares, son metabolitos sintetizados en el hígado a partir de los ésteres de colesterol en un proceso multienzimático complejo. La mayoría de los ácidos biliares primarios que se sintetizan y realizan su función de digestión y absorción en el intestino delgado, se reabsorben nuevamente en el íleon distal en lo que se conoce como circulación enterohepática autorregulando su propia síntesis. Además de ello, estos tienen importantes funciones metabólicas e inmunes gracias a su receptor transmembrana (TGR5)(104). Este receptor participa en los procesos metabólicos de sensibilidad a la insulina, así como de consumo energético por parte del músculo y el tejido adiposo, implicándose por tanto en la disminución de la producción de células de Kupffer (macrófagos intrahepáticos) y en la regulación por consiguiente de IL-1, IL-6 y FNT(105). Los ácidos biliares primarios se transforman en secundarios en el colon, proceso que se restringe a las especies de clostridiales generando un importante cambio en la microbiota intestinal. Los pacientes con EII tienen una alteración del metabolismo de los ácidos biliares por distintos mecanismos. La disbiosis propia de estos pacientes genera una pérdida de la hidrolasa necesaria para su metabolismo. Además, la resección ileal puede generar la pérdida de su absorción en la circulación enterohepática, y la disminución de producción de ácidos biliares secundarios genera un desequilibrio entre ácidos biliares primarios y secundarios en el colon (95).

Algunos de los factores que intervienen en la fisiopatología de ambas entidades y su relación entre ellos a través de la alteración de la microbiota intestinal están representados en la figura 5.

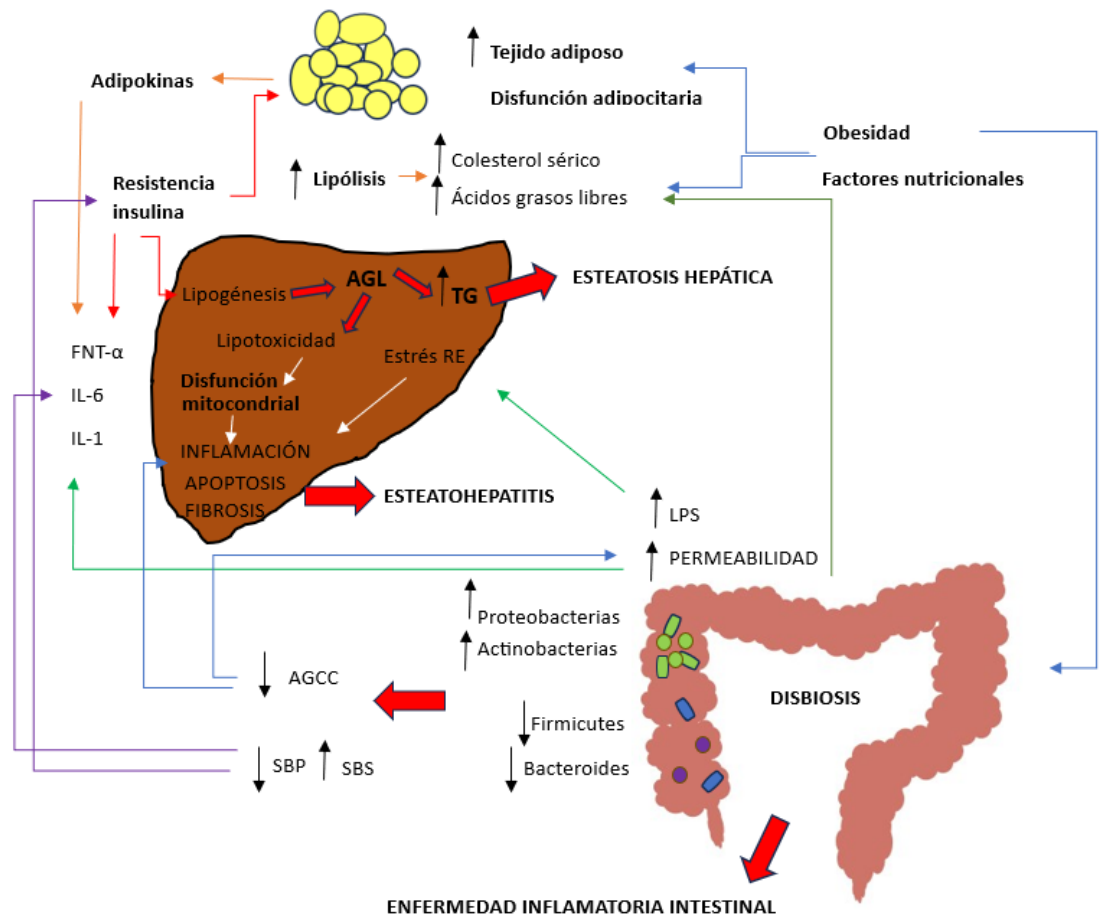


Figura 5. Representación de algunos de los factores fisiopatológicos comunes entre la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad hepática grasa. Abreviaturas: AGCC: Ácidos grasos de cadena corta, AGL: ácidos grasos libres, Tg: triglicéridos, RE: retículo endoplásmico, LPS: lipopolisacáridos, ABP: ácidos biliares primarios, ABS: Ácidos biliares secundarios, FNT: factor de necrosis tumoral, IL: interleucina. Adaptado de Buzzetti et al. y Lavelle A et al (60,95).

1.2.6 Biomarcadores asociados a la presencia de MASLD. El papel de las glicoproteínas.

Debido al creciente problema de salud pública que condiciona el incremento de prevalencia de la enfermedad hepática grasa en todas sus formas, y a pesar de la disponibilidad de las pruebas de imagen para su detección, se han investigado diversos biomarcadores no invasivos que permitan orientar a los clínicos sobre su presencia, relacionándolos con la aparición de complicaciones asociadas, tratando de establecer así una estimación pronóstica. En este sentido, y debido a que el desarrollo de la enfermedad

hepática grasa está íntimamente asociado a la activación de procesos inflamatorios sistémicos, diversas citoquinas han demostrado una asociación directa con la presencia de esta entidad tanto en humanos como en estudios realizados en animales como puede apreciarse en la tabla 2.

Tabla 2. Citoquinas inflamatorias asociadas al diagnóstico y/o pronóstico de la enfermedad hepática grasa.

Biomarcador	Población	Año publicación	Resultados
PCR y resistencia a la insulina (106)	Estudio transversal: 120 casos (hombres obesos) y 240 controles	2004	Aumento de PCR y HOMA asociados a aparición de esteatosis hepática
CCL2 (107)	Estudio prospectivo en ratas con resistencia a la insulina	2008	Aumento de CCL2 en el desarrollo de esteatohepatitis
Procalcitonina y PCR(108)	Estudio transversal 50 pac con esteatosis y 50 controles	2009	Procalcitonina no relación. PCR se relaciona con esteatosis pero no con esteatohepatitis
PCR (109)	Estudio transversal 724 pac con esteatosis sin factores de riesgo CV	2010	PCR se relaciona con el aumento de riesgo CV en los pac con esteatosis

Pentraxina 3 plasmática y FNT- α (110)	Estudio transversal 70 pac esteatosis, 54 pac con esteatohepatitis y 14 sin	2015	La pentraxina 3 se asocia a esteatohepatitis en pacientes con esteatosis
Citocinas (IL-6, FNT- α) y CRP (111)	Estudio transversal 66 pac esteatohepatitis y 30 controles	2017	El genotipo GC del polimorfismo IL-6/174 GC se asoció a esteatohepatitis
Expresión intrahepática de TLR2 y IL-8 (112)	29 controles 32 esteatosis y 21 esteatohepatitis	2020	Niveles elevados circulantes de IL-8 y TLR2 se asociaron a esteatohepatitis

PCR: Proteína C reactiva, CCL2: CC-chemokina ligando, CV: cardiovascular, Pac: pacientes, TLR: Toll-like receptor.

Existen otros biomarcadores, como las glicoproteínas plasmáticas, cuya importancia ha sido creciente en los últimos años, mostrando evidencia de su correlación con la presencia de MASLD (113).

Las glicoproteínas plasmáticas forman parte de la gran familia de las proteínas de fase aguda, y que como su propio nombre indica, están íntimamente relacionadas con los procesos inflamatorios (114). El proceso de la glicosilación consiste en la adición de carbohidratos residuales a las proteínas, y se trata del proceso más complejo que pueden sufrir los péptidos, puesto que aunque la síntesis proteica sigue un control genético bien establecido, la glicosilación se trata de un proceso post-translacional en el que forman parte unas 600 proteínas, con variaciones significativas y heterogéneas entre las glicofomas de los péptidos que se constituyen (115). Hay una amplia variedad de azúcares implicados en el proceso de glicosilación que se inicia en el retículo

endoplásmico. El péptido, al abandonar el ribosoma, pierde su secuencia terminal NH₂ mediante un proceso de traslocación. Tras ello, la proteína se introduce en el retículo endoplásmico. Si la proteína contiene un triplete de aminoácidos concreto, puede producirse la N-glicosilación. Tras las diferentes modificaciones que tienen lugar en el retículo endoplásmico, el péptido sufre una transformación de *cis* a *trans* en el aparato de Golgi. Es en ese momento en el que se produce la adición de grupos glicano al polipéptido mediante un complejo proceso en el que interactúan cientos de enzimas tales como la glicosiltransferasa, enzimas que transfieren las formas activadas de monosacáridos desde azúcares más complejos, lípidos, y cadenas de crecimiento de glicanos (116).

La glicosilación de proteínas comprende N-glicanos, O-glicanos y glicosaminoglicanos. La N- y O-glicosilación son los procesos más comúnmente detectados. Aunque la O-glicosilación es el proceso más común, se trata de un proceso exclusivamente intracelular. Sin embargo, la N-glicosilación, es el proceso predominante en las proteínas circulantes, y la alteración en su desarrollo es frecuente en procesos patológicos como las enfermedades inflamatorias o autoinmunes, así como el en proceso de envejecimiento. En este sentido, los N-glicanos han demostrado en las últimas décadas su potencial como biomarcadores de múltiples enfermedades (117,118). Debido a la gran cantidad de procesos biológicos en los que las glicoproteínas participan, es claro que defectos en su síntesis puedan ser consecuencia directa de algunas patologías, al detectarse puedan ejercer un papel como biomarcadores. Muchas de estas proteínas de fase aguda se producen y secretan desde los hepatocitos, por lo que su detección puede indicar cambios y alteraciones celulares a ese nivel (119).

A lo largo del tiempo han ido cambiando y apareciendo nuevas técnicas para la detección y cuantificación de las glicoproteínas plasmáticas. La primera técnica empleada para su medida fue la electroforesis mediante secuenciación de ADN(120). También se ha empleado la cromatografía con diferentes adaptaciones a lo largo del tiempo (121), así como la espectrometría de masas (122). Sin embargo, muchas de esas técnicas miden solamente una glicoproteína en concreto, con la consiguiente limitación que esto supone. Dado que el interés por la medición de la porción glicano de las proteínas inflamatorias es creciente entre las sociedades científicas(123), se han desarrollado nuevas técnicas con mucha mayor eficiencia y resolución, como es la espectrometría de masas (EM) mediante espectroscopia por resonancia magnética (RMN). La EM-RMN se trata de la forma más

coste-efectiva para medir estos biomarcadores de una forma perfectamente protocolizada y reproducible y por tanto con poca variabilidad entre laboratorios (124).

En cuanto al proceso de análisis, en primer lugar, se procede a obtener una muestra de sangre del paciente. Tras un proceso de centrifugación (en caso de obtención de suero) la muestra puede almacenarse a una temperatura de al menos -20°C si va a ser almacenada hasta 1 o 2 meses, y -80°C si el proceso de congelación va a durar más tiempo (125).

Previamente a la cuantificación de las proteínas, la RMN obtiene un espectro a través de diferentes fases. La primera de ellas se obtiene aplicando una o más secuencias de pulsos. El más comúnmente aplicado se denomina “*nuclear Overhauser effect spectroscopy-presaturation sequence*”, que consigue un espectro sérico cuantitativo a través de la supresión del pico de agua. Tras ello, mediante la secuencia de pulso “Carr-Purcell-Meiboom-Gill se genera la cuantificación del peso de los metabolitos de menor tamaño, y finalmente el pulso longitudinal “Eddy-current delay” con presaturación de la señal de agua (126). El siguiente paso consiste en aplicar el algoritmo apropiado para cuantificar la región en la que cada glicoproteína resuena. En el caso de las glicoproteínas, la región suele resonar en un pico de 2,03 ppm del espectro de la RMN. Esta señal es producida por los grupos acetilo $-\text{COCH}_3$ de N-glucosamina, N-acetilgalactosamina y ácido N-acetilneuramínico (127). La resonancia del anillo de protones de cada azúcar que forma parte de las glicoproteínas, es detectada mediante el aparato. Algunos de los picos más medidos son Glyc-A (acetilación de glicoproteínas) y Glyc-B (concentración de grupos acetilo del ácido N-acetilneuramínico) o Glyc-F. El proceso de análisis de glicoproteínas mediante RNM aparece ilustrado en la figura 6.

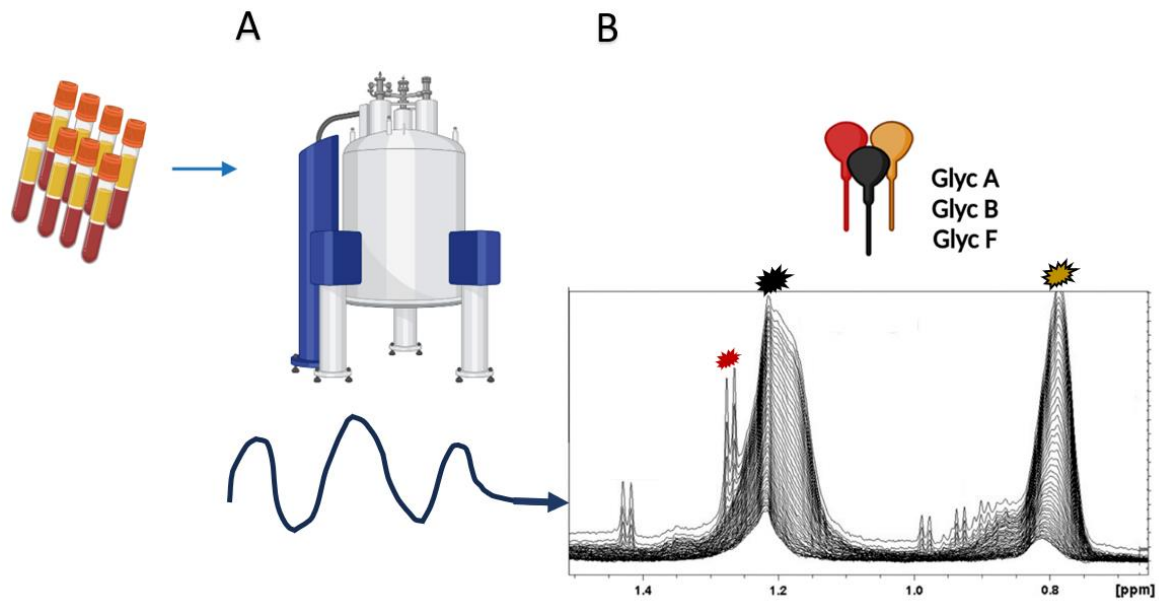


Figura 6. Proceso de análisis de glicoproteínas mediante resonancia magnética nuclear. En la parte (A) de la figura se aprecian las muestras obtenidas de la sangre de los pacientes y el espectómetro asociado a la resonancia. En la parte (B) se han ilustrado el rango de espectros diferentes que arroja la RMN. En función de la señal que emite cada glicoproteína, aparece asociada a la emisión de una onda de señal distinta.

De este modo, las glicoproteínas están siendo estudiadas como biomarcadores en un amplio rango de enfermedades metabólicas. Se ha explorado su papel en pacientes obesos (128) y han demostrado ser biomarcadores útiles de aparición o de peor pronóstico en pacientes con DM (129–131), así como de actividad inflamatoria en el síndrome metabólico (132,133). Del mismo modo, han demostrado una buena correlación con la probabilidad de nuevos eventos CV, o con factores de riesgo metabólicos en pacientes con eventos CV previos (134–136). También se ha explorado su utilidad como marcador de actividad en los pacientes con EII (137) y ha mostrado tener una buena correlación con un mayor grado de fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por VHC (138) así como con la presencia de esteatohepatitis y aparición de carcinoma hepatocelular (139).

1.3 Estilo de vida, enfermedad inflamatoria intestinal y comorbilidades metabólicas

1.3.1 Papel de la dieta en el desarrollo de enfermedades metabólicas e inflamatorias

La nutrición humana tiene un papel fundamental tanto en la salud individual como en la de la población comprendida como conjunto, al tratarse, en muchas ocasiones, de un proceso arraigado que forma parte de la cultura. Por tanto, la investigación acerca de los procesos nutricionales se encuentra en el eje de complejos procesos médicos, económicos, culturales y sociales (140,141).

Ya hace más de 2.000 años, los tratados hipocráticos asentaron el concepto de la nutrición como parte de la medicina con su “Deja que los alimentos sean tu medicina”. En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud ha tratado de definir los estándares de lo que se consideraría una dieta saludable, para poder hacer recomendaciones en base a ello. Debido además a la creciente prevalencia de obesidad, el sobrepeso y sus enfermedades metabólicas asociadas de forma paralela a la occidentalización de la dieta, la Organización Mundial de la Salud estableció unas guías de manejo con la intención de controlar su imparable y dañino crecimiento exponencial no solo entre la población adulta sino también entre los más jóvenes (142).

En los últimos años se ha comenzado a dar luz a este campo del saber que previamente entrañaba tantos retos en la práctica clínica, y aunque todavía queda muchísimo por dilucidar, parece que la interacción de los macro y micronutrientes que ingerimos con el microbioma de los individuos puede explicar, al menos en parte, el porqué de las consecuencias beneficiosas o dañinas que tiene la nutrición en la salud y en el desarrollo de enfermedades (143). Esto es así, puesto que la dieta es uno de los mayores influyentes en la constitución de nuestra microbiota desde, incluso, antes del nacimiento y a lo largo de toda la vida (144). Desde la introducción de los oligosacáridos procedentes de la leche materna, comienza el crecimiento exponencial en la riqueza de microorganismos que acontece durante los primeros años de vida gracias a la introducción progresiva de grupos de alimentos (145).

Para entender la relación entre la dieta, la EII y el desarrollo de MASLD, es importante detallar algunas de las consecuencias que tienen los grupos de alimentos la microbiota, y por lo tanto sobre el sistema inmune y el organismo (figura 7).

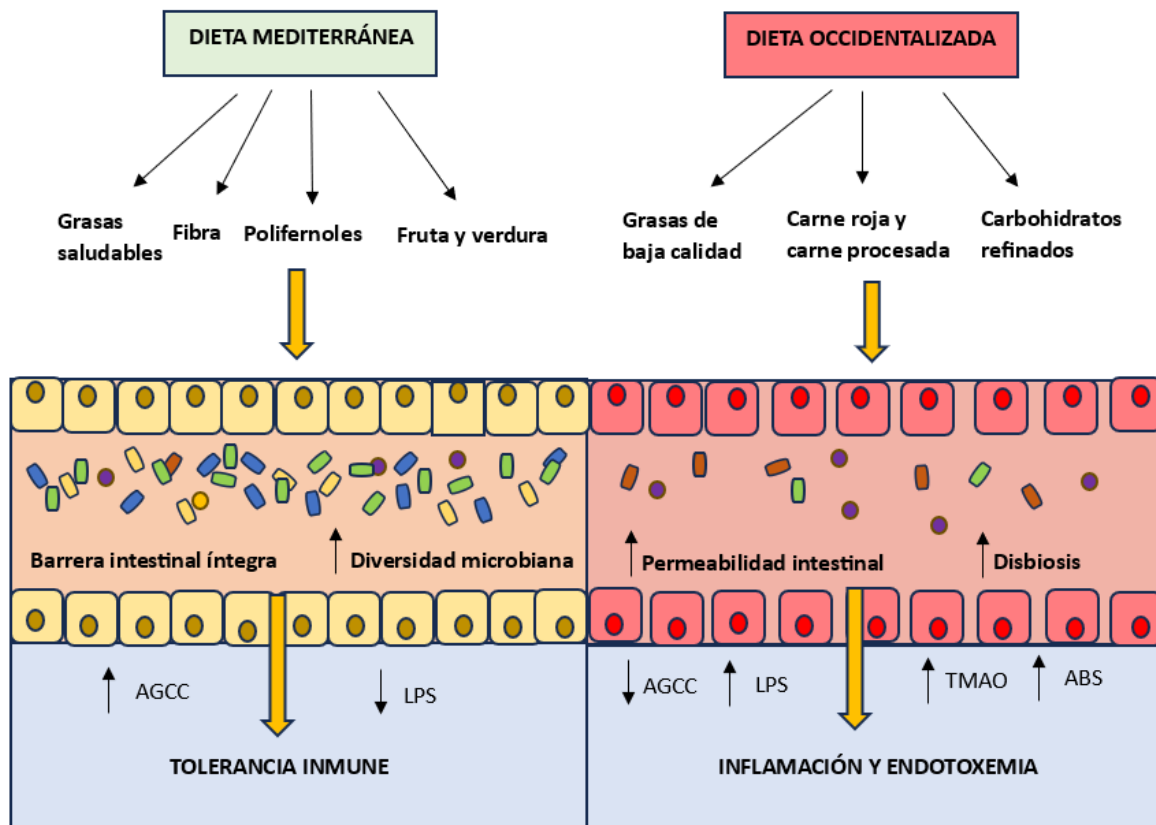


Figura 7. Representación esquemática del impacto de la dieta en la microbiota y el sistema inmune del individuo. Abreviaturas: ABS: ácidos biliares secundarios, AGCC: ácidos grasos de cadena corta, LPS: lipopolisacáridos, TMAO: trimetilamina-N óxido. Imagen adaptada de Gallè et al. (146).

Aunque se trata de un proceso altamente complejo e influenciado por múltiples factores que abarcan desde el proceso de conservación de los alimentos hasta el ambiente del que se rodean desde el momento de su producción hasta su consumo, podemos simplificar conceptualmente en que una alimentación rica en fibra, característica de la dieta mediterránea, es una alta fuente de AGCC, puesto que estos son fruto del proceso de fermentación de la fibra por parte de las bacterias del colon. Esta riqueza en AGCC se ha relacionado con una mejor sensibilidad a la acción de la insulina y menor incidencia de obesidad (147). Del mismo modo, Frost y su equipo postularon que la dieta rica en fibra tiene un impacto positivo sobre la pérdida de peso, puesto que demostraron que niveles altos de acetato generaban un buen control central del apetito (148). Los AGCC son esenciales para el mantenimiento de una correcta homeostasis del sistema inmune. Este proceso de regulación se lleva a cabo promoviendo la regulación de las células T

reguladoras ayudando así a impedir procesos inflamatorios y de carcinogénesis (101,149). Del mismo modo, la riqueza de bacterias fermentadoras de fibra ayuda a impedir la colonización de patógenos oportunistas tales como *Clostridioides difficile* y *Salmonella entérica* (150). Por todo ello, los estudios que se han llevado a cabo durante los últimos años apuntan a la importancia de la dieta rica en fibra sobre la función de la barrera intestinal. Esta protección se pierde, de hecho, cuando el huésped deja de enriquecer su dieta con este nutriente como pudo verse en un modelo experimental con ratones a los que se les retiró la fibra de la dieta, y la infección por el patógeno *Citrobacter rodentium* derivó en una colitis fulminante debido probablemente, a que la barrera mucosa, previamente debilitada, fue todavía más sensible a la infección (151). De modo que, aunque una dieta rica en fibra no logre eliminar por completo el riesgo de infección por gérmenes oportunistas, parece que sí puede tener un papel clave en que su impacto sobre la barrera mucosa y el huésped sea menor.

En el caso de la EII como se ha mencionado previamente, se ha detectado un menor nivel de AGCC y por tanto, las bacterias que se encargan de la fermentación de la fibra se encuentran también disminuidas, con el consiguiente efecto deletéreo sobre la barrera mucosa y el sistema inmune (96).

En el caso de las comorbilidades metabólicas, en un estudio publicado en el año 2023, se apreció que niveles bajos de AGCC, sobre todo los derivados del metabolismo del butirato se asociaron a la presencia y al grado de MASLD en pacientes con DM (152). Del mismo modo, en otro estudio publicado en el año 2022, se vio esta correlación entre los pacientes con esteatohepatitis y los que padecían esteatosis simple, y a su vez con sujetos sanos, quienes tenían concentraciones más altas de AGCC que el resto de los grupos (153).

Contrariamente a lo que sucede con la dieta rica en fibra, la dieta rica en grasas ha sido ampliamente relacionada con el desarrollo de enfermedades CV y obesidad. Sin embargo, un metaanálisis de estudios prospectivos realizados entre los años 1981 y 2007 no demostró esta asociación (154). Fue uno de los estudios más importantes en sentar las bases de que, no es tan importante cuánta grasa se ingiera sino la calidad de la misma, de modo que progresivamente las recomendaciones han ido virando hacia tratar de limitar o eliminar el consumo de grasas saturadas y grasas trans. Esto es así, en parte porque las grasas ricas en ácidos grasos perjudiciales están asociadas a alteraciones en la microbiota,

vinculadas al sobrecrecimiento de especies productoras de LPS. Esto se relaciona con mayores niveles de LPS en sangre, un estado proinflamatorio denominado endotoxemia metabólica. Estos LPS son capaces de enviar señales a través del receptor TLR4 (155) y CD14 (156) a las células hematopoyéticas para promover la ganancia de peso, la adiposidad y la elevación de marcadores proinflamatorios, tejido adiposo blanco, macrófagos y resistencia a la acción de la insulina. De forma paralela, esta endotoxemia metabólica se relaciona con aumento de la permeabilidad intestinal a través de su influencia en la menor expresión de genes que regulan la unión intercelular entre los enterocitos (157). Esta influencia perjudicial sobre el metabolismo del huésped parece desencadenarse solamente con la ingesta de grasas saturadas. De hecho, estudios en ratones cuya alimentación era suplementada con grasas de pescado insaturadas mostraron asociaron a un predominio de *Bifidobacterium*, *Akkermansia* y *Lactobacillus spp.* tras el análisis de la composición de su microbiota, lo cual no se asoció a ningún proceso metabólico negativo. La replicación del metaboloma en “ratones libres de gérmenes” también conocidos como “germ-free mice” en inglés, a los que se les transfirió la microbiota de los anteriores, demostró la capacidad del microbioma de transferir de unos seres vivos a otros, diferentes efectos sobre la salud (158). Además, las grasas saturadas pueden contribuir también al desarrollo de colitis promoviendo la conjugación de ácidos biliares y generando un superávit de ácidos biliares secundarios, que se asocian a un incremento de abundancia de *Bilophila wadsworthia*. Esta bacteria contribuye, gracias a su interacción con los ácidos biliares secundarios, a una ruptura de la barrera mucosa intestinal permitiendo la entrada de células inmunes (159). Además de lo que supone en sí mismo el incremento de LPS, este suele asociarse de forma paralela a un descenso de AGCC. Parece por tanto que ambos factores contribuyen con efecto sumatorio a incrementar la propensión del huésped a procesos inflamatorios intestinales (158).

Del mismo modo que sucede con las grasas saturadas, el consumo de carne roja y de carne procesada también se ha vinculado tradicionalmente a un incremento de riesgo CV como consecuencia de la aparición de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, comorbilidades comúnmente relacionadas con la MASLD y la EII como se ha expuesto previamente (9,22). Sin embargo, el incremento de riesgo CV asociado al consumo de carne roja no solo se debe al aumento de consumo de grasas que esto implica. La carne roja es especialmente rica en L-carnitina, que se metaboliza mediante la microbiota intestinal en TMA (160). La TMA, pasa a circulación portal y en el hígado se convierte

en TMAO por la acción de oxigenasas hepáticas. Este metabolito está íntimamente ligado al proceso de arterosclerosis. Tanto en humanos como en roedores, su incremento se ha asociado al sobrecrecimiento de algunas especies bacterianas como *Prevotella* (160). Como riesgo adicional a la generación de placas de ateroma, la presencia de TMAO se asocia a hiperactividad plaquetaria y por tanto a mayor riesgo de trombosis (161). Del mismo modo, el consumo de carne roja se ha vinculado también con el aumento de cáncer de colon debido al incremento de aminas heterocíclicas (162).

El consumo de carne roja se asocia también a incremento partículas del grupo - hemo, las cuales tienen la capacidad de aumentar procesos de citotoxicidad e hiperproliferación intestinal. De ese modo, se asocia a un incremento llamativo de las bacterias que degradan mucina, como *A. muciniphila*, relacionada estrechamente con alteraciones en la barrera mucosa y aumento de su permeabilidad como sucede también, aunque mediante otros mecanismos, con las dietas ricas en grasas y bajas en fibra (163).

Por el contrario, el consumo de frutas, verduras y sus derivados, como es típico de la DM o las dietas vegetarianas, contribuye a la aportación de diversos componentes bioactivos al ser humano, de entre los que destacan los polifenoles. En estudios en ratones, se ha demostrado como la suplementación con polifenoles se asocia a una marcada reducción del efecto obesogénico e inflamatorio de la dieta asociado a un incremento de *A muciniphila* (164). Por otra parte, la suplementación dietética en ratones con apigenina, un tipo de flavonoide, se asoció a la prevención de ganancia de peso mediante la modulación de su habilidad para regular el gasto energético (143), y gracias a su capacidad de activación de la lipogénesis y la glicogénesis (165).

1.3.2 Papel del ejercicio físico en el desarrollo de enfermedades metabólicas e inflamatorias

A pesar de que la dieta se trata del principal factor externo influyente en la composición del microbioma intestinal (143), seguido de un correcto descanso nocturno o los ritmos circadianos (166), se ha demostrado que la diversidad microbiana que compone la microbiota humana, contrariamente a lo que sucede con los estados de disbiosis propios de las enfermedades inflamatorias y metabólicas, se asocia también a otros hábitos de vida saludables (146,167).

En los últimos años, está habiendo un interés creciente en dilucidar el papel del estilo de vida activo, una dieta saludable y la combinación de ambas sobre la influencia en la microbiota en un estado de salud (146).

En este sentido, se han descrito importantes diferencias entre la microbiota de personas con una vida activa y aquellas con un estilo de vida sedentario. En el primer grupo, se relacionó con un incremento de la biodiversidad de la microbiota intestinal, así como con un aumento específico de *Akkemansia muciniphilla*. Su abundancia tiene una relación inversa con la obesidad sus enfermedades metabólicas asociadas, y se relaciona con su capacidad de proteger las uniones intercelulares que previenen el aumento de permeabilidad intestinal (168). La práctica de ejercicio físico en personas previamente sedentarias se ha asociado a mejoría en la síntesis de metabolitos beneficiosos. *Allen* y su equipo, utilizaron una técnica de cromatografía por gas para cuantificar la cantidad de AGCC en muestras de heces de personas que habían comenzado un programa de 6 semanas de ejercicio físico. Las muestras se dividieron entre pacientes con un IMC normal y con sobrepeso. Aunque las diferencias solo fueron significativas en el grupo de individuos con peso normal, se detectó un incremento significativo de la producción de AGCC tras los períodos de entrenamiento. De forma paralela y como es lógico, se detectó en estos individuos un aumento de las especies productoras de butirato como *Rosebirea spp.*, *Lachnospira spp.*, *Lachnospiraceae*, *Clostridioides* y *Faecalibacterium* (169). Estos datos se corroboraron también en otro estudio realizado en personas sanas tras realizar ejercicio no de forma periódica sino “a demanda” como por ejemplo, después de un evento deportivo puntual (170). Dentro del grupo de *Faecalibacterium*, cuyo incremento se ha asociado a la práctica regular de ejercicio físico como se ha detallado anteriormente, es importante destacar el papel de *Faecalibacterium prausnitzii*, ya que su capacidad de inmunomodulación se ha asociado al descenso de niveles de IL-2 y de interferón-gamma, así como al incremento de citocinas anti-inflamatorias como IL-10 (171). La importancia del género *Faecalibacterium* es tal, que se ha asociado el descenso de algunas especies, como *Faecalibacterium prausnitzii* con el desarrollo de EII y concretamente EC, nexo que parece explicarse por su relación con la producción de butirato (96,172,173). El descenso de esta especie se ha vinculado también con la aparición de sarcopenia en individuos añosos (174).

La sarcopenia se define como la pérdida de masa y función muscular, y su aparición, propia de edades avanzadas, es una de las mayores causas de morbimortalidad. Parece que una de las teorías más aceptadas sobre su fisiopatología, es el estado de inflamación crónica y la resistencia anabólica propia de las edades avanzada. Otros factores de riesgo como la malnutrición o un estilo de vida sedentario pueden jugar también un papel decisivo, relacionándose todo ello de forma muy estrecha con el riesgo de fragilidad (175–177). Algunos estudios, han hipotetizado a cerca de la relación entre la aparición de sarcopenia y la microbiota intestinal, debido a su potencial efecto regulador sobre la función muscular a lo largo de los años. Este eje intestino-músculo, parece estar cobrando una importancia creciente en los últimos años. De hecho, el ejercicio físico y un adecuado aporte energético mediante la dieta son las únicas herramientas que, a día de hoy, han demostrado su eficacia para mejorar la capacidad y función muscular a lo largo de los años (178). En este sentido, los ejercicios aeróbicos de baja intensidad han demostrado incrementar la capacidad aeróbica de los individuos, lo que a su vez se relaciona con una mejoría de la capacidad oxidativa del músculo, que acaba reflejándose en mejor salud CV. La capacidad oxidativa muscular, está vinculada además con un incremento de la capilaridad, lo que favorece al flujo mitocondrial(179,180). En este sentido, las últimas guías de nutrición actualizadas este año 2023 por parte de la ESPEN, recomiendan fuertemente la práctica de ejercicio físico de forma regular en los pacientes con EII en remisión, para prevenir o tratar la sarcopenia (181).

En la figura 8 aparece representado cómo diferentes estímulos de actividad física pueden impactar sobre la composición y funcionamiento del microbioma intestinal. Una vez que el individuo incrementa su actividad física, en la medida que sea, comienzan a producirse una serie de cambios moleculares adaptativos beneficiosos para la salud. A mayor consumo de oxígeno menor riesgo cardiometabólico, lo que sucede de forma progresiva a medida que progresa la demanda de energía con actividades de intensidad creciente. De forma paralela a este beneficio cardiometabólico se produce un incremento de géneros beneficiosos como son *Faecalibacterium*, *Lacknospira* y *Akkermansia* (182) (figura 8).

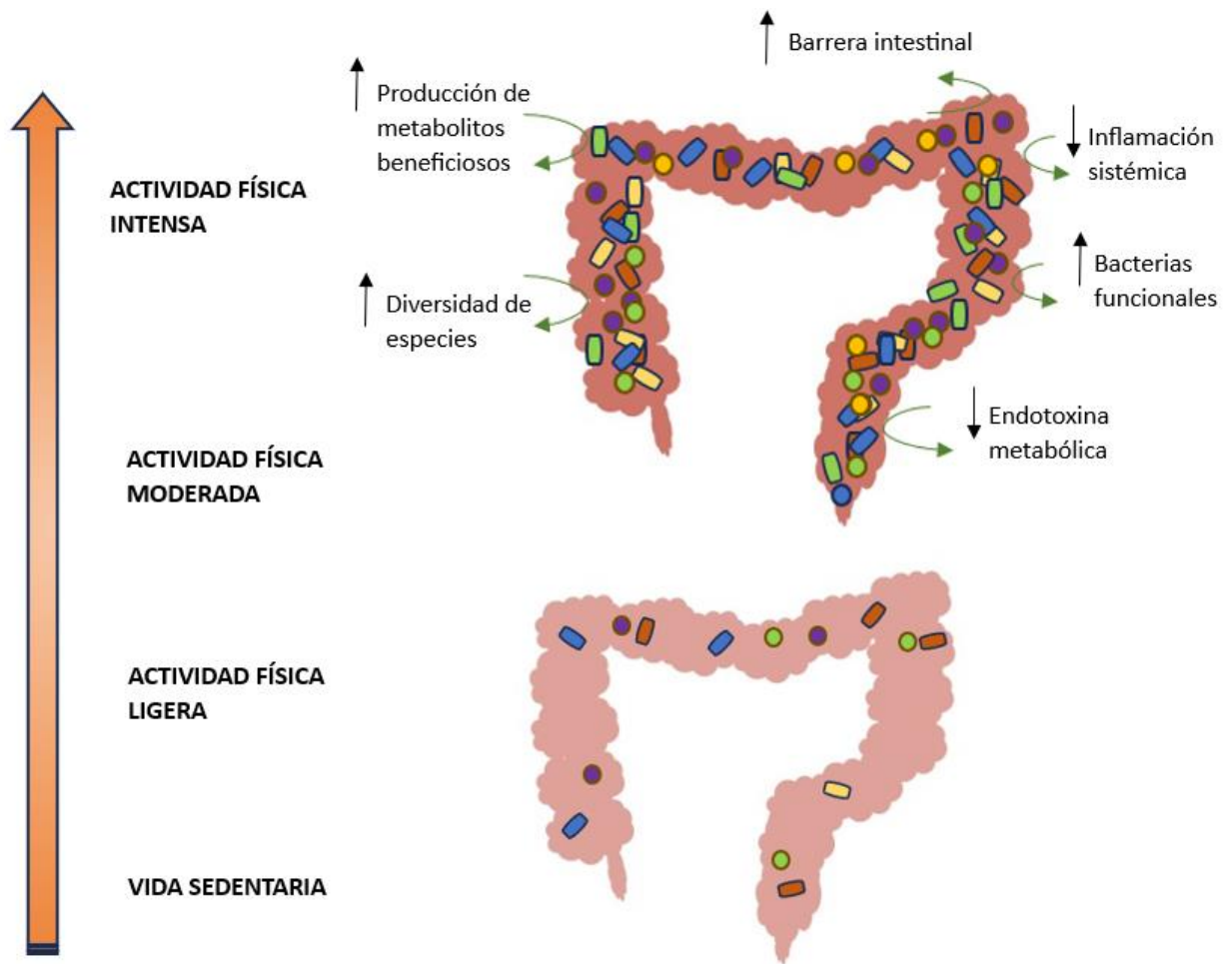


Figura 8. Impacto de los diferentes niveles de actividad física sobre la microbiota intestinal.

1.4 Intervención mediante cambios en el estilo de vida.

1.4.1 Estilo de vida y EII

1.4.1.1 El papel de la dieta

El estado nutricional de los pacientes con EII está a menudo alterado, incluso cuando la enfermedad se encuentra en remisión. De este modo, los pacientes pueden tener una alteración en la distribución de la grasa y por tanto de su composición corporal estando en riesgo de desnutrición y de obesidad al mismo tiempo. Aunque en muchas ocasiones este desequilibrio se pone en marcha debido a la malabsorción de nutrientes o al incremento de demanda metabólica debido a los brotes de la enfermedad, en otras, es el propio paciente el que se autoimpone o adopta diversas restricciones a algunos grupos de alimentos debido a sus creencias, que pueden conducir al mismo tiempo a estados de obesidad o desnutrición. De hecho, el grupo de *Casanova* publicó un estudio sobre una cohorte de 1271 pacientes con EII, en el que se ponía de manifiesto que casi la mitad de los pacientes pensaba que algunos alimentos podían desencadenar brotes de la enfermedad, y hasta el 25% de pacientes restringía los alimentos ricos en fibra de la dieta, el 21% las legumbres, el 18% los vegetales, el 7% las frutas y un 3% el pescado. Los factores que se asociaron a esta restricción de algunos grupos de alimentos fueron una mayor duración de la enfermedad (OR 1,03; IC 95% 1,01-1,05) y el tratamiento con esteroides en el último año (OR 2,9; IC 95% 1,2-6,8). Tras estudiar la composición corporal de estos pacientes, de acuerdo con su IMC, el 28% de los pacientes tenían sobrepeso y el 18% obesidad. De ellos, un 8% presentaba malnutrición (183).

Como se ha comentado anteriormente, el potencial efecto de la nutrición humana sobre la microbiota intestinal, su impacto en el estado de salud de la barrera mucosa intestinal, íntimamente relacionada con los procesos inflamatorios sistémicos, y el aumento de la incidencia de EII en los países más industrializados, cuya alimentación predominante está basada en alimentos procesados y grasas saturadas, hace pensar en una influencia de la nutrición en el desarrollo y curso de la EII (184).

De hecho, la guía europea de práctica clínica sobre nutrición en EII, comienza a tener en cuenta no solo el riesgo de desnutrición de estos pacientes, sino también la importancia de la alta prevalencia de obesidad entre ellos, haciendo alusión en la actualización de este año, por primera vez, al rol de la microbiota y al potencial papel de su modulación a través del tratamiento con prebióticos, probióticos e incluso TMF (181).

A ese respecto, y aunque no hay unos datos firmes acerca de una dieta concreta para los pacientes con EII, la ESPEN si se posiciona con algunas recomendaciones.

En primer lugar, y aunque no hay evidencia suficiente que asocie el desarrollo de la EII con una dieta en concreto, la ESPEN recomienda una dieta rica en frutas y verduras enriquecida por ácidos grasos ricos en omega 3 y omega 6, puesto que podría asociarse a un descenso de riesgo de padecer EII con un consenso del 95%. Esto es así puesto que se considera que algunos grupos de alimentos, a menudo propios de la dieta occidentalizada, al mismo tiempo que al tabaco o el uso de antibióticos, pueden ser factores de riesgo evitables para el desarrollo de EII.

La primera revisión sistemática que relacionó el desarrollo de EII con la dieta se publicó en el año 2011. En ella, *Hou et al*(185). se basa en el estudio del consumo de nutrientes (grasas, carbohidratos, proteínas) y grupos de alimentos (carne, frutas, vegetales) y el riesgo asociado de desarrollo de EII. De los 19 estudios y 2609 pacientes incluidos en el análisis (1269 con EC, 1340 con CU y 4000 controles sanos) se dedujo que existía un riesgo incrementado de desarrollar CU y EC asociado al consumo de grasas poliinsaturadas y carne, y una disminución del riesgo de EC aunque no de CU, con el consumo de más de 22 g/d de fibra y fruta. En otro estudio publicado dos años más tarde por *Ananthakrishnan A et al* (186), se confirmó también que los individuos con mayor ingesta de fibra (24 g/d) presentaban una reducción significativa de riesgo de desarrollo de EC (HR 0,59; IC 95% 0,39-0,90) pero no de CU. Del mismo modo, en otro metaanálisis se vio que el consumo de vegetales y fruta se asociaba con una disminución del riesgo de CU (OR=0,71) y EC (OR=0,57) (187).

Por el contrario, la ESPEN recomienda evitar el consumo de comida ultraprocesada y emulsificantes como la carboximetilcelulosa, puesto que pueden asociarse al desarrollo de EII con un consenso del 100%. Esta recomendación se ha realizado basándose en el estudio prospectivo publicado en 2021 sobre una cohorte de 245112 pacientes en el que se apreció un incremento de incidencia de EC al comparar los cuartiles más altos de consumo de productos ultraprocesados en comparación con los cuartiles más bajos (HR 1,70; IC 95% 1,23-2,35), aunque esta asociación no se estableció en el caso del desarrollo de CU (188). En base a ello, la Organización Internacional de EII, estableció en consiguiente, la recomendación de disminuir o suprimir la ingesta de este tipo de productos (189).

A pesar de estas recomendaciones, no existe una dieta específica que la ESPEN recomiende de forma firme cuando los pacientes presentan un brote de su enfermedad inflamatoria. No existen ensayos clínicos que se basen en los diferentes tipos de dieta propuestas, como por ejemplo las dietas sin gluten, paleolítica, bajas en oligo-, di-, y monosacáridos fermentables (FODMAP), dietas sin lactosa, con alta o baja cantidad de carne, vegetarianas y enriquecidas en ácidos grasos ricos en omega-3 (181). En el año 2019 se publicó un ensayo clínico con el objetivo de dilucidar si una dieta baja en carne roja y carne procesada podía evitar los brotes de actividad en los pacientes con EII. Para ello, se incluyeron un total de 214 pacientes (118 en el grupo de alta cantidad de carne y 96 en el grupo de consumo reducido). Aunque sí hubo una tendencia a menor cantidad de brotes en el grupo que consumía menor cantidad de carne (62% frente a 42%), no hubo diferencia en cuanto al tiempo hasta dichos brotes de actividad al comparar ambos grupos(190).

Por el contrario, en el año 2020 se publicó otro estudio en el que a 142 pacientes con EII se les instruyó para seguir con una correcta adherencia la DM. El objetivo del estudio fue ver su impacto sobre el estado nutricional, los marcadores inflamatorios y la evolución de MASLD basándose en parámetros analíticos (PCR, transaminasas e IMC) a los 6 meses de la intervención. En este estudio se apreció una mejoría significativa del IMC tanto en los pacientes con EC como con CU, así como del perímetro de la cintura, íntimamente asociado al riesgo de síndrome metabólico. Del mismo modo, se apreció una reducción de los parámetros inflamatorios así como de las transaminasas en los pacientes diagnosticados previamente de MASLD (191).

Tabla 3. Relación entre la nutrición y el desarrollo o curso evolutivo de la EII.

FACTOR POSITIVO	FACTOR NEGATIVO
Dieta rica en fibra: prevención del desarrollo de EII (185,187).	El incremento de consumo de ácido linoleico podría asociarse a mayor riesgo de desarrollo de CU (192).
Dieta rica en frutas y verduras: prevención del desarrollo de EII (186).	La comida ultraprocesada y los emulsificantes pueden asociarse al desarrollo de EII (188).
La ingesta de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente omega 3, puede ejercer un papel protector para el desarrollo de CU (193).	El consumo de carne roja y carne procesada puede asociarse a mayor probabilidad de brotes de EII (190).
La dieta mediterránea puede mejorar el IMC, perímetro de la cintura y marcadores de actividad de la EII (191).	

Abreviaturas: EII: Enfermedad inflamatoria intestinal, CU: Colitis ulcerosa, IMC: índice de masa corporal.

1.4.1.2 El papel del ejercicio físico

Debido al importante papel de los factores ambientales en el desarrollo de la EII como pieza importante en el puzle que constituyen las enfermedades de causa multifactorial, es importante destacar al ejercicio físico.

Algunos de los estudios realizados en vivo, han mostrado que la práctica de ejercicio físico puede producir autofagia, una vía fisiológica de degradación lisosomal que ha demostrado sus efectos beneficiosos en la prevención frente al cáncer, las enfermedades neurodegenerativas, infecciosas o inflamatorias (194,195). Del mismo modo, la práctica regular de ejercicio físico es capaz de mejorar la regulación del sistema inmune a través de la reducción de citoquinas proinflamatorias circulantes (196). De

hecho, un experimento llevado a cabo en ratones con colitis inducida genéticamente, puso de manifiesto que la práctica regular de ejercicio físico era capaz de reducir los síntomas y disminuir el componente inflamatorio sistémico(197).

En los años 90, comenzaron a aparecer los primeros estudios que relacionaban de forma directa la ausencia de ejercicio físico con una mayor tendencia a padecer EII (198). Posteriormente, en 2013 se publicó un trabajo prospectivo que comenzó en el año 1976, basado en una cohorte de 121700 mujeres estadounidenses. A estas se les envió un cuestionario sobre hábitos de vida cada dos años. Las mujeres con un estilo de vida más activo demostraron una menor tendencia a ser obesas o exfumadoras, y una menor tendencia a desarrollar EC en comparación con aquellas con un estilo de vida más sedentario. De esta forma, el riesgo de desarrollar EC era menor a medida que aumentaba la intensidad de la actividad física realizada con regularidad, estimando que este incremento de actividad tenía la capacidad de reducir en un 6% la probabilidad de desarrollar EC (199). Sin embargo, otro estudio publicado en el mismo año, basado en una cohorte de 300724 pacientes dentro del registro del estudio EPIC, no demostró ninguna asociación entre la práctica de ejercicio físico o la obesidad con el riesgo de desarrollo de EII (200). Sin embargo, en este estudio no se realizaron cuestionarios a lo largo del tiempo ni se monitorizó el IMC, para asegurar dicha relación entre ambas variables.

El estudio de la influencia de la actividad física en la EII está siendo objeto de interés en los últimos años. De este modo, un estudio de casos y controles publicado en 2021 llevado a cabo con el objetivo de determinar el efecto del estilo de vida sobre la prevalencia de desnutrición, mostró que los pacientes con EII tenían un menor IMC y menor adherencia al ejercicio físico comparada con los controles sanos (201).

Uno de los factores determinantes que pueden condicionar la práctica de ejercicio físico en los pacientes con EII, es la presencia de fatiga aun en ausencia de actividad clínica evidente. De hecho, en un estudio de cohortes se demostró, que al comparar dos grupos de pacientes con EII con similares características de la enfermedad, realizaban más ejercicio físico aquellos que no mostraban signos de fatiga basales, especialmente si el ejercicio físico era intenso (202).

De hecho, para dilucidar si el diagnóstico de EII podía impactar en la práctica de ejercicio físico de los pacientes, se llevó a cabo un estudio de cohortes transversal y multicéntrico, en el que se incluyeron 158 pacientes con diagnóstico reciente de EII (en los 18 meses anteriores al inicio del estudio). A todos los pacientes se les determinó el grado de actividad física mediante el cuestionario de GODIN (203) y el grado de fatiga mediante el score FACIT. Este estudio encontró diferencias significativas al comparar los scores de ejercicio físico previos y posteriores al diagnóstico de EII, de modo que hasta un tercio del total experimentaron un descenso significativo en su actividad física diaria como consecuencia del diagnóstico (204).

Existen pocos datos sobre el impacto del ejercicio físico en el curso evolutivo de la enfermedad, y en muchos de ellos, de naturaleza transversal, se concluye en que la actividad inflamatoria de la enfermedad limita la actividad física. Sin embargo, en un estudio prospectivo realizado en 1857 pacientes en remisión clínica se vio que mayores niveles de actividad física suponían una reducción de riesgo de hasta el 24-37% de tener un brote sintomático de la enfermedad a los 6 meses (205).

1.4.2 Estilo de vida y MASLD

1.4.2.1 El papel de la dieta

Los pacientes que padecen MASLD, tienen por definición factores de riesgo cardiometabólicos, donde la obesidad, la resistencia a la acción de la insulina y en muchas ocasiones incluso la diabetes, son frecuentes. En ese sentido las intervenciones mediante cambios en el estilo de vida tienen un papel fundamental en el curso de la enfermedad (206).

El consumo de un exceso calórico está asociado a un incremento de prevalencia de obesidad y sobrepeso, estrechamente ligado a la aparición de MASLD. Incluso aunque la ganancia ponderal sea poca (en torno a 3-5 kg), podría ser suficiente para su aparición independientemente del IMC total y aunque este se encuentre en un rango de normalidad (207–209). Del mismo modo, no solo importa la cantidad de calorías ingeridas, sino la forma en la que se distribuyen a lo largo del día. De este modo, en un estudio llevado a cabo por *Koopman K* y su equipo, se demostró que los alimentos hipercalóricos ricos en grasas y azúcares solo contribuían al desarrollo de hígado graso cuando se ingerían fuera de las comidas principales como *snaks*, una costumbre bastante arraigada a las dietas occidentalizadas (209).

Algunos estudios experimentales han mostrado que dietas enriquecidas con ácidos grasos omega 3 incrementan la sensibilidad a la insulina, y facilitan la reducción de contenido intrahepático de triglicéridos mejorando el pronóstico de la esteatohepatitis (210,211). De hecho, en algunos estudios epidemiológicos se ha visto como los pacientes con esteatohepatitis y peso normal al compararlos por edad, sexo e IMC con sujetos sanos, estos seguían una dieta con un exceso significativo de ácidos grasos saturados y colesterol, en detrimento de los ácidos grasos poliinsaturados (212,213). En un metaanálisis realizado en el año 2012 de ensayos clínicos, se apreció que la suplementación con ácidos grasos omega 3 independientemente de la dosis, se relacionaba con un efecto en la proporción de grasa intrahepática (214). Cuatro años más tarde, en otro metaanálisis de 10 estudios se confirmó de nuevo la reducción del depósito de grasa intrahepática así como una reducción de GGT, aunque no de ALT ni AST(215). De hecho, la dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados ha demostrado tener una relación inversa al desarrollo de hepatocarcinoma (216).

Los azúcares añadidos, es decir, azúcares refinados añadidos a bebidas o incorporados de forma artificial a los alimentos, han demostrado tener una relación estrecha con el desarrollo de MASLD puesto que las dietas ricas en fructosa y sacarosa incrementan la síntesis intrahepática de triglicéridos. La asociación es más evidente con la ingesta de bebidas azucaradas como zumos o refrescos (217,218). Del mismo modo, la ingesta de fructosa se ha asociado en estudios de modelos animales con alteraciones en la microbiota intestinal debido a un aumento de la permeabilidad de la barrera mucosa, y por tanto con endotoxemia metabólica, aumento de la producción intrahepática de FNT, peroxidación lipídica y por consiguiente esteatosis hepática (219).

Por el contrario, en un metaanálisis de estudios observacionales se apreció que la ingesta de verduras, aunque no de fruta, se asoció a un descenso de riesgo de padecer hepatocarcinoma en un 8% cada 100 g/d de incremento en la toma de verduras (220). De este modo, la dieta mediterránea, que se caracteriza por un alto consumo de fruta, verdura, fibra, pescado y legumbre y bajo contenido en azúcares añadidos y alimentos procesados, ha demostrado su beneficio frente al desarrollo de hepatocarcinoma (221,222).

El efecto favorable de la dieta Mediterránea para la salud humana se ha mostrado ampliamente, mejorando no solo el perfil lipídico, sino también el perfil de riesgo CV. Mediante el ensayo clínico multicéntrico PREDIMED, desarrollado en España en el que se aleatorizó una muestra de 7447 pacientes con alto riesgo CV, pero sin antecedente de eventos CV, a recibir 3 tipos de dieta: dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva, dieta mediterránea enriquecida con frutos secos (nueces), o dieta estándar control (con el consejo de reducir la ingesta de grasas perjudiciales). Con este ensayo se observó que los pacientes que seguían una dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva y nueces presentaron una menor incidencia de eventos CV mayores (223). En este sentido es importante destacar, que una correcta adherencia a la dieta mediterránea no solo se ha asociado a mejorar o revertir el MASLD sino también su principal causa de muerte, es decir, los eventos cardiovasculares (93). Es por ello, que las sociedades científicas de todo el mundo recomiendan una correcta adherencia a la misma para evitar la aparición de MASLD, o mejorar su pronóstico a nivel hepático y CV (55).

Así pues, De entre los distintos tipos de dieta que podrían ayudar a la pérdida de peso objetivo para cada paciente y por tanto a mejorar o revertir los efectos de la MASLD, parece que la dieta mediterránea con una baja carga de carbohidratos (30-50%

carbohidratos, 20-30% proteína y 30-40% de grasa), y con una ingesta calórica total entre 1200 y 1500 kcal, o 500 kcal menos al día de la dieta previa junto con actividad física diaria, es mejor que una dieta baja en grasas (224).

1.4.2.2 El papel del ejercicio físico

El cuerpo humano está diseñado para moverse, por ello es evidente que la ausencia de ejercicio físico o su presencia tenga impacto en el desarrollo o mejoría de enfermedades, especialmente las de naturaleza CV como es el caso de MASLD.

Un comportamiento sedentario, es decir, la ausencia de actividad física, tiene un impacto epidemiológico, psicosocial y molecular directamente relacionado con el desarrollo de patologías incluso a largo plazo (225). De hecho, permanecer sentados durante más de 3 horas al día se asocia directamente con un incremento de la mortalidad por cáncer y por eventos cardiovasculares (RR 1,30; IC 95% 1,06-1,56) (226). El estilo de vida sedentario se trata de un problema creciente en la población general. Así, un estudio prospectivo mostró que el cambio en las últimas décadas hacia una mayor inversión de tiempo sentados viendo la televisión, se asocia significativamente con el aumento del perímetro de la cintura, e incremento de los *scores* de riesgo cardiovascular independientemente de la actividad física que se realice (227). En este sentido, no solo el estilo de vida sedentario puede incrementar el riesgo metabólico. Es importante también el tiempo que transcurre hasta que se interrumpen los períodos de inactividad, independientemente del tiempo total de ausencia de actividad física. De este modo, el incremento de interrupciones de estos períodos inactivos, se ha asociado a un mejor control de la obesidad, y del metabolismo de la glucosa y los triglicéridos. Por ello, la inactividad se asocia al desarrollo de MASLD independientemente de que exista en algún momento del día, algún período de actividad física (228,229). Es importante destacar que la inactividad y la actividad física tienen un impacto distinto e independiente sobre el metabolismo humano, aunque tienden a superponerse, puesto que aquellas personas que tienden a pasar más tiempo sentadas, tienden a hacer menos ejercicio, y al mismo tiempo a tener una alimentación menos sana con más frecuencia de *snacks* entre comidas. De este comportamiento combinado surge el concepto de “*triple hit behavioural phenotype*” (230).

En la otra cara de la moneda, la actividad física diaria está estrechamente relacionada con la salud. En varios estudios transversales se ha sugerido que los pacientes con MASLD hacen significativamente menos actividad física que aquellos libres de la enfermedad (231–233). En una revisión sistemática publicada en el año 2017 sobre 24 estudios, se concluyó con que el ejercicio físico realizado de forma regular, aun sin pérdida de peso, se asocia a una reducción de entre el 20-30% de la producción intrahepática de lípidos (234). Del mismo modo, estos resultados van en consonancia con otra revisión sistemática con metaanálisis de 26 estudios publicada en el año 2023, en la que el ejercicio físico se asoció a una disminución de ALT y de AST, más llamativa con el trabajo aeróbico y el trabajo de resistencia, así como con mejoría de la sensibilidad a la insulina (235). Sin embargo, si los pacientes no continúan con la práctica de ejercicio físico a largo plazo, los beneficios se pierden (236).

No solamente se producen beneficios a nivel hepático con el ejercicio físico. Este tiene la capacidad de disminuir la grasa visceral, que como se ha señalado previamente, está íntimamente asociada a la inflamación sistémica, pero también a la intrahepática y a la generación de fibrosis independientemente de la presencia o no de esteatosis y de la presencia de resistencia a la insulina (237). Así pues, aunque las sociedades científicas recomiendan unos 150-300 minutos de ejercicio físico moderado (definido como aquel que te permite hablar, pero no cantar durante su desarrollo), parece que con unos 75-150 minutos de ejercicio aeróbico intenso a la semana (aquel que no te permite decir más que unas pocas palabras seguidas sin tener que hacer una pausa para tomar aire) podrían ser suficientes (238–241).

A pesar de los beneficios que el ejercicio físico ha demostrado sobre la salud y concretamente sobre la aparición y el pronóstico de la MASLD, la pérdida de peso tiene todavía más importancia en este sentido, demostrando hasta una reducción del 80% de la grasa intrahepática cuando se produce de manera adecuada. Este es un hecho importante, puesto que es mucho más sencillo alcanzar estos objetivos si el ejercicio físico y una dieta saludable van de la mano, en lugar de ir por separado (230). Muchos estudios concluyen en que una pérdida de al menos un 7-10% del peso corporal total es necesario para apreciar alguna mejoría histológica de los parámetros de esteatohepatitis, es decir, no solo de la presencia de esteatosis, sino también de la inflamación lobulillar y la balonización (242). Sin embargo, debido a lo complicado de lograr este objetivo, y a que se han

demostrado también beneficios muy importantes con porcentajes menores de pérdida de peso, la sociedad americana de Gastroenterología recomienda una pérdida de al menos un 5% del peso corporal total (243) aunque matizando lo importante de alcanzar un 10%, por su relación con la mejoría, incluso de la fibrosis hepática (244). Para aquellos pacientes sin sobrepeso, con una pérdida de un 3-5% podría ser suficiente (243).

Las recomendaciones de estilo de vida para los pacientes con MASLD aparecen recogidas en la figura 9.

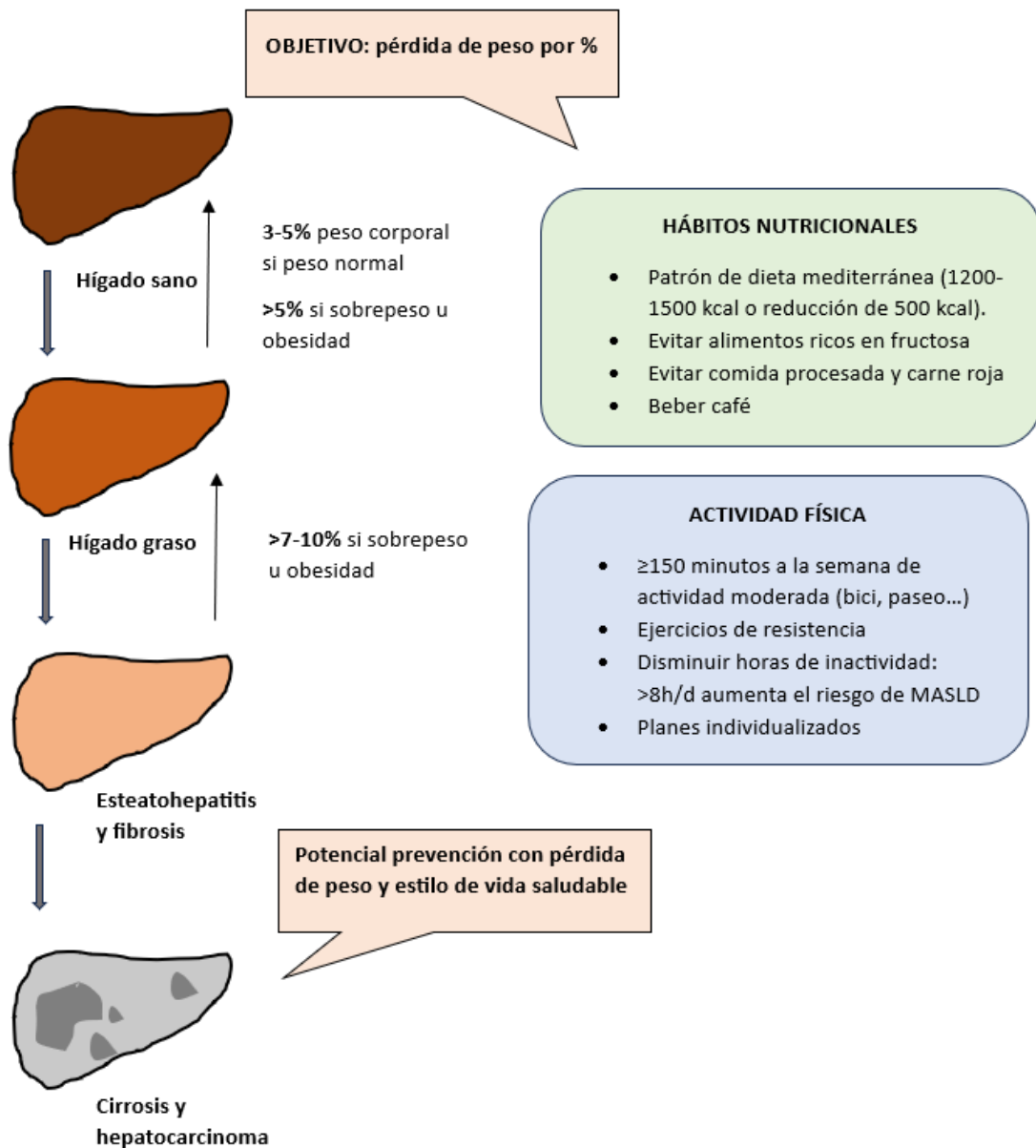


Figura 9. Recomendaciones respecto al estilo de vida para la prevención y tratamiento de MAFLD. Abreviaturas: %: porcentaje, \geq : mayor o igual que, > mayor que. MASLD: Metabolic-dysfunction associated Steatotic liver disease.

2. HIPÓTESIS

Partiendo de los estudios llevados a cabo, que sugieren una mayor prevalencia de comorbilidades metabólicas como *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal al compararlos con la población general, formulamos las siguientes hipótesis:

- El estilo de vida de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, íntimamente relacionado con el incremento de obesidad y sobrepeso, está vinculado con el aumento de prevalencia de “*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*”.
- La determinación de glicoproteínas plasmáticas en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal tiene un papel importante en la detección y seguimiento de “*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*”.
- Los cambios en el estilo de vida, basados en una alimentación saludable y ejercicio físico regular recomendados para la prevención de desarrollo de “*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*” así como para su tratamiento, desempeñan un papel positivo en el curso evolutivo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal debido a los nexos fisiopatológicos que comparten.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos principales

1. Determinar la prevalencia de MASLD en los pacientes con EII y estudiar su relación con el estilo de vida de los pacientes: adherencia a la dieta mediterránea y ejercicio físico.
2. Estudiar el papel de la glicosilación de proteínas plasmáticas como biomarcador no invasivo de MASLD en una subpoblación de pacientes con EII con y sin MASLD, y comparar los datos con un grupo control sin EII.
3. Analizar el impacto de los hábitos de vida saludables como la adherencia a la dieta mediterránea y el ejercicio físico regular en el curso evolutivo de la EII, poniendo especial atención en la aparición de brotes de la enfermedad, necesidad de tratamiento con corticoides, ingreso hospitalario, fallo primario y secundario a tratamiento biológico, o retirada del mismo por remisión profunda.

3.2 Objetivos secundarios

1. Determinar la relación entre el diagnóstico de enfermedades metabólicas y las características demográficas, antropométricas de los pacientes, así como con las variables relacionadas con la EII.
2. Estudiar la prevalencia de hábitos de vida saludables y no saludables entre la población con EII, y su posible relación con las características de la enfermedad.
3. Determinar si la glicosilación de proteínas es diferente en los pacientes con EII al compararla con una cohorte poblacional sin EII comparable por sexo, edad, y comorbilidades cardiometabólicas.
4. Estudiar si la glicosilación de proteínas podría tener un papel pronóstico para MASLD en los pacientes con EII.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

El estudio se realizó contando con los pacientes que forman parte de la Unidad de EII del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza. Desde el punto de vista asistencial la Unidad atiende a una población de más de 2.000 pacientes con EII, con más de 75 consultas presenciales a la semana. El equipo está constituido principalmente por médicos y enfermeras especializados en EII, entre los que destacan perfiles con una amplia trayectoria investigadora.

Teniendo en cuenta los objetivos principales del proyecto, este estudio consta de tres partes bien diferenciadas.

En primer lugar, un estudio de cohortes transversal en el que se incluyeron de forma consecutiva a todos los pacientes ambulatorios que formaban parte de la Unidad de EII entre octubre de 2020 y abril de 2021, con el objetivo de determinar la prevalencia de enfermedades metabólicas, su relación con el estilo de vida y las características antropométricas de los pacientes.

En segundo lugar, a un subgrupo específico de pacientes con EII con y sin MASLD se les extrajo una muestra de sangre para la determinación de glicoproteínas plasmáticas, con el objetivo de compararlas entre sí, y con un grupo control sin EII (estudio casos-control). A estos pacientes se les hizo una nueva evaluación a los dos años para determinar la nueva aparición de glucosa alterada en ayunas, persistencia o aparición de hipertransaminasemia, niveles bajos de colesterol HDL o hipertrigliceridemia como marcadores metabólicos pronósticos de MASLD.

Finalmente, y en tercer lugar, a otro subgrupo de pacientes incluidos entre octubre de 2010 y abril de 2021 que no presentaba actividad clínica de su enfermedad, se le realizó un seguimiento prospectivo hasta septiembre de 2023 con el objetivo de determinar la influencia de los hábitos de vida de los pacientes sobre el curso evolutivo de la EII, teniendo en cuenta la aparición de brotes de la enfermedad, la necesidad de tratamiento con corticoides sistémicos, ingreso hospitalario, o necesidad de cambio de tratamiento.

4.2 Población a estudio

4.2.1 Parte transversal inicial

Criterios de inclusión

Se seleccionaron pacientes con EC y CU de forma consecutiva con edad superior a 18 años, y seguimiento ambulatorio en la Unidad de EII, entre octubre de 2020 y abril de 2021. A todos los pacientes que otorgaron su consentimiento, se les programó una visita en horario de tardes en la propia unidad, y con tiempo suficiente entre la entrada y salida de cada uno con el objetivo de evitar al máximo los contactos interpersonales (el proyecto fue llevado a cabo en el período de la pandemia por COVID 19). En esta visita, se realizó una ecografía abdominal y un CAP para determinar la presencia de esteatosis hepática. Tras ello, se les realizó un estudio de la composición corporal mediante la medida de parámetros antropométricos, se recogió la información relacionada con los antecedentes médicos de los pacientes y se recopilaron y actualizaron también todos los datos acerca de su enfermedad. Finalmente, los pacientes fueron invitados a rellenar cuestionarios de calidad de vida, adherencia a la dieta mediterránea y ejercicio físico. Todos los datos fueron recogidos en un formulario específico diseñado para el estudio (Anexo 1).

Criterios de exclusión

- Menores de 18 años
- Pacientes embarazadas
- Pacientes en tratamiento oncológico activo
- Pacientes diagnosticados de alguna enfermedad hepática crónica como: infección crónica por VHB (determinada por la presencia de HBs Ag + siendo HBe Ag + ó -, e independientemente de la carga de ADN), o infección pasada (HBs Ag – y anti Hbc IgG + con ADN -), infección crónica por VHC (ADN VHC +) infección por VHC curada (ADN VHC – y IgG VHC +), diagnóstico de hemocromatosis, de déficit de α 1-antitripsina, o ingesta de alcohol de riesgo, definida como > 20 g/d para mujeres y > 30g/d para hombres.

- CAP o ecografía sin criterios de calidad.
- Pacientes con una evolución de su enfermedad inferior a 1 año
- Pacientes con colitis indeterminada
- Falta de alguno de los cuestionarios, o cuestionarios incompletos.
- No otorgación del consentimiento por parte del paciente para su inclusión en el estudio o no firma del consentimiento informado.

El diagrama de flujo de la parte transversal del estudio puede apreciarse en la figura 10.

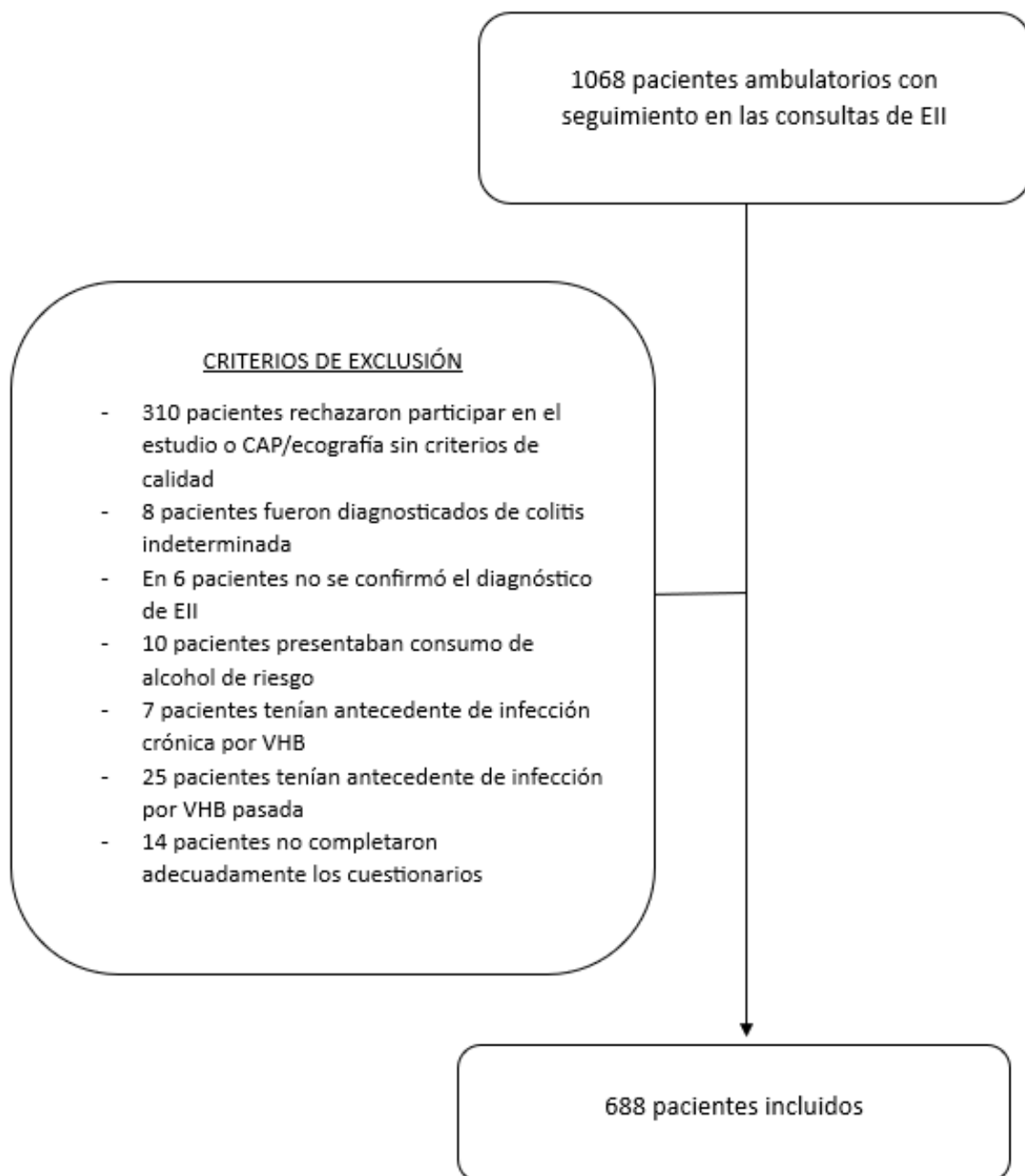


Figura 10. Diagrama de flujo de la parte transversal inicial del estudio en la que aparece representada la relación de pacientes en función de los criterios de inclusión y exclusión. Abreviaturas: VHB: Virus de la hepatitis B. EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

4.2.2 Estudio casos-control

Criterios de inclusión

Casos:

Pacientes con diagnóstico establecido de EII, que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión expuestos previamente en el estudio transversal, con diagnóstico de MASLD que pudieran ser emparejados por sexo y edad ± 5 años con otro grupo de pacientes con EII sin MASLD, hasta un máximo de 100 pacientes (límite establecido en base a las posibilidades de financiación).

Controles

Se seleccionaron pacientes pertenecientes a la cohorte de pacientes del estudio transversal Dia@bet.es realizado con el objetivo de determinar la prevalencia de DM y glucosa alterada en ayunas en la población española (245). Ninguno de los controles padecía ninguna patología inmune. Se emparejaron con los casos en una proporción 1:4 por sexo, edad, IMC y FLI con los casos con EII.

Criterios de exclusión para ambos grupos

- Antecedente de evento CV previo
- Pacientes con glucosa alterada en ayunas (≥ 100 mg/dL, o HbA1c $\geq 5,7\%$) o diagnóstico previo de DM o tratamiento antidiabético activo.
- Pacientes en tratamiento con fármacos hipolipemiantes
- Imposibilidad para emparejar por sexo y edad (en el caso de los pacientes con EII con y sin MASLD) y por sexo, edad, IMC y FLI en el caso de casos y controles.

En la figura 11 aparece representado el diagrama de flujo de los pacientes incluidos en la segunda parte del estudio, de casos y controles.

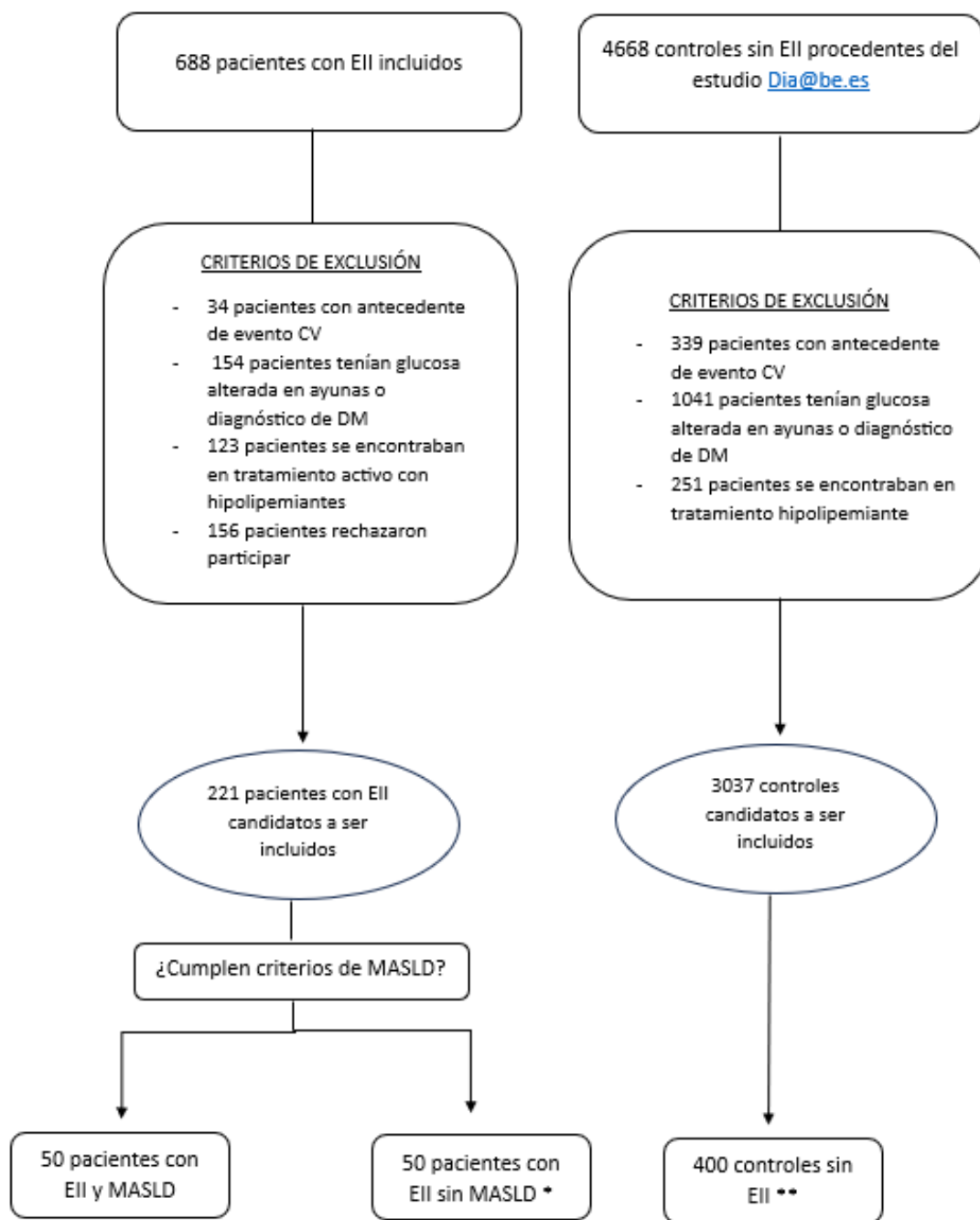


Figura 11. Diagrama de flujo del subanálisis de casos-contróles del estudio en el que aparece la relación de pacientes incluida en función de los criterios de inclusión y exclusión. Abreviaturas: EII: enfermedad inflamatoria intestinal, CV: cardiovascular, DM: diabetes mellitus, MASLD: Metabolic-dysfunction associated Steatotic liver disease. *Emparejados por sexo y edad ± 5 con los pacientes con EII con MASLD, **Emparejados por sexo, edad ± 5 , IMC y FLI con los pacientes con EII.

4.2.2 Estudio de cohortes prospectivo

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico establecido de EII a los que inicialmente se les invitó a participar en el estudio de cohortes transversal y que no cumplieron ningún criterio de exclusión.

Criterios de exclusión

- No consentimiento para participar en el estudio.
- Pacientes con diagnóstico de CI.
- Pacientes sin diagnóstico de EII.
- Pacientes con enfermedad activa.
- Pacientes sin seguimiento.
- Errores o ausencia de alguno de los cuestionarios de estilo de vida.

En la figura 12 puede apreciarse el diagrama de flujo en el que aparecen los pacientes incluidos en la parte prospectiva del estudio.

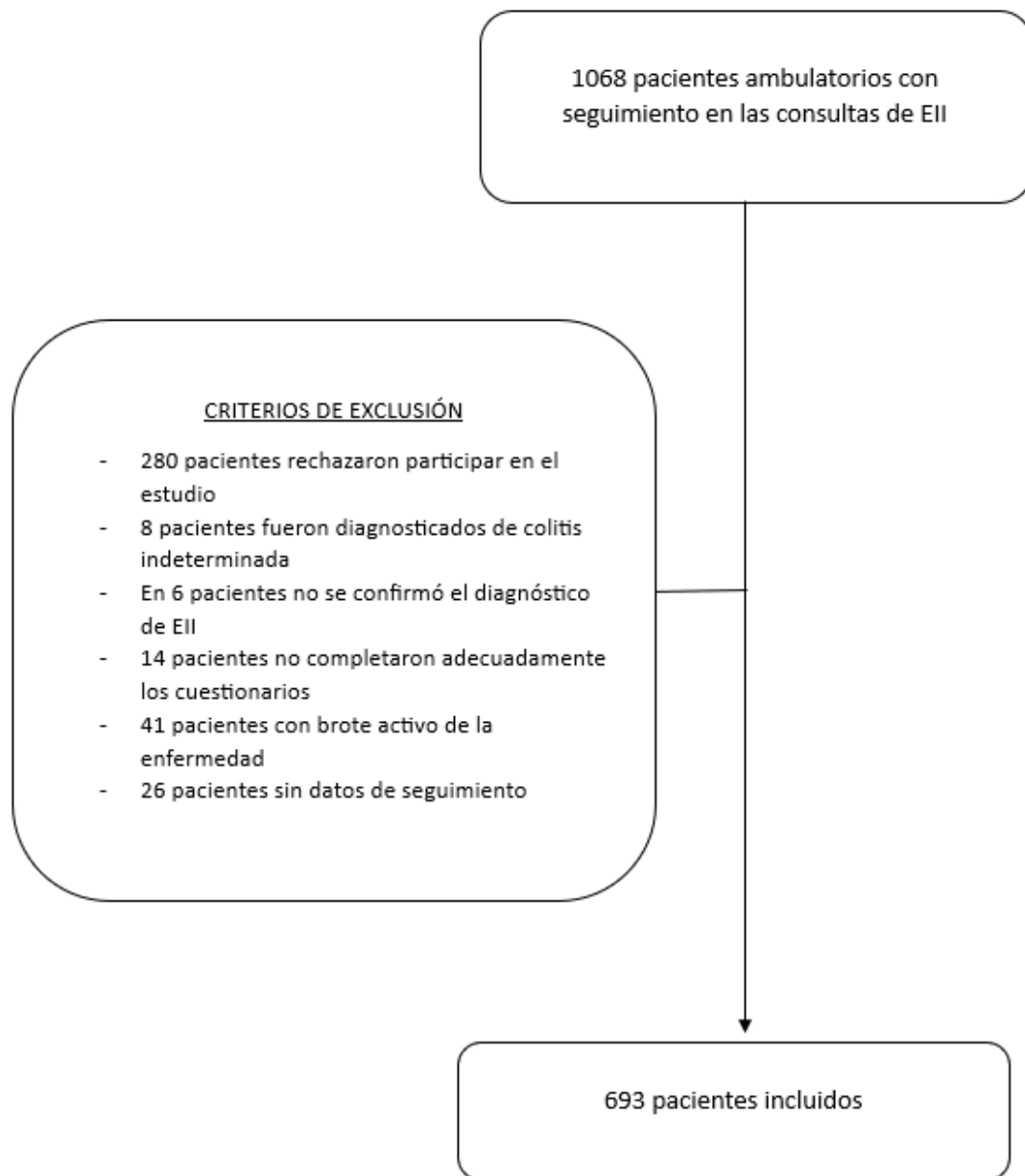


Figura 12. Diagrama de flujo en el que aparecen representados los pacientes a los que se les realizó un seguimiento prospectivo en función de los criterios de inclusión y de exclusión. Abreviaturas: EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

4.3 Definición de las variables

4.3.1 Variables relacionadas con la EII y enfermedades metabólicas

Enfermedad inflamatoria intestinal

Los pacientes incluidos en el estudio tenían un diagnóstico endoscópico, clínico histológico y de imagen de EII siguiendo los criterios de Lennard-Jones con al menos un año de evolución de la enfermedad (246–250). Anexo 2. Se recogieron las siguientes variables:

- Tipo de EII: variable cualitativa nominal dicotómica (CU/EC).
- Localización de la EC: variable cualitativa nominal policotómica (Ileal (L1), cólica (L2), ileocólica (L3), con afectación de tracto superior (L4)).
- Enfermedad perianal (p): variable cualitativa nominal dicotómica (si/no)
- Patrón de la EC: variable cualitativa nominal policotómica (Inflamatorio (B1), estenosante (B2), y penetrante (B3)).
- Localización de la CU: variable cualitativa nominal policotómica. (extensa, izquierda o proctitis).
- Duración de la enfermedad: variable cuantitativa discreta recogida en años.
- Enfermedad de larga evolución: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Se ha considerado larga evolución a un tiempo mayor de 10 años tras el diagnóstico.
- Necesidad de cirugía durante la evolución: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Se han considerado las cirugías relacionadas exclusivamente con la EII.
- Curso corticodependiente: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Definido como la imposibilidad, en algún momento de la enfermedad, de reducir el tratamiento con prednisolona o equivalente por debajo de

10mg/d, o budesónida por debajo de 3 mg/d tras 3 meses del inicio del tratamiento con corticoides.

- Necesidad de corticoides sistémicos en el último año: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- Necesidad de corticoides sistémicos en los últimos 5 años: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- Necesidad de tratamiento con corticoides de acción tópica en el último año: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- Enfermedad activa: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Considerándose como una puntuación > 4 puntos en la escala de Harvey-Bradshaw para los pacientes con EC o > 2 puntos en la escala de Mayo parcial para los pacientes con CU. Anexo 3.
- Tratamiento: variable cualitativa nominal policotómica (sin tratamiento, 5-ASA, anti TNF α , inmunosupresores, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib esteroides).
- Necesidad de tratamiento con fármacos biológicos: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- Presencia de manifestaciones extraintestinales: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- Calprotectina: variable cuantitativa continua expresada en $\mu\text{g/g}$.
- PCR: variable cuantitativa continua expresada en mg/L .

Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease

- Presencia de MASLD: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no): El diagnóstico de MASLD viene dado por la presencia de esteatosis mediante CAP > 248 dB/min sumado a alguno de los criterios cardiometabólicos detallados a continuación (61):
 - o IMC < 25 Kg/m² o circunferencia de la cintura ≥102 (hombres)/88 (mujeres) cm.
 - o Presión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo.
 - o Hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dL o tratamiento hipolipemiante.
 - o HDL colesterol ≤ 40 mg/dL (hombres), ≤ 50 mg/dL (mujeres) o tratamiento hipolipemiante.

Síndrome metabólico

- Presencia de síndrome metabólico: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Se ha considerado la presencia de síndrome metabólico en base a los criterios NCEP ATP3, donde se necesitan al menos 3 o más de los criterios cardiometabólicos expuestos anteriormente para el diagnóstico de MASLD.

4.3.2 Variables demográficas, otras comorbilidades y variables antropométricas

Fueron recogidas las siguientes variables demográficas:

- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica (hombre/mujer).
- Fecha de nacimiento: variable fecha de tipo dd/mm/aaaa
- Edad en el momento de la inclusión en el estudio: variable cuantitativa discreta recogida en años.
- Exfumadores: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).

- Fumadores activos: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- Presencia de enfermedad renal crónica: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no): definida como filtrado glomerular $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ durante al menos 3 meses.
- Antecedente de enfermedad cerebrovascular: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- Antecedente de enfermedad cardiovascular: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no).
- PAS: variable cuantitativa discreta recogida en mmHg.
- PAD: variable cuantitativa discreta recogida en mmHg.
- Hipertensión arterial: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Definida como PAS/PAD $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento antihipertensivo
- Colesterol total elevado: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Definido como colesterol total >220 mg/dL o toma de tratamiento.
- Colesterol HDL bajo: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Definido como HDL colesterol ≤ 40 mg/dL (hombres), ≤ 50 mg/dL (mujeres) o tratamiento hipolipemiente.
- Triglicéridos totales elevados: variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Considerando triglicéridos totales ≥ 150 mg/dL o tratamiento hipolipemiente.
- IMC: variable cualitativa nominal policotómica (bajo peso, peso normal, sobrepeso, obesidad). Definidas como: bajo peso IMC < 18 kg/m², peso normal IMC 18-25 kg/m², sobrepeso IMC >25 -29.9 kg/m² y obesidad cuando IMC ≥ 30 kg/m².
- Incremento de índice cintura cadera (perímetro de la cintura/perímetro de la cadera): variable cualitativa nominal dicotómica (si/no). Considerándolo elevado si $> 0,8$ para mujeres y $> 0,9$ para hombres.

4.3.3 Variables relacionadas con el estilo de vida y calidad de vida

Para estudiar el estilo de vida de los pacientes, así como su calidad de vida, a todos ellos, en el momento de la inclusión en el estudio se les entregaron cuestionarios que rellenaron de forma individual. Posteriormente, las respuestas se incorporaron a la base de datos general.

- Adherencia a la dieta mediterránea: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se consideró una correcta adherencia a una puntuación de ≥ 9 en el cuestionario abreviado de 14 preguntas de adherencia a la dieta mediterránea validado en el estudio PREDIMED (223). Anexo 4
- Estilo de vida activo: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se consideró un estilo de vida activo con una puntuación > 24 puntos en el cuestionario GODIN-*Leisure physical activity*(203). Anexo 5
- Estilo de vida saludable: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se consideró estilo de vida saludable a la correcta adherencia tanto a la dieta mediterránea (≥ 9 puntos) como a una vida activa (> 24 puntos).
- Calidad de vida: variable cuantitativa discreta. Para el estudio de la calidad de vida de los pacientes se utilizó el cuestionario IBDQ-9, en el que se considera mejor calidad de vida a mayor puntuación. Anexo 6

4.3.4 Variables relacionadas con el estudio del papel de las glicoproteínas como biomarcador no invasivo.

- FLI: variable cuantitativa continua.
- Glyc-A: variable cuantitativa continua expresada en $\mu\text{mol/L}$.
- Glyc-B: variable cuantitativa continua expresada en $\mu\text{mol/L}$.
- Glyc-F: variable cuantitativa continua expresada en $\mu\text{mol/L}$.

- Hipertransaminasemia: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se ha considerado si ALT o AST son superiores a 40 UI.

4.3.5 Variables relacionadas con el seguimiento prospectivo de los pacientes

- Brote de la enfermedad: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se consideró como brote a una puntuación ≥ 2 en la escala de Mayo parcial para los pacientes con CU, y una puntuación ≥ 5 en la escala de Harvey-Bradshaw para los pacientes con EC.
- Brote moderado/grave de la enfermedad: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se consideraron con una puntuación ≥ 5 en la escala de Mayo parcial para los pacientes con CU, y ≥ 8 en la escala de Harvey-Bradshaw para los pacientes con EC, basando también el diagnóstico en una correlación endoscópica o con prueba de imagen según la situación clínica de cada paciente.
- Tratamiento con corticoides: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se consideró la toma de corticoides orales o intravenosos.
- Necesidad de ingreso hospitalario por brote de la enfermedad o necesidad de cirugía a causa de la enfermedad: variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Necesidad de progresión del tratamiento: variable cualitativa dicotómica (si/no). Se consideró necesidad de progresión ante introducción de fármacos biológicos por primera vez, o necesidad de suspensión del primer fármaco por fallo de respuesta primario o pérdida de respuesta secundaria definidos como:
 - o Fallo de respuesta primario: no respuesta al fármaco a partir de la semana 14 de su inicio, incluyendo necesidad de cirugía, necesidad de tratamiento con corticoides (nueva prescripción o no retirada la inicial), PCR que no ha descendido de 3 mg/dL, o no ha disminuido más de un 50% del valor basal (semana 0). Puntuación > 4 puntos en la escala de Harvey-Bradshaw para los pacientes con EC, o > 1 punto en la escala de Mayo parcial para aquellos con CU.

- Pérdida de respuesta secundaria: reaparición de síntomas (puntuación > 4 puntos en la escala de Harvey-Bradshaw para los pacientes con EC, o > 1 punto en la escala de Mayo parcial para aquellos con CU) o necesidad de escalar tratamiento (corticoides, inmunosupresores, biológicos o cirugía).
- Retirada de tratamiento inmunosupresor o biológico por remisión profunda: variable cualitativa dicotómica (sí/no). Criterio determinado por el médico responsable, debido a ausencia de síntomas clínicos ± remisión endoscópica.

4.3.6 Procesamiento de muestras de sangre para el estudio de glicoproteínas

Tras su inclusión en el estudio y tras la evaluación inicial de la presencia o no de comorbilidades metabólicas, 50 pacientes con EII y MASLD fueron emparejados con otros 50 pacientes con EII sin MASLD para el estudio y comparación de la glicosilación de proteínas entre sí, y con una cohorte de pacientes española sin EII como se ha expuesto anteriormente.

Tras la primera evaluación, a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y consintieron formar parte de esta segunda fase, se les extrajo una muestra de sangre en ayunas, mediante un contenedor específico con gel separador.



Tras la extracción de sangre, las muestras se centrifugaron hasta obtener las muestras de suero, que fueron recogidas en unas alícuotas específicas denominadas *Ritter Microtube rack*.



Tras ello, las muestras fueron almacenadas en unos compartimentos específicos destinados a la recogida de muestras de este estudio, a una temperatura de -80°C constantes. Cuando todas las muestras fueron recogidas, se procedió con el traslado de las mismas hasta el laboratorio encargado de realizar el análisis de las muestras mediante RMN (Biosfer Teslab, Liposcale). Todo el proceso está recogido e ilustrado en el anexo 7.

4.4 Análisis estadístico

Previamente a la realización del análisis estadístico se llevó a cabo un control de calidad para confirmar la validez de los datos. Tras asegurar que los datos reunían los atributos necesarios para garantizar la consistencia de los resultados se procedió al análisis estadístico de los mismos.

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Para ello, las variables cualitativas muestran en forma de frecuencias absolutas (n) y relativas (%), mientras que las variables cuantitativas se expresan mediante media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) según si su distribución sigue o no la normalidad.

Para el estudio de la normalidad de las variables cuantitativas se llevó a cabo la prueba de Komogorov-Smirnov, donde $p \geq 0,05$ indicaba una distribución normal.

Para estudiar la relación entre las variables a estudio, se realizó en primer lugar un análisis univariante. Se aplicó la prueba de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre dos variables cualitativas, y fue sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los criterios de aplicación. Para comparar la distribución de las variables cuantitativas entre dos grupos independientes se utilizó el test de T de Student o el test de U Mann-Whitney según criterios de normalidad.

Se llevó a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística para determinar los factores asociados con el desarrollo de comorbilidades metabólicas (MASLD, DM y síndrome metabólico) en los pacientes con EII como parte del estudio transversal inicial ajustado por las variables estadísticamente relacionadas con la aparición de enfermedades metabólicas en el estudio bivalente. Tras cada análisis de regresión se proporciona una OR ajustada. Cada coeficiente aparece representado por un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Para estudiar la relación entre el estilo de vida y el tiempo hasta la aparición de los eventos durante el seguimiento: brote, brote moderado/grave, necesidad de tratamiento con corticoides y necesidad de cambio de tratamiento, se llevó a cabo el método de Kaplan-Meier para el estudio de las curvas de supervivencia. La supervivencia

es una medida de tiempo al desarrollo de un determinado evento. Se mide una probabilidad de permanecer “sin evento” durante un tiempo determinado. La observación de cada paciente comenzó en el momento de su inclusión en el estudio (entre octubre de 2020 y abril de 2021) y terminó hasta la presentación del evento de interés, o hasta el final del seguimiento en septiembre de 2023. Se utilizó el test de Log-Rank para la comparación de las curvas de supervivencia, siendo sustituido por el test de Breslow cuando las curvas de supervivencia se cruzan, con el objetivo de evitar una divergencia del azar proporcional. Se realizó del mismo modo, análisis de regresión de Cox para evaluar la asociación entre un estilo de vida saludable y la aparición de eventos durante el seguimiento. El Hazard ratio (HR) con un 95% de IC fue utilizado para estimar la fuerza de esta asociación. Estos análisis fueron ajustados por el sexo, edad, IMC, índice cintura cadera, tipo de EII, curso corticodependiente, y uso previo de terapia biológica.

Para todos los test, un valor bilateral de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS 26.0 para Windows (SPSS Ibérica, Madrid, España) con licencia de la Universidad de Zaragoza.

4.5 Aspectos éticos

El registro de datos se realizó en un cuaderno de recogida de datos específico (anexo 1) para posteriormente ser procesadas a formato virtual de forma totalmente anonimizada. De esta forma los datos identificativos del paciente no constan, puesto que a cada uno de ellos se les asignó un código identificativo disociado, que solo el investigador principal conoce.

El acceso a los datos está restringido al personal participante en el estudio, y la base de datos está almacenada en un ordenador del Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, con clave de acceso al mismo, y que está dentro del sistema informático del hospital con sus sistemas de cortafuegos correspondientes.

Todas las partes del estudio se han llevado a cabo siguiendo la declaración de Helsinki. Al tratarse de un estudio observacional, analítico y prospectivo a todos los pacientes se les entregó previamente a su inclusión, una hoja de información (anexo 8). Tras leerla detalladamente y resolver todas las dudas que pudiesen surgir, los pacientes eran invitados a firmar el consentimiento informado (anexo 9). Una copia del mismo era entregada al propio paciente junto con la hoja de información, y otra almacenada en los archivos adaptados y habilitados para ello en el Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Del mismo modo, el estudio dispone del dictamen favorable del Comité de ética de investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) con los códigos de aprobación: PI19/451 y PI20/458 respectivamente.

5. RESULTADOS

5.1 Descripción general de las características de los pacientes con EII.

Se incluyeron un total de 688 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, para el análisis transversal como primera fase del estudio. La proporción entre hombres (341, 49,6%) y mujeres fue similar. La edad media de los pacientes fue de 49 años (RIC 39-59), un poco menos de la mitad (319, 46,4%) presentaba un peso normal, y la mitad de los pacientes presentaba un índice cintura cadera elevado.

Las características generales, datos demográficos y antropométricos de los pacientes aparecen recogidos en la tabla 4.

Tabla 4. Características generales y variables antropométricas de los pacientes. Análisis descriptivo

Características generales y variables antropométricas	Total (n=688)
Sexo masculino, n (%)	341 (49,6)
Edad, m (RIC)	49 (39-59)
Fumadores, n (%)	137 (19,9)
Exfumadores, n (%)	313 (45,5)
Enfermedad renal crónica, n (%)	65 (9,4)
Enfermedad cerebrovascular, n (%)	10 (1,5)
Enfermedad cardiovascular, n (%)	25 (3,6)

PAS, m (RIC)	132 (121-148)
PAD, m (RIC)	80 (72-86)
Índice de masa corporal, n (%)	
Bajo peso	15 (2,2)
Peso normal	319 (46,4)
Sobrepeso	238 (34,6)
Obesidad	116 (16,8)
Índice cintura cadera elevado, n (%)	344 (50)
Colesterol total, m (RIC)	188 (165-210)
Colesterol HDL bajo, n (%)	114 (16,6)
Triglicéridos elevados, n (%)	132 (19,2)

Abreviaturas: m: mediana, n: frecuencia absoluta, %: porcentaje, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, RIC: rango intercuartílico.

En lo referente a las características relativas a la EII, la edad mediana al diagnóstico fue de 35 años (RIC 26-45), el 53,6% de los pacientes tenía un diagnóstico de CU (369/688), un 19,3% de pacientes necesitaron cirugía en algún momento de la evolución de la enfermedad (133/688), y el tratamiento más comúnmente prescrito fueron los 5-ASA seguidos del tratamiento biológico con anti-TNF como puede apreciarse en la tabla 5.

Tabla 5. Características relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal.
Análisis descriptivo.

Variables clínicas relacionadas con la EII	Total (n=688)
Edad al diagnóstico, m (RIC)	35 (26-45)
Años de evolución de la enfermedad, m (RIC)	11 (5-20)
Larga evolución de la enfermedad, n (%)	394 (57,4)
Tipo de enfermedad, n (%)	
CU	369 (53,6)
EC	319 (46,4)
Localización CU, n (%)	
Proctitis	137 (37,1)
Colitis izquierda	141 (38,2)
Colitis extensa	319 (46,4)
Localización EC, n (%)	
Ileal	124 (38,8)
Ileocólica	150 (47)
Cólica	45 (14,1)
Afectación tracto superior EC, n (%)	12 (1,7)

Enfermedad perianal EC, n (%)	86 (12,5)
Patrón de la EC, n (%)	
Inflamatorio	194 (60,8)
Estenosante	85 (26,6)
Penetrante	46 (13,5)
Presencia de manifestaciones extraintestinales, n (%)	136 (19,8)
Antecedente de cirugía a causa de la EII, n (%)	133 (19,3)
Tratamiento en el momento de la inclusión, n (%)	
Ninguno	95 (13,8)
5-ASA	233 (33,9)
Anti-TNF	155 (22,5)
Anti-TNF e inmunosupresores	34 (4,9)
Vedolizumab	75 (10,9)
Ustekinumab	32 (4,7)
Tofacitinib	5 (0,7)
Esteroides	10 (1,5)
Curso corticodependiente, n (%)	208 (29,8)
Uso de esteroides sistémicos en el último año, n (%)	99 (14,4)

Uso de esteroides sistémicos en los últimos 5 años, n (%)	247 (35,9)
Uso de esteroides de acción tópica el último año, n (%)	8 (1,2)
Pacientes con enfermedad activa, n (%)	41 (6)

Abreviaturas: Anti-TNF: fármacos anti-factor de necrosis tumoral, 5-ASA: 5 aminosalicilatos, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, m: mediana, RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: porcentaje.

En lo referente al estilo de vida de los pacientes, la mayoría no realizaba actividad física diaria (72,7%), ni eran adherentes a la dieta mediterránea (70,1%), resultando en un total de 63 pacientes (9,2%) con un estilo de vida saludable considerado como vida activa y adherencia a la dieta mediterránea tal y como aparece representado en la figura 13.

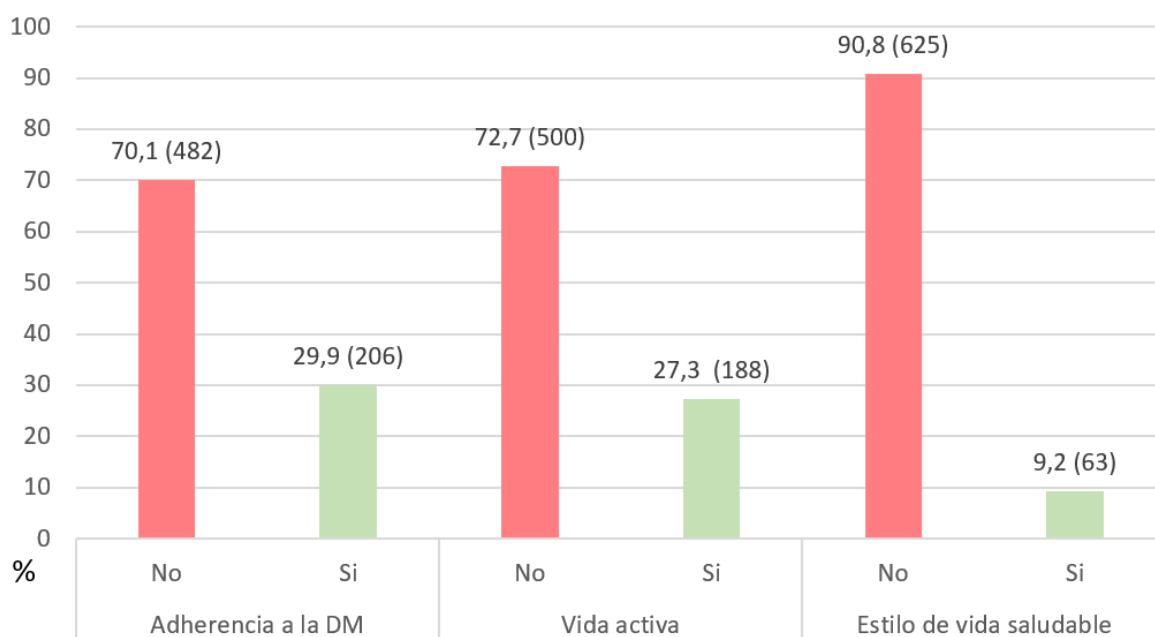
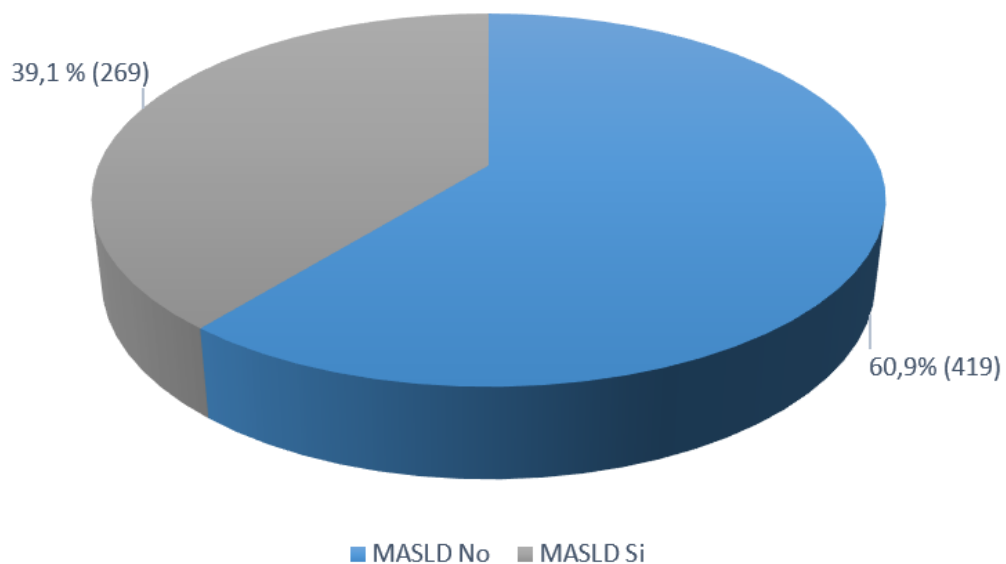


Figura 13. Representación de los hábitos de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En las columnas aparece representado el porcentaje (%) de pacientes en función de si cumple o no las características que se consideran dentro del concepto de adherencia a dieta mediterránea, vida activa y estilo de vida saludable,

apareciendo entre paréntesis la frecuencia absoluta de pacientes correspondiente a cada categoría. Abreviaturas: % porcentaje, EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Desde el punto de vista de la presencia de comorbilidades metabólicas de los pacientes con EII incluidos, el 24% presentaba criterios de síndrome metabólico, el 35,2% para diabetes o prediabetes, y el 39,1 cumplía criterios diagnósticos de MASLD como puede verse ilustrado en la figura 14.



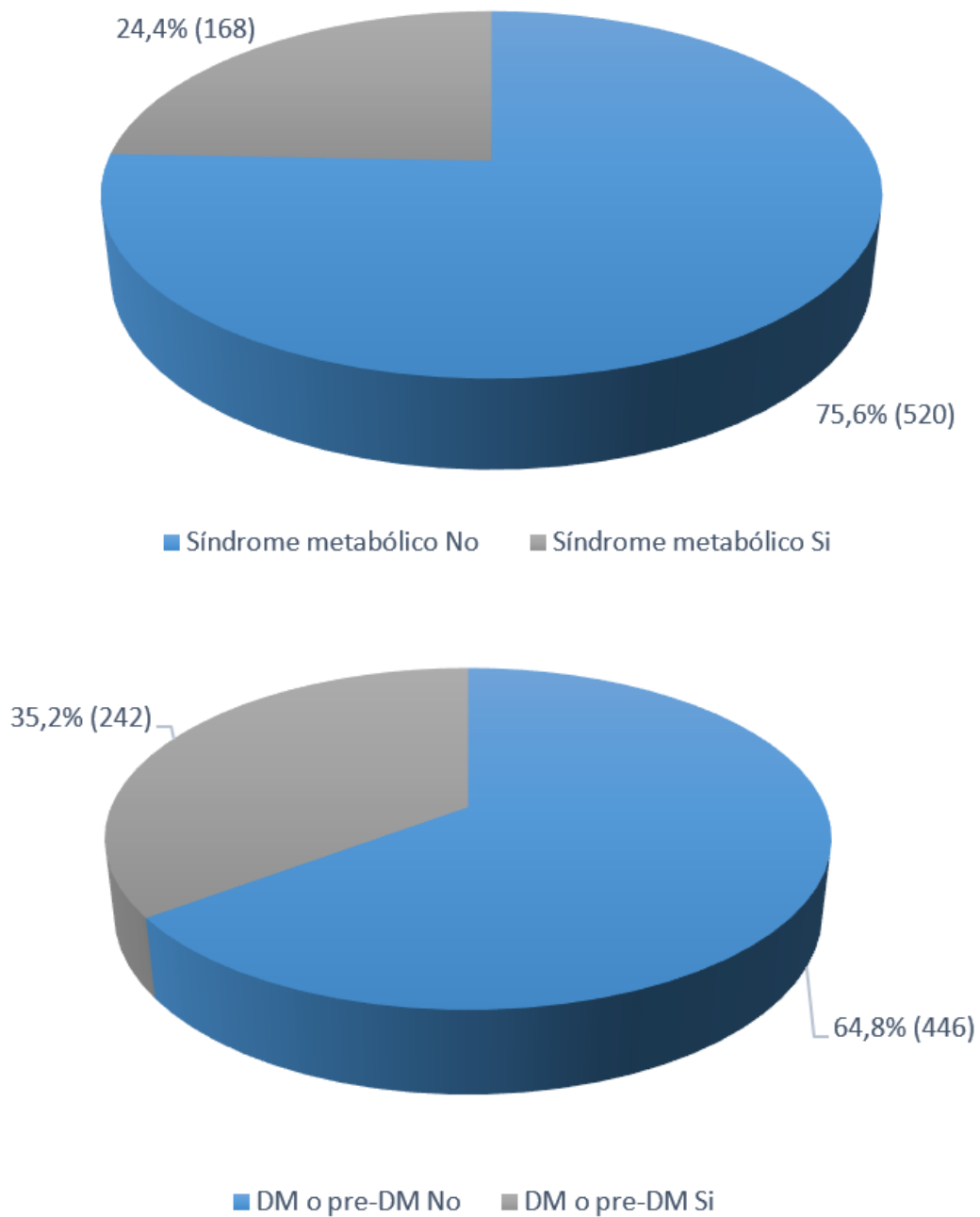


Figura 14. Representación gráfica de la proporción de pacientes con EII y enfermedades metabólicas. En la imagen aparecen representados los porcentajes, y entre paréntesis, las frecuencias absolutas de pacientes que corresponden a cada categoría. Abreviaturas: MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, DM: diabetes mellitus, %: porcentaje.

5.2 Estudio de las comorbilidades metabólicas y su relación con el estilo de vida en los pacientes con EII.

5.2.1 Obesidad y sobrepeso en los pacientes con EII. Factores relacionados.

Más de la mitad de los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad, como puede verse representado en la figura 15.

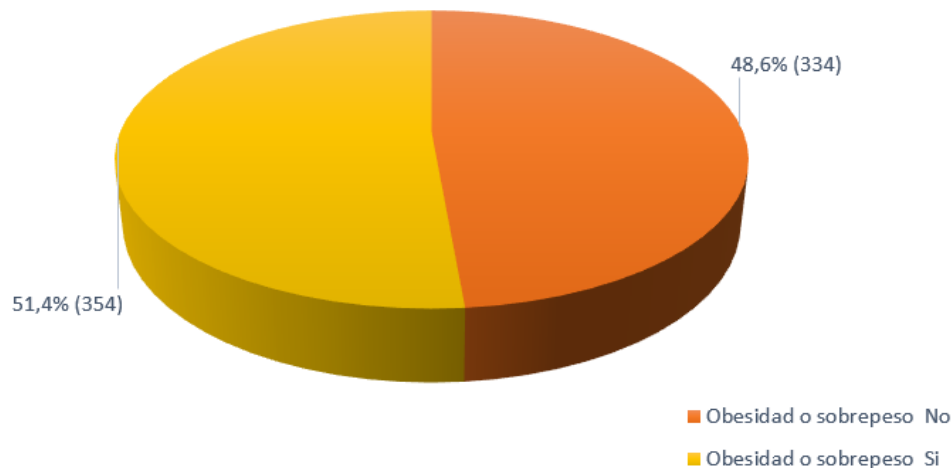


Figura 15. Representación gráfica del porcentaje de pacientes con EII que presentan sobrepeso u obesidad. Abreviaturas: %: porcentaje.

En relación a las características generales, demográficas, relacionadas con la EII y antropométricas de los pacientes, en el análisis univariante la presencia de sobrepeso y obesidad se asoció estadísticamente con el sexo masculino, mayor edad, mayor edad al diagnóstico así como un mayor índice cintura cadera, y ser exfumador como aparece reflejado en las tablas 6 y 7. La única variable relacionada con la EII que se asoció a sobrepeso y obesidad fue la ausencia de actividad clínica significativa.

Tabla 6. Relación entre la presencia de sobrepeso y las características generales, antropométricas y relacionadas con la EII. Análisis univariante.

	No sobrepeso ni obesidad (n=334)	Sobrepeso (n=238)	p-valor
Sexo (mujer), n (%)	200 (59.9)	94 (39,5)	<0,001
Edad, m (RIC)	46 (36-57)	53 (41-61,5)	<0,001
Fumadores, n (%)	77 (23.1)	39 (16,4)	0,051
Exfumadores, n (%)	127 (38)	123 (51,7)	0,001
Índice cintura cadera elevado, n (%)	120 (36.1)	151 (63,4)	0,001
Edad al diagnóstico, m (IRC)	31.5 (24-42)	37 (29-47)	<0,001
Larga evolución de la enfermedad, n (%)	189 (56.6)	141 (59,4)	0,488
Tipo de EII (CU), n (%)	176 (52.7)	133 (55,9)	0,451
Localización (CU)			
Proctitis	42 (11,6)	35 (14,7)	0,869
Colitis izquierda	65 (17,6)	46 (19,3)	
Colitis extensa	69 (18,7)	52 (21,8)	

Localización (EC)			
Ileal	64 (20,1)	43 (18,1)	
Ileocecal	71 (22,3)	51 (21,4)	0,869
Cólica	23 (7,2)	11 (4,6)	
Enfermedad perianal (EC), n (%)	42 (26,6)	25 (23,8)	0,613
Patrón de la EC			
Inflamatorio	103 (65,2)	57 (54,3)	
Estenosante	35 (22,2)	35 (33,3)	0,122
Penetrante	20 (12,7)	13 (12,4)	
Actividad clínica, n (%)	13 (3,9)	16 (6,7)	0,128
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	70 (21)	43 (18,1)	0,392
Necesidad de cirugía, n (%)	62 (18,6)	43 (18,1)	0,880
Más de dos cirugías, n (%)	32 (9,6)	15 (6,3)	0,159
Necesidad de tratamiento biológico, n (%)	78 (27,4)	56 (26,9)	0,913

Curso corticodependiente, n (%)	105 (31,8)	65 (27,7)	0,288
Necesidad de tratamiento con esteroides sistémicos en los últimos 5 años, n (%)	130 (39,4)	81 (34,5)	0,233

Abreviaturas: CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, m: mediana, RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: porcentaje. *P*-valor: análisis univariante.

Tabla 7. Relación entre la presencia de obesidad y las características generales, antropométricas y relacionadas con la EII. Análisis univariante.

	No sobrepeso ni obesidad (n=334)	Obesidad (n=116)	<i>p</i>-valor
Sexo (mujer), n (%)	200 (59.9)	53 (45,7)	0,008
Edad, m (RIC)	46 (36-57)	52,5(44-60)	0,001
Fumadores, n (%)	77 (23.1)	21 (18,1)	0,266
Exfumadores, n (%)	127 (38)	63 (54,3)	0,002
Índice cintura cadera elevado, n (%)	120 (36.1)	73 (62,9)	0,001

Edad al diagnóstico, m (IRC)	31.5 (24-42)	37 (29-48)	0,001
Larga evolución de la enfermedad, n (%)	189 (56.6)	64 (55,2)	0,791
Tipo de EII (CU) , n (%)	176 (52.7)	60 (51,7)	0,857
Localización (CU)			
Proctitis	42 (11,6)	14 (12,1)	
Colitis izquierda	65 (17,6)	26 (22,4)	0,706
Colitis extensa	69 (18,7)	20 (17,2)	
Localización (EC)			
Ileal	64 (20,1)	17 (14,7)	
Ileocecal	71 (22,3)	28 (24,1)	0,706
Cólica	23 (7,2)	11 (9,5)	
Enfermedad perianal (EC), n (%)	42 (26,6)	19 (33,9)	0,295
Patrón de la EC			
Inflamatorio	103 (65,2)	34 (60,7)	
Estenosante	35 (22,2)	13 (23,2)	0,777
Penetrante	20 (12,7)	9 (16,1)	

Actividad clínica, n (%)	13 (3,9)	12 (10,3)	0,295
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	70 (21)	23 (19,8)	0,796
Necesidad de cirugía, n (%)	62 (18,6)	28 (24,1)	0,196
Más de dos cirugías, n (%)	32 (9,6)	9 (7,8)	0,557
Necesidad de tratamiento biológico, n (%)	78 (27,4)	29 (29)	0,754
Curso corticodependiente, n (%)	105 (31,8)	35 (30,4)	0,783
Necesidad de tratamiento con esteroides sistémicos en los últimos 5 años, n (%)	130 (39,4)	49 (42,6)	0,545

Abreviaturas: CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, m: mediana, RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: porcentaje. *P*-valor: análisis univariante.

Hay una clara tendencia entre la ausencia de hábitos de vida saludable y la presencia de sobrepeso u obesidad como puede apreciarse en la figura 16. La relación entre los pacientes que no presentaban sobrepeso ni obesidad con la adherencia a la dieta mediterránea, tener una vida activa y una vida saludable fue estadísticamente significativa al compararla con la de aquellos con sobrepeso ($p=0,004$, $p=0,042$, $p=0,010$ respectivamente) y con aquellos pacientes con obesidad ($p=0,006$, $p=0,002$ y $p=0,010$).

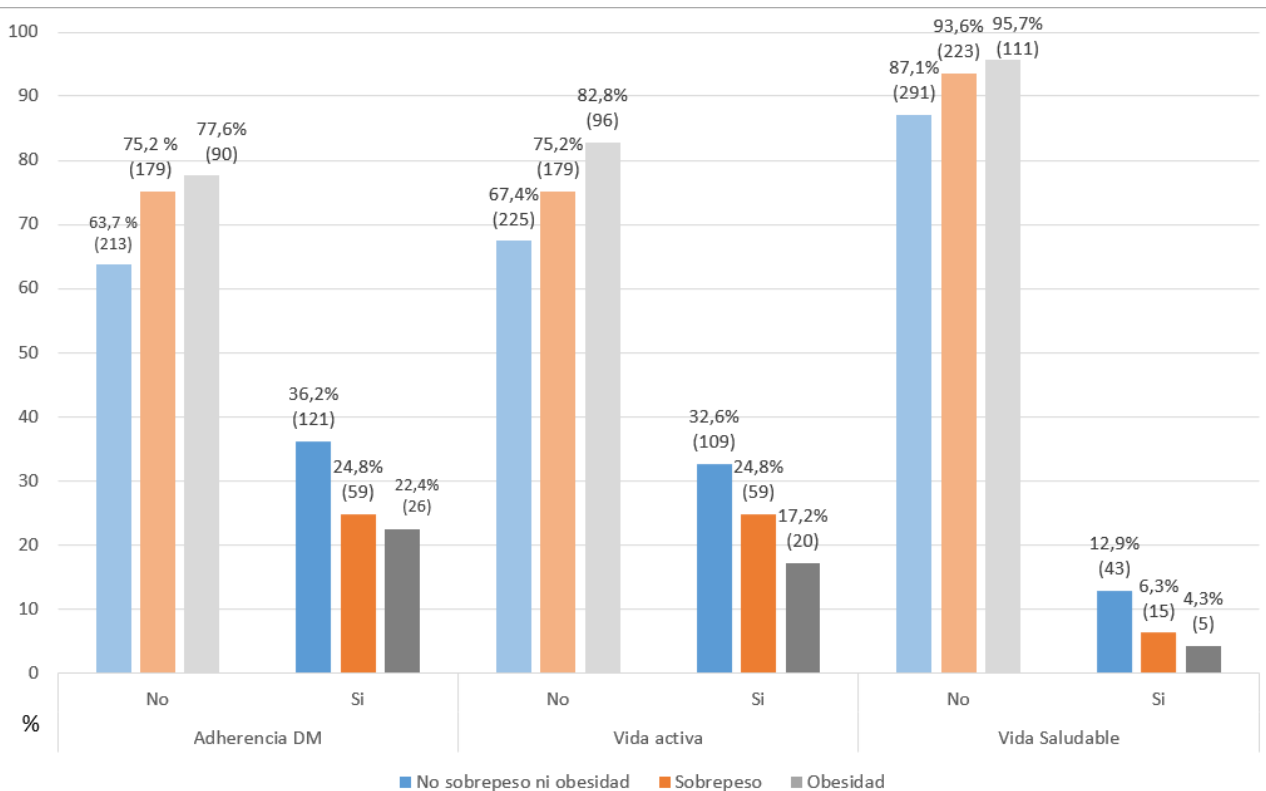


Figura 16. Frecuencia de la adherencia a hábitos de vida saludable en función del peso de los pacientes con EII. Abreviaturas: DM: dieta mediterránea, %: porcentaje.

Teniendo en cuenta estos resultados, se llevó a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística para determinar qué variables presentaban asociación con la aparición de sobrepeso y obesidad. La edad, un elevado índice cintura cadera y no tener una adecuada adherencia a la dieta mediterránea, se asociaron con la presencia de sobrepeso, mientras que el sexo masculino, un elevado índice cintura cadera y no tener

actividad relacionada con la EII, se vincularon con el diagnóstico de obesidad como aparece reflejado en la tabla 8.

Tabla 8. Factores relacionados con el diagnóstico de sobrepeso y obesidad entre los pacientes con EII. Análisis multivariante mediante regresión logística.

Factores asociados con el diagnóstico de sobrepeso		
Variables	OR (IC 95)	<i>p</i> valor
Edad	1,03 (1,01-1,05)	0,011
Índice cintura cadera elevado	2,81 (1,46-5,41)	0,002
Adherencia a la dieta mediterránea	0,60 (0,37-0,96)	0,034
Factores asociados con el diagnóstico de obesidad		
Sexo masculino	2,72 (1,11-6,67)	0,028
Elevado índice de cintura cadera	5,78 (2,36-14,29)	<0,001
Enfermedad en remisión clínica	3,03 (1,23-7,41)	0,016

Abreviaturas: OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza. *p* valor: análisis multivariante.

5.2.2 Comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII. Factores relacionados.

5.2.2.1 Síndrome metabólico

Como se ha detallado en apartados anteriores, el 24,4% de los pacientes cumplen criterios para síndrome metabólico.

De las variables analizadas relacionadas con las características generales, antropométricas y relacionadas con la EII, en el análisis univariante se asociaron de forma significativa el sexo masculino, la edad, ser exfumador, el sobrepeso, la obesidad, un elevado índice cintura cadera, la edad al diagnóstico y el patrón inflamatorio de la EC. Tabla 9.

Es importante destacar que no se apreció una peor calidad de vida según el cuestionario IBDQ-9 entre los pacientes que cumplían criterios para síndrome metabólico.

Tabla 9. Comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII y sus factores relacionados. Análisis univariante.

Variables	Síndrome metabólico		p valor
	No (n=520)	Sí (n=168)	
Sexo masculino, n (%)	274 (52,7)	73 (43,5)	0,037
Edad, m (RIC)	46 (37-57)	58 (50-65,8)	<0,001
Fumador, n (%)	105 (20,2)	32 (19)	0,747
Exfumador, n (%)	221 (42,5)	92 (54,8)	0,006
Sobrepeso u obesidad, n (%)	207 (39,8)	147 (87,5)	<0,001

Índice cintura cadera elevado, n (%)	230 (44,4)	114 (67,9)	<0,001
Edad al diagnóstico, m (IRC)	33 (25-42)	42 (32,3-50,8)	<0,001
Larga evolución de la enfermedad, n (%)	285 (54,9)	109 (64,9)	0,023
Tipo de EII, CU, n (%)	285 (54,8)	84 (50)	0,277
Localización (CU), n (%)			
Proctitis	70 (13,5)	21 (12,5)	
Colitis izquierda	101 (19,4)	36 (21,4)	0,179
Colitis extensa	115 (22,1)	26 (15,5)	
Localización (EC), n (%)			
Ileal	97 (18,7)	27 (16,1)	
Ileocólica	108 (20,8)	42 (25)	0,179
Cólica	29 (5,6)	16 (9,5)	
Patrón (EC), n (%)			
Inflamatorio	142 (60,4)	52 (61,9)	
Estenosante	68 (28,9)	15 (17,9)	0,026
Penetrante	25 (10,6)	17 (20,2)	

Enfermedad perianal, n (%)	60 (25,5)	26 (31)	0,337
Remisión clínica, n (%)	492 (94,6)	155 (92,3)	0,263
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	103 (19,8)	33 (19,6)	0,963
Antecedente de cirugía, n (%)	93 (17,9)	40 (23,8)	0,091
Necesidad de cualquier tratamiento biológico, n (%)	129 (28,2)	34 (25)	0,459
Tratamiento con anti-TNF, n (%)	129 (28,9)	34 (25)	0,380
Curso corticodependiente, n (%)	162 (31,5)	43 (26,1)	0,189
Necesidad de tratamiento con esteroides los últimos 5 años, n (%)	199 (38,6)	61 (37)	0,701
IBDQ-9, m (RIC)	51 (46-54)	51 (45-54)	0,650

Abreviaturas: Anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral, CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, IBDQ-9: Cuestionario abreviado IBDQ de calidad de vida, m: mediana, n: frecuencia absoluta, % porcentaje. *P* valor: análisis univariante.

5.2.2.2 Diabetes o prediabetes

El 35,2% de los pacientes cumplían criterios de DM o prediabetes.

De las variables analizadas relacionadas con las características generales, antropométricas y relacionadas con la EII, en el análisis univariante se asociaron de forma significativa el sexo masculino, la edad, ser exfumador, el sobrepeso, la obesidad, y un elevado índice cintura cadera. Respecto a las características relacionadas con la EII, la edad al diagnóstico, el patrón inflamatorio de la EC, y la necesidad de tratamiento con esteroides sistémicos los últimos 5 años, se asociaron de forma significativa al diagnóstico de DM o prediabetes. Tabla 10.

Es importante destacar que del mismo modo que sucedió con los pacientes diagnosticados de síndrome metabólico, no se apreció una peor calidad de vida según el cuestionario IBDQ-9 entre los pacientes que cumplían criterios para DM o prediabetes.

Tabla 10. Comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII y sus factores relacionados. Análisis univariante

Variables	Diabetes mellitus o prediabetes		p valor
	No (n=446)	Sí (n=242)	
Sexo masculino, n (%)	258 (57,8)	89 (36,8)	<0,001
Edad, m (RIC)	46 (36,5-56)	55 (46-64)	<0,001
Fumador, n (%)	95 (21,3)	42 (17,4)	0,216
Exfumador, n (%)	185 (41,5)	128 (52,9)	0,004
Sobrepeso u obesidad, n (%)	186 (41,7)	168 (69,4)	<0,001

Índice cintura cadera elevado, n (%)	186 (41,1)	161 (66,8)	<0,001
Edad al diagnóstico, m (IRC)	32 (25-42)	38 (30-49)	<0,001
Larga evolución de la enfermedad, n (%)	237 (53,3)	157 (64,9)	0,003
Tipo de EII, CU, n (%)	232 (52)	137 (56,6)	0,249
Localización (CU), n (%)			
Proctitis	58 (13)	33 (13,6)	
Colitis izquierda	81 (18,2)	56 (23,1)	0,413
Colitis extensa	93 (20,9)	48 (19,8)	
Localización (EC), n (%)			
Ileal	87 (19,5)	33 (13,6)	
Ileocólica	101 (22,6)	56 (23,1)	0,413
Cólica	26 (5,8)	48 (19,8)	
Patrón (EC), n (%)			
Inflamatorio	133 (62,1)	61 (58,1)	
Estenosante	62 (29)	21 (20)	0,003
Penetrante	19 (8,9)	23 (21,9)	

Enfermedad perianal, n (%)	51 (23,8)	35 (33,3)	0,072
Remisión clínica, n (%)	420 (94,2)	227 (93,8)	0,845
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	89 (20)	47 (19,4)	0,867
Antecedente de cirugía, n (%)	83 (18,6)	50 (20,7)	0,515
Necesidad de cualquier tratamiento biológico, n (%)	106 (27,7)	57 (27)	0,848
Tratamiento con anti-TNF, n (%)	106 (28,3)	57 (27,3)	0,783
Curso corticodependiente, n (%)	143 (32,4)	62 (25,9)	0,079
Necesidad de tratamiento con esteroides los últimos 5 años, n (%)	186 (42,2)	74 (31)	0,004
IBDQ-9, m (RIC)	51 (46-54)	51 (46-55)	0,903

Abreviaturas: Anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral, CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, IBDQ-9: Cuestionario abreviado IBDQ de calidad de vida, m: mediana, n: frecuencia absoluta, % porcentaje. *P* valor: análisis univariante.

5.2.2.3 MASLD

En el caso de MASLD, hasta el 39% de los pacientes con EII evaluados cumplía criterios diagnósticos de la enfermedad.

En este caso, de las variables analizadas relacionadas con las características generales, antropométricas y relacionadas con la EII en el análisis univariante se asociaron de forma significativa el sexo masculino, la edad, ser exfumador, el sobrepeso, la obesidad, un elevado índice cintura cadera y la edad al diagnóstico de la EII. Tabla 11.

Del mismo modo que en el caso de síndrome metabólico, DM y prediabetes, no se apreció una peor calidad de vida según el cuestionario IBDQ-9 entre los pacientes que cumplían criterios de MASLD.

Tabla 11. Comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII y sus factores relacionados. Análisis univariante.

Variables	MASLD		p valor
	No (n=419)	Sí (n=269)	
Sexo masculino, n (%)	252 (60,1)	95 (35,3)	<0,001
Edad, m (RIC)	46 (36-57)	54 (44,5-62,5)	<0,001
Fumador, n (%)	88 (21)	49 (18,2)	0,372
Exfumador, n (%)	178 (57,5)	135 (50,2)	0,048
Sobrepeso u obesidad, n (%)	143 (34,1)	211 (78,4)	<0,001
Índice cintura cadera elevado, n (%)	155 (37,2)	189 (70,3)	<0,001

Edad al diagnóstico, m (IRC)	32 (25-43)	37 (29,5-47)	<0,001
Larga evolución de la enfermedad, n (%)	223 (53,3)	171 (63,6)	0,008
Tipo de EII, CU, n (%)	231 (55,1)	138 (51,3)	0,326
Localización (CU), n (%)			
Proctitis	61 (14,6)	30 (11,2)	
Colitis izquierda	83 (19,8)	54 (20,1)	0,775
Colitis extensa	88 (21)	53 (19,7)	
Localización (EC), n (%)			
Ileal	74 (17,7)	50 (18,6)	
Ileocólica	88 (21)	62 (23)	0,775
Cólica	25 (6)	20 (7,4)	
Patrón (EC), n (%)			
Inflamatorio	118 (62,8)	76 (58)	
Estenosante	47 (25)	36 (27,5)	0,680
Penetrante	23 (12,2)	19 (14,5)	
Enfermedad perianal, n (%)	52 (27,7)	34 (26)	0,736
Remisión clínica, n (%)	397 (94,7)	250 (92,9)	0,327

Manifestaciones extraintestinales, n (%)	82 (19,6)	54 (20,1)	0,871
Antecedente de cirugía, n (%)	72 (17,2)	61 (22,7)	0,075
Necesidad de cualquier tratamiento biológico, n (%)	96 (26,3)	67 (29,4)	0,413
Tratamiento con anti-TNF, n (%)	96 (26,7)	67 (29,9)	0,407
Curso corticodependiente, n (%)	124 (29,7)	81 (30,8)	0,769
Necesidad de tratamiento con esteroides los últimos 5 años, n (%)	159 (38,2)	101 (38,3)	0,992
IBDQ-9, m (RIC)	51 (46-54)	51 (46-54)	0,593

Abreviaturas: Anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral, CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, IBDQ-9: Cuestionario abreviado IBDQ de calidad de vida, m: mediana, n: frecuencia absoluta, MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. % porcentaje. *P* valor: análisis univariante.

5.2.3 Factores relacionados con el diagnóstico de enfermedades metabólicas en los pacientes con EII. Análisis multivariante.

Teniendo en cuenta todos los datos analizados previamente, se llevó a cabo el estudio multivariante en el que se evidenció una relación entre la edad, el sobrepeso u obesidad, y el patrón inflamatorio de la EC para el diagnóstico de síndrome metabólico, DM y prediabetes. Desde el punto de vista del diagnóstico de MASLD, se identificó una relación significativa con el sobrepeso u obesidad, un elevado índice cintura cadera y no tener un estilo de vida activo. Todos estos datos pueden apreciarse con detalle en la tabla 12.

Tabla 12. Factores relacionados con el diagnóstico de enfermedades metabólicas entre los pacientes con EII. Análisis multivariante mediante regresión logística.

Factores asociados con el diagnóstico de síndrome metabólico		
Variables	OR (IC 95)	p valor
Edad	1,07 (1,01-1,13)	0,019
Sobrepeso u obesidad	12,99 (5,59-30,30)	<0,001
Patrón inflamatorio EC	6,17 (2,11-18,18)	0,001
Factores asociados con el diagnóstico de DM o prediabetes		
Edad	1,06 (1,01-1,12)	0,016
Sobrepeso u obesidad	3,86 (2,06-7,25)	<0,001
Patrón inflamatorio EC	4,72 (1,87-11,90)	0,001
Factores asociados con el diagnóstico de MASLD		

Sobrepeso u obesidad	5,49 (3,76-8,06)	<0,001
Incremento de índice cintura cadera	2,56 (1,32-4,95)	0,005
Estilo de vida no activo	2,56 (1,32-4,95)	0,005

Abreviaturas: OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza. *p* valor: análisis multivariante.

5.2.4 Estilo de vida y su relación con la EII.

La gran mayoría de los pacientes con EII no son adherentes a la dieta mediterránea, ni tienen un estilo de vida activo y por lo tanto, no siguen unos hábitos de vida saludables.

La relación entre el estilo de vida, y las características demográficas, antropométricas y relacionadas con la EII aparecen detalladas a continuación.

5.2.4.1 Adherencia a la dieta mediterránea

El 70,1% de los pacientes no tiene una buena adherencia a la dieta mediterránea.

Entre las variables relacionadas con las características generales, antropométricas y relacionadas con la EII, en el análisis univariante se asociaron de forma significativa, el sexo femenino, una mayor edad y aquellos con menor IMC y menor índice cintura cadera con una mayor adherencia a la dieta mediterránea. Tabla 13.

Tabla 13. Adherencia a la dieta mediterránea en los pacientes con EII y sus factores relacionados. Análisis univariante.

Variables	Adherencia a la dieta mediterránea		p valor
	Si (n=206)	No (n=482)	
Sexo femenino, n (%)	124 (60,2)	223 (46,3)	0,001
Edad, m (RIC)	53 (42-62)	47 (38-58)	0,001
Fumador, n (%)	39 (18,9)	98 (20,3)	0,674
Exfumador, n (%)	101 (49)	212 (44)	0,224
Índice cintura cadera elevado, n (%)	82 (39,8)	262 (54,6)	<0,001
HDL bajo, n (%)	28 (13,6)	86 (17,8)	0,170
Edad al diagnóstico, m (IRC)	36 (28-48)	34 (25-44)	0,003
Larga evolución de la enfermedad, n (%)	122 (59,2)	272 (56,5)	0,516
Tipo de EII, CU, n (%)	118 (57,3)	251 (52,1)	0,210
Localización (CU), n (%)			
Proctitis	35 (17)	56 (11,6)	0,065
Colitis izquierda	37 (18)	100 (20,7)	
Colitis extensa	47 (22,8)	94 (19,5)	

Localización (EC), n (%)			
Ileal	41 (19,9)	83 (17,2)	0,065
Ileocólica	32 (15,5)	118 (24,5)	
Cólica	14 (6,8)	31 (6,4)	
Patrón (EC), n (%)			
Inflamatorio	62 (70,5)	132 (57,1)	0,071
Estenosante	19 (21,6)	64 (27,7)	
Penetrante	7 (8)	35 (15,2)	
Enfermedad perianal, n (%)	18 (20,5)	68 (29,4)	0,106
Actividad clínica, n (%)	4 (4,5)	14 (6,1)	0,600
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	37 (18)	99 (20,5)	0,437
Antecedente de cirugía, n (%)	26 (12,6)	107 (22,2)	0,004
Necesidad de cualquier tratamiento biológico, n (%)	38 (22,4)	125 (29,6)	0,076
Tratamiento con anti-TNF, n (%)	38 (22,8)	125 (30)	0,076
Curso corticodependiente, n (%)	51 (25)	154 (32,4)	0,056

Necesidad de tratamiento con esteroides los últimos 5 años, n (%)	70 (34,1)	190 (40)	0,149
--	-----------	----------	-------

Abreviaturas: Anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral, CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, IBDQ-9: Cuestionario abreviado IBDQ de calidad de vida, m: mediana, n: frecuencia absoluta. % porcentaje. *P* valor: análisis univariante.

Del mismo modo, se evaluó la calidad de vida de los pacientes con EII en función de su adherencia o no a la dieta mediterránea. Aunque se apreció una mayor puntuación mediana en el cuestionario IBDQ-9 en los pacientes con buena adherencia a la dieta mediterránea, esta no alcanzó la significación estadística ($p=0,079$). Figura 17.

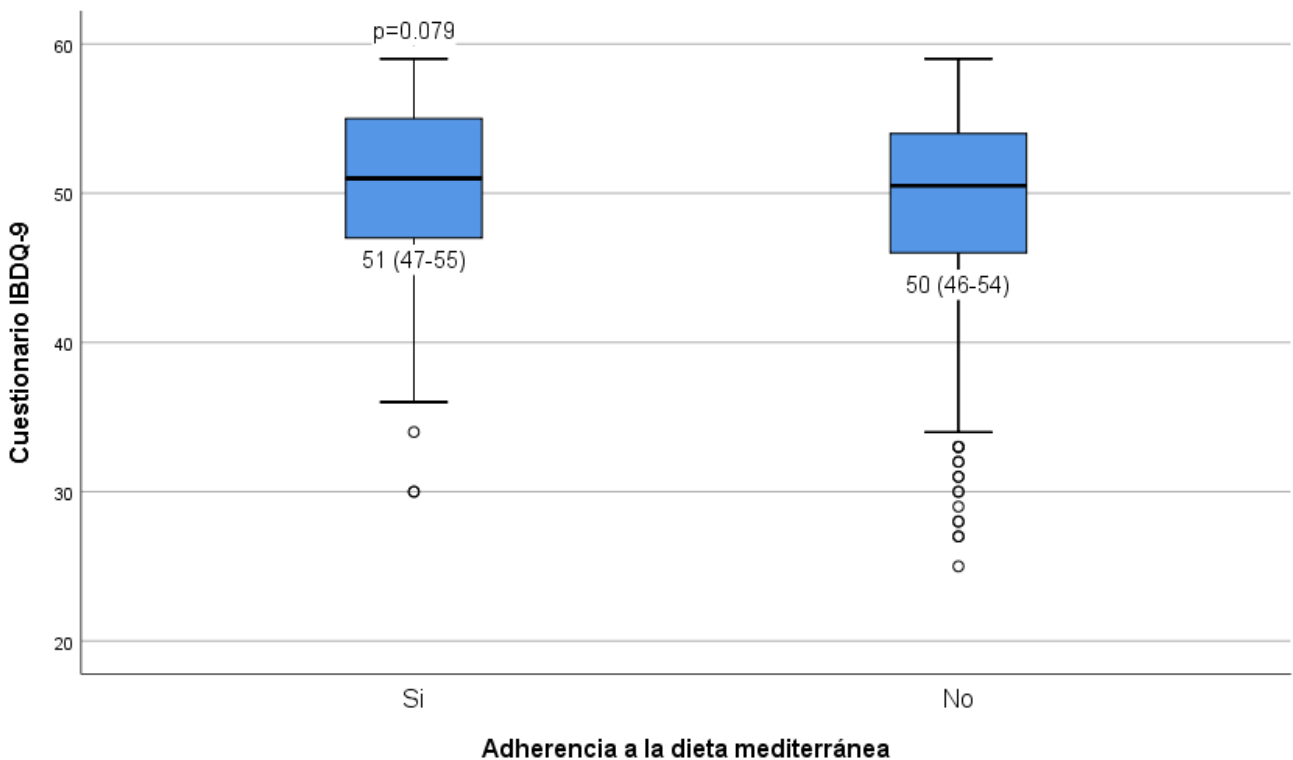


Figura 17. Asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Abreviaturas: IBDQ-9 cuestionario: cuestionario corto de calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *P* valor: análisis univariante.

5.2.4.2 Estilo de vida activo

En lo referente a la actividad física, el 72,7% de los pacientes no tiene un estilo de vida activo.

Entre las variables relacionadas con las características generales, antropométricas y relacionadas con la EII, en el análisis univariante solo se asociaron de forma significativa un colesterol HDL bajo, y la obesidad y el sobrepeso. Tabla 14.

Tabla 14. Estilo de vida activo en los pacientes con EII y sus factores relacionados. Análisis univariante.

Variables	Estilo de vida activo		<i>p</i> valor
	Si (n=188)	No (n=500)	
Sexo femenino, n (%)	93 (49,5)	254 (50,8)	0,756
Edad, m (RIC)	47 (37-58,8)	50 (40-59)	0,161
Fumador, n (%)	31 (16,5)	106 (21,2)	0,168
Exfumador, n (%)	82 (43)	231 (46,2)	0,544
HDL bajo, n (%)	22 (11,7)	92 (18,4)	0,035
Índice cintura cadera elevado, n (%)	88 (47,3)	256 (51,2)	0,365
Edad al diagnóstico, m (IRC)	34 (25-45)	36 (27-45)	0,260

Larga evolución de la enfermedad, n (%)	107 (56,9)	287 (57,5)	0,887
Tipo de EII, CU, n (%)	109 (58)	260 (52)	0,161
Localización (CU), n (%)			
Proctitis	31 (16,5)	60 (12)	
Colitis izquierda	37 (19,7)	100 (20)	0,525
Colitis extensa	41 (21,8)	100 (20)	
Localización (EC), n (%)			
Ileal	30 (16)	94 (18,8)	
Ileocólica	40 (21,3)	110 (22)	0,525
Cólica	9 (4,8)	36 (7,2)	
Patrón (EC), n (%)			
Inflamatorio	53 (67,1)	141 (58,8)	
Estenosante	17 (21,5)	66 (27,5)	0,417
Penetrante	9 (11,4)	33 (13,8)	
Enfermedad perianal, n (%)	20 (25,3)	66 (27,5)	0,704
Enfermedad activa, n (%)	2 (2,5)	16 (6,7)	0,167

Manifestaciones extraintestinales, n (%)	34 (18,1)	102 (20,4)	0,497
Antecedente de cirugía, n (%)	29 (15,4)	104 (20,8)	0,112
Necesidad de cualquier tratamiento biológico, n (%)	39 (23,2)	124 (29,2)	0,143
Tratamiento con anti-TNF, n (%)	39 (23,8)	124 (29,6)	0,160
Curso corticodependiente, n (%)	47 (25,1)	158 (32)	0,079
Necesidad de tratamiento con esteroides los últimos 5 años, n (%)	70 (37,8)	190 (38,4)	0,896

Abreviaturas: Anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral, CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, HDL: high sensity lipoprotein, IBDQ-9: Cuestionario abreviado IBDQ de calidad de vida, m: mediana, n: frecuencia absoluta. % porcentaje. *P* valor: análisis univariante.

Del mismo modo, se evaluó la calidad de vida de los pacientes con EII en función de si realizaban o no actividad física de forma regular, como parte de un estilo de vida activo. Se apreció una puntuación significativamente mayor en el cuestionario IBDQ-9 en los pacientes que tenían un estilo de vida activo. Figura 18.

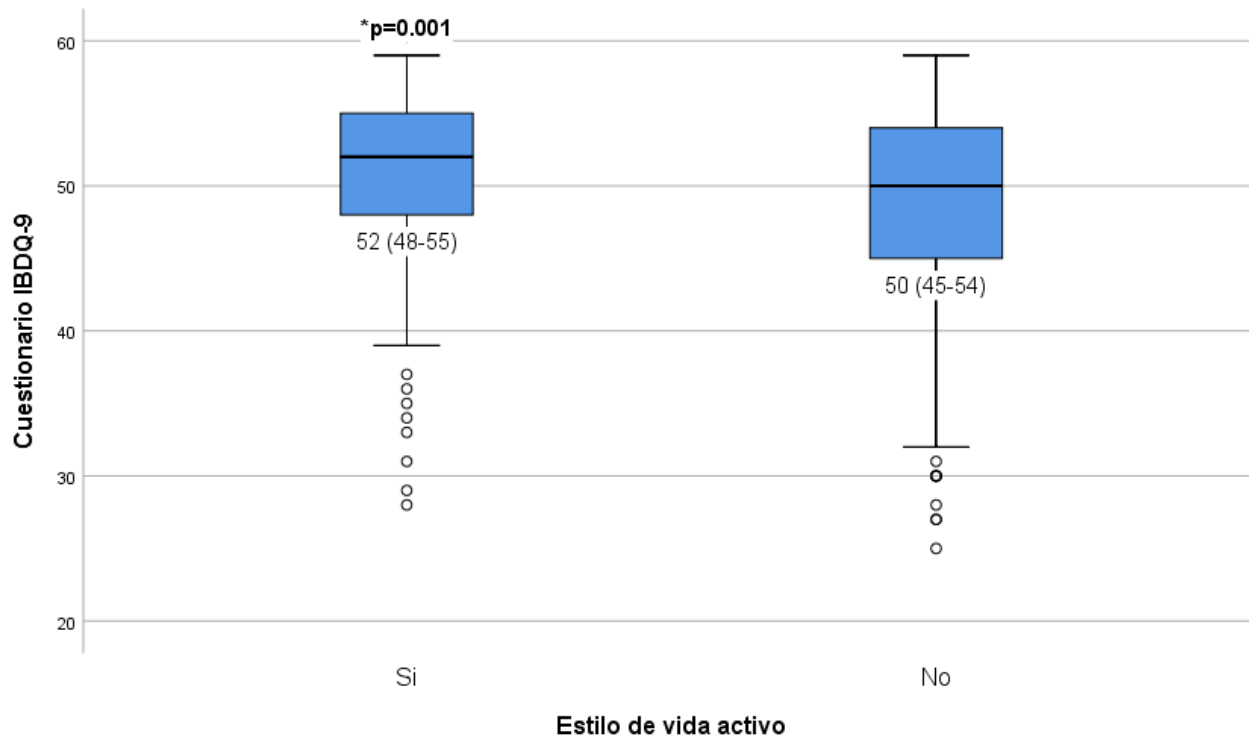


Figura 18. Asociación entre un estilo de vida activo y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Abreviaturas: IBDQ-9 cuestionario: cuestionario corto de calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *P* valor: análisis univariante.

5.2.4.3 Estilo de vida saludable

Teniendo en cuenta los datos expuestos anteriormente, se concluye que tan solo un 9,2% de los pacientes tienen un estilo de vida saludable.

El único factor asociado a un estilo de vida saludable fue la presencia de sobrepeso y obesidad como se ha expuesto en el apartado correspondiente. Tabla 15.

Tabla 15. Estilo de vida saludable en los pacientes con EII y sus factores relacionados. Análisis univariante.

Variables	Estilo de vida saludable		<i>p</i> valor
	Si (n=63)	No (n=625)	
Sexo femenino, n (%)	36 (57,1)	311 (49,8)	0,264
Edad, m (RIC)	53 (42-61)	48 (39-59)	0,133
Fumador, n (%)	11 (17,5)	126 (20,2)	0,609
Exfumador, n (%)	32 (50,8)	281 (45)	0,375
Índice cintura cadera elevado, n (%)	25 (39,7)	319 (51,2)	0,081
Colesterol HDL bajo, n (%)	6 (9,5)	1108 (17,3)	0,115
Edad al diagnóstico, m (IRC)	36 (29-49)	35 (26-45)	0,088
Larga evolución de la enfermedad, n (%)	35 (55,6)	359 (57,5)	0,762
Tipo de EII, CU, n (%)	41 (65,1)	328 (52,5)	0,056
Localización (CU), n (%)			
Proctitis	12 (19)	79 (12,6)	
Colitis izquierda	15 (32,8)	122 (19,5)	0,423
Colitis extensa	14 (22,2)	127 (20,3)	

Localización (EC), n (%)			
Ileal	8 (12,7)	116 (18,6)	0,423
Ileocólica	12 (19)	138 (22,1)	
Cólica	2 (3,2)	43 (6,9)	
Patrón (EC), n (%)			
Inflamatorio	18 (81,8)	176 (59,3)	0,068
Estenosante	4 (18,2)	79 (26,6)	
Penetrante	0 (0)	42 (14,1)	
Enfermedad perianal, n (%)	4 (18,2)	82 (27,6)	0,336
Enfermedad activa, n (%)	0 (0)	18 (6,1)	0,235
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	9 (14,3)	127 (20,3)	0,252
Antecedente de cirugía, n (%)	7 (11,1)	126 (20,2)	0,083
Necesidad de cualquier tratamiento biológico, n (%)	10 (18,9)	153 (28,3)	0,141
Tratamiento con anti-TNF, n (%)	10 (19,2)	153 (28,8)	0,142
Curso corticodependiente, n (%)	13 (21)	192 (31,1)	0,099

Necesidad de tratamiento con esteroides los últimos 5 años, n (%)	21 (33,9)	239 (38,7)	0,458
--	-----------	------------	-------

Abreviaturas: Anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral, CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, HDL: *high density lipoprotein*. IBDQ-9: Cuestionario abreviado IBDQ de calidad de vida, m: mediana, n: frecuencia absoluta. % porcentaje. *P* valor: análisis univariante.

Del mismo modo que en el caso de la adherencia a la dieta mediterránea y el estilo de vida activo, se evaluó la calidad de vida de los pacientes con EII en función de si tenía o un estilo de vida saludable. Se apreció una puntuación significativamente mayor en el cuestionario IBDQ-9 en los pacientes que tenían un estilo de vida saludable. Figura 19.

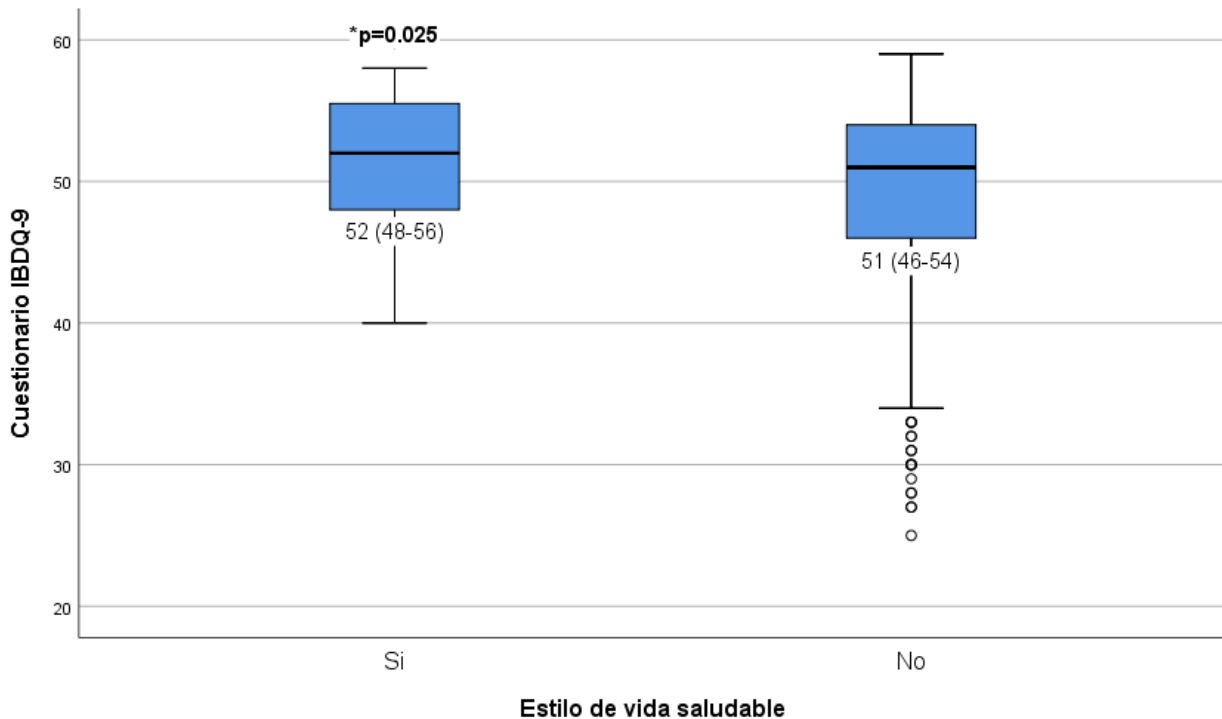


Figura 19. Asociación entre un estilo de vida activo y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Abreviaturas: IBDQ-9 cuestionario: cuestionario corto de calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *P* valor: análisis univariante.

5.2.5 Comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII. Relación con el estilo de vida.

Tal y como se ha detallado previamente, más de la mitad de los pacientes con EII tienen sobrepeso u obesidad, claramente relacionados con la aparición de comorbilidades metabólicas. Sin embargo, no todos los pacientes con sobrepeso u obesidad las desarrollan.

Para una mejor comprensión de todo ello, se ha realizado un estudio de la relación del estilo de vida y el diagnóstico de comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII.

A pesar de que una mayor adherencia a la dieta mediterránea es más frecuente entre los pacientes sin comorbilidades metabólicas, su relación solo se relacionó estadísticamente con el sobrepeso y la obesidad ($p < 0,001$). Sin embargo, tanto la actividad física regular como el estilo de vida saludable, se asociaron de forma significativa con una menor prevalencia de estas enfermedades tal y como aparece reflejado en la figura 20.

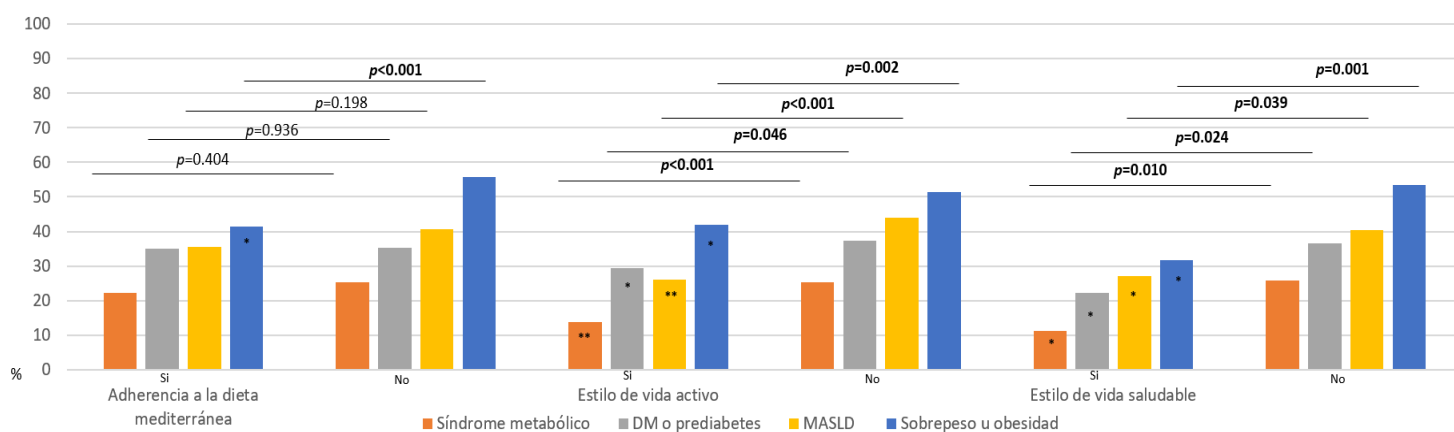


Figura 20. Relación entre el estilo de vida de los pacientes con EII, y el diagnóstico de sobrepeso u obesidad, síndrome metabólico, DM o prediabetes, y MASLD. Abreviaturas: DM: diabetes mellitus, MASLD: Metabolic dysfunction-associated Steatotic liver disease. *P* valor: análisis univariante.

5.3 Estudio de la glicosilación de proteínas como potencial marcador no invasivo de MASLD en los pacientes con EII.

Tal y como se detalla en el apartado de material y métodos, con el objetivo de estudiar el papel de las glicoproteínas como biomarcador no invasivo de enfermedades metabólicas en los pacientes con EII, se seleccionó una cohorte de 400 controles sin EII, y 100 pacientes con EII (50 con MASLD y otros 50 sin MASLD).

5.3.1 Características generales de los pacientes con EII y los controles sanos

La edad mediana de los pacientes incluidos (casos y controles) fue de 51 años (RIC 41-49) y un poco más de la mitad, eran mujeres como puede apreciarse en la tabla 16.

Tabla 16. Características generales de los pacientes con EII (casos) y los controles sin EII. Análisis univariante.

Características de los pacientes	Controles sin EII (n=400)	Pacientes con EII (n=100)	p valor
Edad, m (RIC)	51 (41-59)	51 (41-59)	0,982
Sexo femenino, n (%)	206 (51,5)	51 (51)	1,000
IMC, m (RIC)	27 (24,4-30,14)	26,4 (23,1-29,9)	0,165
FLI, m (RIC)	41,8 (18,9-67,3)	42,1 (13,8-66,9)	0,637

Abreviaturas: EII: enfermedad inflamatoria intestinal, FLI: fatty liver index, IMC: índice de masa corporal, m: mediana, RIC: rango intercuartílico. *P* valor: análisis univariante.

Al realizar un análisis estratificado en base a la presencia o ausencia de MASLD entre los pacientes con EII, se aprecian diferencias significativas en los valores de IMC en los pacientes con MASLD ($p < 0,001$). Del mismo modo, también se aprecia que los

pacientes con MASLD tienen un estilo de vida significativamente menos activo ($p=0,032$) con niveles de PCR mayores ($p=0,004$) que los pacientes sin MASLD. Tabla 17.

Tabla 17. Características demográficas, antropométricas y relacionadas con el estilo de vida de los pacientes con EII y su asociación con la presencia de MASDL.

Características de los pacientes	Pacientes con EII sin MASLD (n=50)	Pacientes con EII y MASLD (n=50)	p valor
Fumadores, n (%)	8 (16)	3 (6)	0,110
Exfumadores, n (%)	24 (48)	27 (54)	0,548
Hipertensión, n (%)	5 (10)	12 (24)	0,062
IMC, n (%)			
Bajo peso	2 (4)	0 (0)	<0,001
Peso normal	31 (62)	3 (6)	
Sobrepeso	16 (32)	24 (48)	
Obesidad	1 (2)	23 (46)	
Índice cintura cadera elevado, n (%)	23 (46)	28 (56)	0,317
Localización de la EII, n (%)			
EC			

	Cólica	5 (10)	3 (6)	
	Ileocólica	18 (36)	25 (50)	
CU				0,156
	Colitis izquierda	8 (16)	12 (24)	
	Colitis extensa	19 (38)	10 (20)	
Comportamiento de la EC, n (%)				
	Inflamatorio	7 (14)	9 (18)	
	Estenosante	12 (24)	16 (32)	0,688
	Penetrante	4 (8)	3 (6)	
Manifestaciones extraintestinales, n (%)				
		14 (28)	10 (20)	0,349
Necesidad de cirugía, n (%)				
		10 (20)	11 (22)	0,806
Tratamiento, n (%)				
	5-ASA	17 (34)	18 (36)	
	Anti-TNF	11 (22)	12 (24)	
	Otros biológicos*	7 (14)	8 (16)	0,935
	Tiopurinas	6 (12)	4 (8)	

Tiopurinas + anti-TNF	4 (8)	2 (4)	
Sin tratamiento	5 (10)	6 (12)	
Curso corticodependiente, n (%)	18 (36)	14 (28)	0,391
Enfermedad activa, n (%)	4 (8)	2 (4)	0,400
Calprotectina (µg/g), m (RIC)	86,6 (24-446,8)	125,3 (39,8-326,4)	0,623
PCR (mg/L), m (RIC)	2,2 (1,1-4,9)	4,4 (2,2-7,1)	0,004
Adherencia a la dieta mediterránea, n (%)	20 (40)	11 (22)	0,052
Estilo de vida activo, n (%)	16 (32)	7 (14)	0,032

Abreviaturas: anti-TNF: anti-tumor necrosis factor, 5-ASA: 5 aminosalicilatos, CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, MASLD: Metabolic dysfunction-associated Steatotic liver disease, PCR: proteína C reactiva. *Ustekinumab, vedolizumab o tofacitinib. *P* valor: análisis univariante.

5.3.2 Perfil de glicoproteínas en los pacientes con EII y en los controles sanos. Influencia de MASLD en la concentración de glicoproteínas

El nivel de glicoproteínas fue notablemente mayor en los pacientes con EII independientemente de la presencia de MASLD (Glyc-A 834 (725-972), Glyc-B 419 (381-462), Glyc-F 297 (273-331)), al compararlo con el del grupo control sin EII (Glyc-A 723 (657-807), Glyc-B (345 (318-377), Glyc-F 224 (199-252)) con un nivel de $p < 0,001$ en todos los grupos. Figura 21.

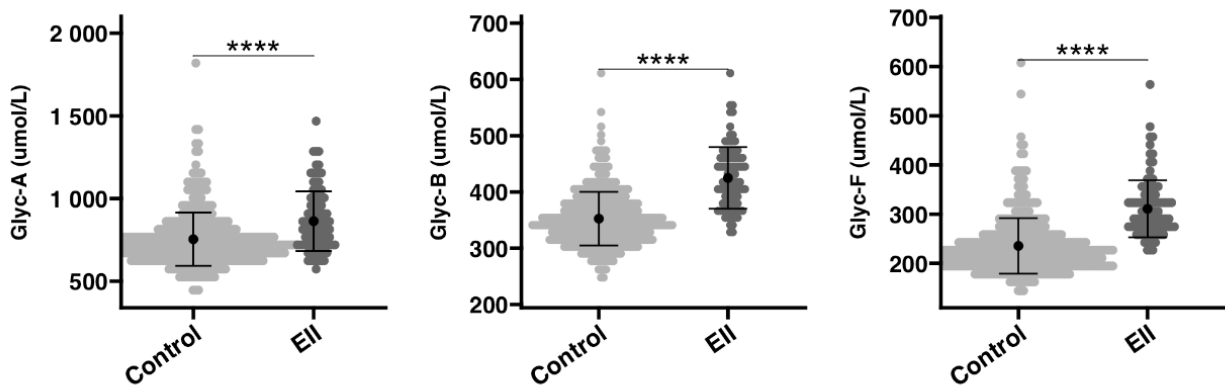


Figura 21. Diferencias entre el perfil glicoproteico de los pacientes con EII y los controles sin EII. Abreviaturas: EII: enfermedad inflamatoria intestinal. Glyc: glicoproteína. ****análisis univariante con un p valor $p < 0,001$.

Es importante destacar en ese sentido, que el aumento es significativo en los 3 grupos de glicoproteínas estudiados, y que los niveles más elevados se encontraban en el subgrupo de pacientes con EII y MASLD. Del mismo modo, al comparar a los dos subgrupos de pacientes con EII en base a la presencia o no de MASLD, la diferencia continuó siendo significativa para aquellos pacientes con EII que padecían además MASLD como puede apreciarse en la figura 22.

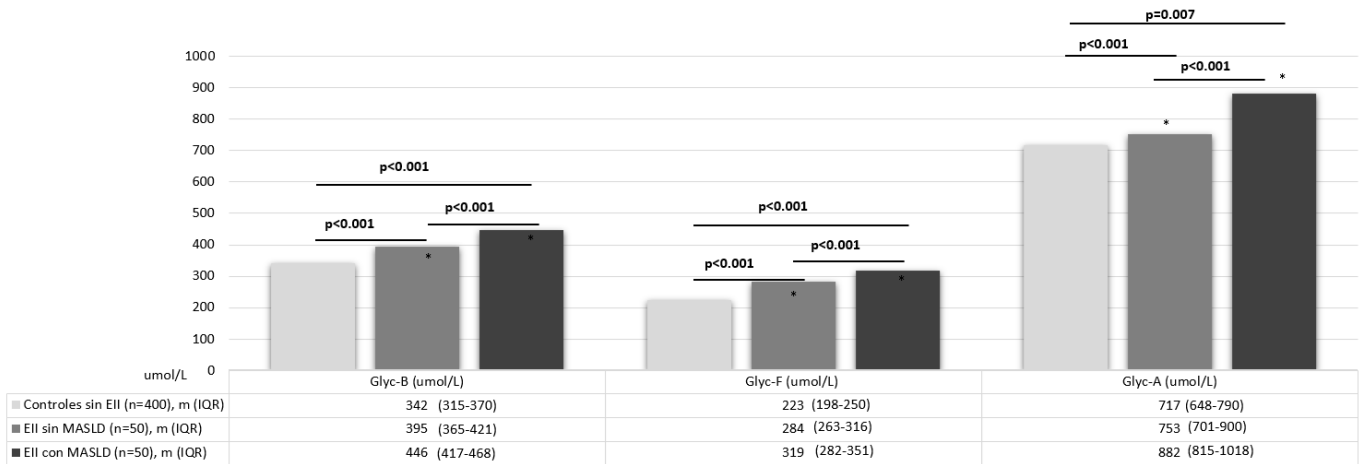


Figura 22. Distribución de los valores de glicoproteínas entre los controles sin EII, y los casos con y sin MASLD. Abreviaturas: EII: enfermedad inflamatoria intestinal, Glyc: glicoproteína, MASLD: Metabolic dysfunction-associated Steatotic liver disease. *Valores de *p* significativos en el análisis univariante.

Del mismo modo, se realizó el estudio del área bajo la curva de los tres grupos de glicoproteínas para determinar su capacidad de predicción de la presencia de MASLD en los pacientes con EII como puede apreciarse en la figura 23.

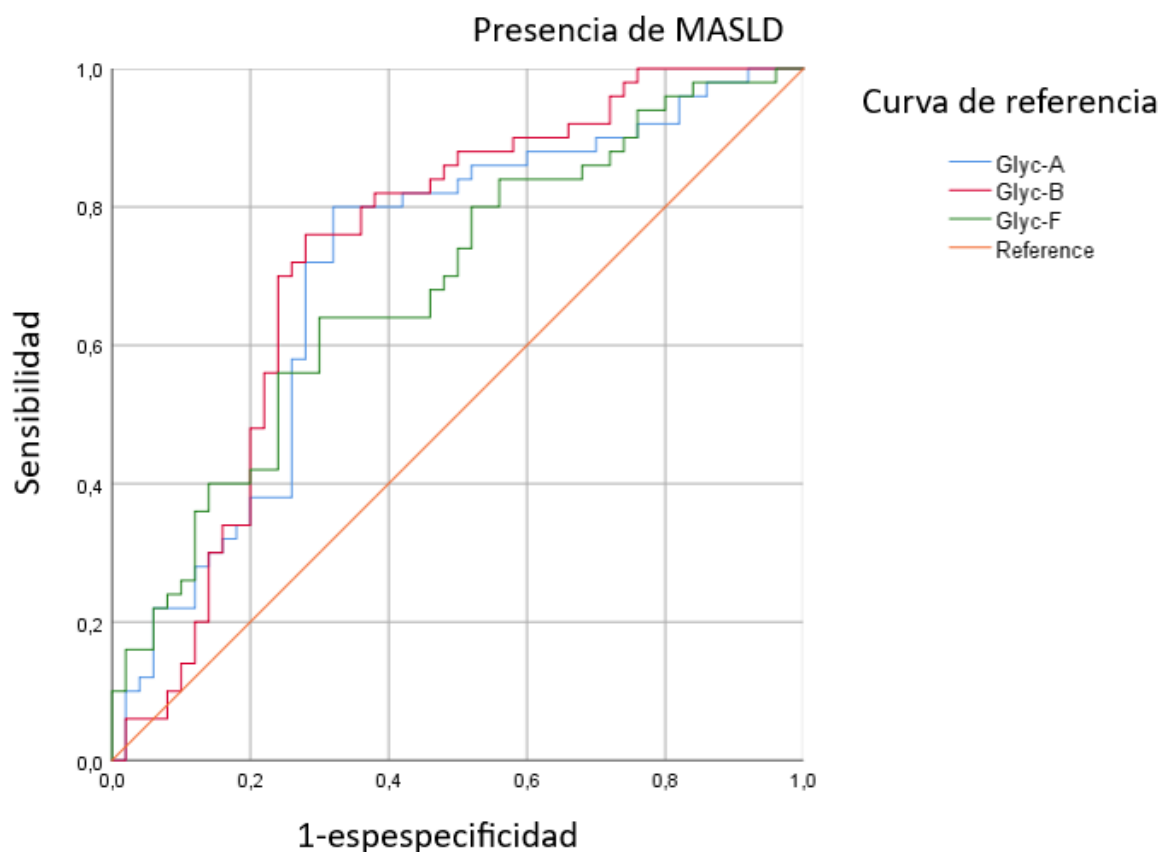


Figura 23. Área bajo la curva de las diferentes glicoproteínas, para la determinación de MASLD entre los pacientes con EII. Abreviaturas: Glyc: glicoproteínas, MASLD: Metabolic dysfunction-associated Steatotic liver disease.

Para todas ellas, teniendo en cuenta los puntos de corte indicados en la tabla 18, se calculó la sensibilidad y especificidad.

Tabla 18. Cálculo de sensibilidad y especificidad para cada glicoproteína en el diagnóstico de MASLD en los pacientes con EII.

MASLD	ABC	IC 95%	Punto de corte (umol/L)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Glyc-A	0.71	(0.61-0.82)	802	80	68
Glyc -B	0.73	(0.63-0.84)	413	76	68
Glyc-F	0.69	(0.58-0.79)	307	62	70

Abreviaturas: ABC: área bajo la curva, Glyc: glicoproteínas, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, MASLD: metabolic dysfunction-associated Steatotic liver disease.

En el análisis multivariante, tras ajustar los datos por IMC, FLI, sexo y edad, tanto Glyc-B (OR: 1,023; 95% CI (1,001-1,040), p=0,014) como Glyc-F (OR: 1,021; 95% CI (1,001-1,030); p=0.023) presentaron una elevación significativa.

5.3.3 Relación de las glicoproteínas y las características de los pacientes con EII.

En lo referente a la relación entre los diferentes niveles de glicoproteínas y las características de la EII, hay que destacar que estos fueron significativamente mayores en las mujeres, los pacientes con EC, aquellos que necesitaron cirugía, y tal y como hemos mencionado previamente, aquellos que presentaban MASLD. Los valores de cada glicoproteína vinculados a cada variable aparecen recogidos en las tablas 19, 20 y 21. A pesar de que el hábito tabáquico, la presencia de hipertensión arterial, enfermedad activa o el curso corticodependiente de la enfermedad se evaluaron también, ninguna de estas variables presentó relación significativa con los niveles de glicoproteínas.

Tabla 19. Relación entre los valores de Glyc-A y las características de los pacientes con EII. Análisis univariante.

Características de los pacientes con EII	Glyc-A (umol/L)	
	m (RIC)	<i>p</i> valor
Sexo, n (%)		
Hombres	800.7 (712.1-893.6)	0.082
Mujeres	860.9 (751.2-1017.8)	
IMC, n (%)		
No sobrepeso ni obesidad	753.1 (695.9-852.1)	0.001
Sobrepeso u obesidad	872.2 (756.7-1059)	
MASLD, n (%)		
No	753.1 (699.3-914.8)	<0.001
Si	881.8 (813.0-1031.1)	
Tipo de EII, n (%)		
CU	781.9 (704.3-901.2)	0.022
EC	875.9 (731.3-1051.9)	
Necesidad de cirugía, n (%)		
No	799.6 (709.0-919.5)	0.004
Si	917.7 (831.3-1160.4)	

Adherencia a la dieta mediterránea, n (%)		
No	847.6 (758.2-1151.7)	0.118
Si	742.2 (701.0-935.9)	
Vida activa (GODIN score) , n (%)		
No	847.6 (744.8-986.8)	0.014
Sí	726.2 (657.0-894.6)	

CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, IMC: índice de masa corporal, Glyc: glicoproteína, m: mediana, RIC: rango intercuartílico. *P* valor: análisis univariante.

Tabla 20. Relación entre los valores de Glyc-B y las características de los pacientes con EII. Análisis univariante

Características de los pacientes con EII	Glyc-B (umol/L)	
	m (RIC)	<i>p</i> valor
Sexo, n (%)		
Hombres	407.7 (698.8-441.6)	0.012
Mujeres	447.0 (383.5-475.3)	
IMC, n (%)		
No sobrepeso ni obesidad	393.9 (366.6-420.8)	<0.001
Sobrepeso u obesidad	443.2 (400.1-471.4)	

MASLD, n (%)			
	No	395.5 (364.1-427.0)	<0.001
	Si	445.6 (414.9-468.9)	
Tipo de EII, n (%)			
	CU	399.6 (370.3-445.6)	0.006
	EC	442.1 (401.6-469.4)	
Necesidad de cirugía, n (%)			
	No	410.1 (375.9-449.6)	0.001
	Si	566.3 (419.6-500.3)	
Adherencia a la dieta mediterránea, n (%)			
	No	437.2 (390.9-463.7)	0.078
	Si	410.1 (369.5-450.2)	
Vida activa (GODIN score), n (%)			
	No	426.6 (393.9-463.7)	0.028
	Sí	395.1 (358.5-446.2)	

CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, IMC: índice de masa corporal, Glyc: glicoproteína, m: mediana, RIC: rango intercuartílico. *P* valor: análisis univariante.

Tabla 21. Relación entre los valores de Glyc-F y las características de los pacientes con EII. Análisis univariante.

Características de los pacientes con EII	Glyc-F (umol/L)	
	m (RIC)	<i>p</i> valor
Sexo, n (%)		
Hombres	291.7 (269.4-333.2)	0.388
Mujeres	309.0 (274.5-331.7)	
IMC, n (%)		
No sobrepeso ni obesidad	278.8 (257.2-309.4)	0.001
Sobrepeso u obesidad	318.3 (280.4-350.9)	
MASLD, n (%)		
No	283.7 (260.9-317.9)	0.001
Si	319.3 (281.1-352.6)	
Tipo de EII, n (%)		
CU	292.0 (270.5-327.5)	0.340
EC	310.64 (273.0-350.9)	
Necesidad de cirugía, n (%)		
No	292.1 (271.3-328.6)	0.063
Si	316.1 (285.8-407.5)	

Adherencia a la dieta mediterránea, n (%)	No	303.4 (275.6-341.4)	0.272
	Si	291.1 (267.7-327.7)	
Vida activa (GODIN score), n (%)	No	306.7 (278.3-331.5)	0.027
	Sí	268.5 (243.8-337.5)	

CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, IMC: índice de masa corporal, Glyc: glicoproteína, m: mediana, RIC: rango intercuartílico. *P* valor: análisis univariante.

5.3.4 Capacidad de las glicoproteínas en la predicción pronóstica de MASLD y sus comorbilidades cardiometabólicas.

De los 50 pacientes con MASLD, 11 (22%) tenían hipertransaminasemia en el momento de su inclusión en el estudio. De ellos, 9 (18%) continuaban presentando hipertransaminasemia al finalizar el seguimiento.

Se observó una relación significativa entre valores iniciales de glicoproteínas elevados y la persistencia de hipertransaminasemia a lo largo del seguimiento como puede apreciarse en la figura 24.

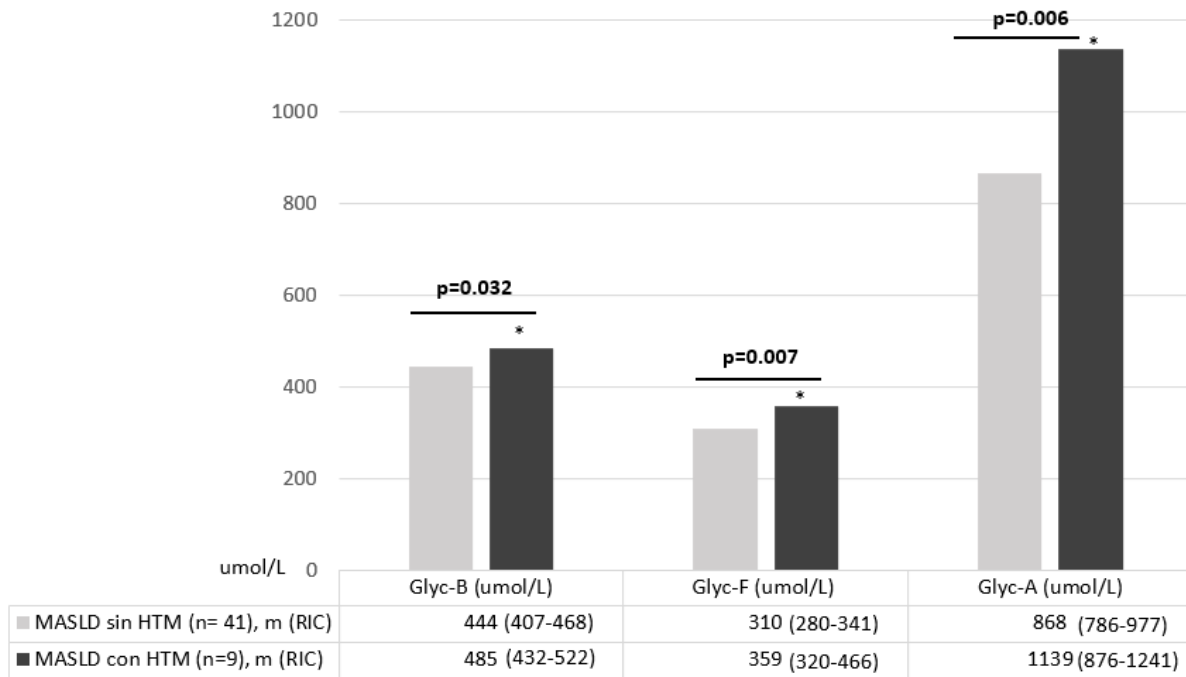


Figura 24. Relación entre la persistencia de hipertransaminasemia en la segunda analítica y los valores iniciales de glicoproteínas. Abreviaturas: Glyc: glicoproteínas, HTM: hipertransaminasemia, n: frecuencia absoluta, MASLD: Metabolic dysfunction-associated Steatotic liver disease, RIC: rango intercuartílico.

Desde el punto de vista de las comorbilidades metabólicas de los pacientes durante el seguimiento, 20 (49%) de los pacientes con MASLD y 8 (16%) sin MASLD, desarrollaron glucosa alterada en ayunas o DM ($p < 0,001$ para los pacientes con MASLD). En relación a ello, Glyc-A mostró valores medianos de 793 (712-916) para los pacientes con glucosa basal en ayunas normal, y 896 (802-1066) para aquellos con glucosa alterada en ayunas o DM ($p = 0,015$), de la misma forma que Glyc-B 409 (378-450) para pacientes con unos valores de glucosa normales en ayunas y 447 (409-475) para aquellos que desarrollaron glucosa basal en ayunas alterada o DM ($p = 0,009$). Finalmente, todos los valores de glicoproteínas mostraron valores significativamente incrementados con la persistencia o desarrollo de hipertrigliceridemia ($p < 0,001$) para todos los grupos como aparece reflejado en la figura 25.

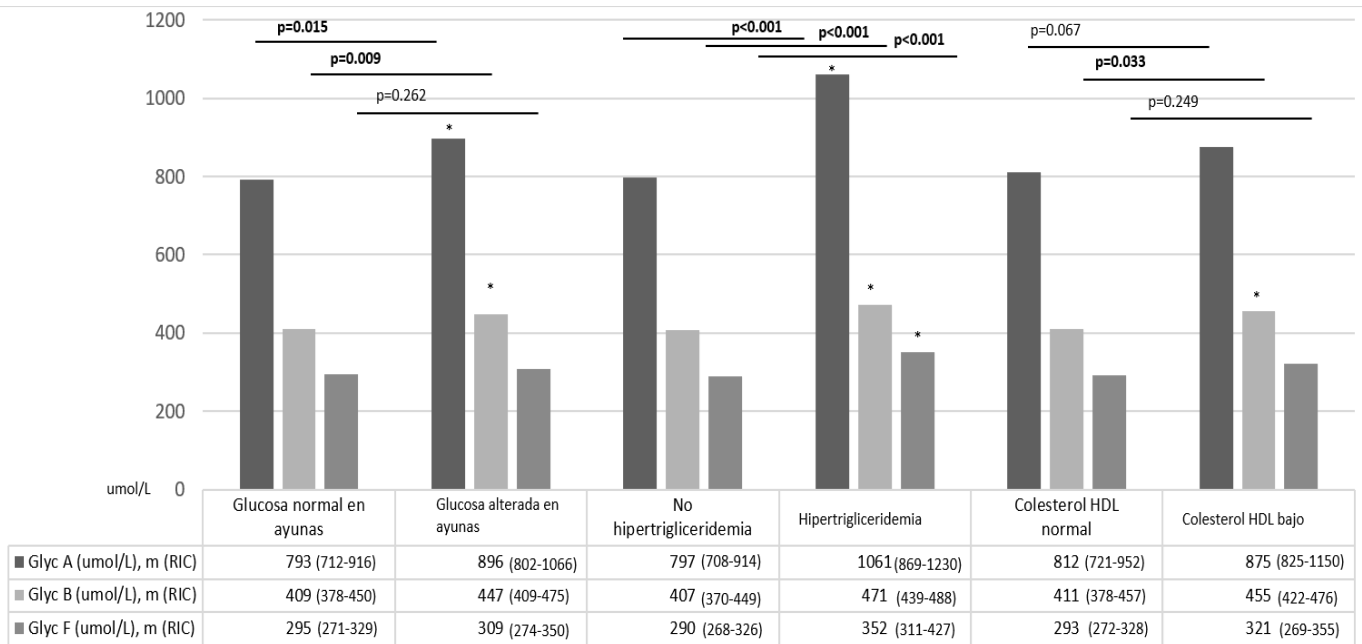


Figura 25. Relación entre los niveles de glicoproteínas basales y el desarrollo o persistencia de comorbilidades metabólicas en los pacientes con MASLD. Glyc: glicoproteínas, HDL: high density lipoprotein, m: mediana, RIC: rango intercuartílico.

5.4 Influencia de un estilo de vida saludable en el curso de la EII.

5.4.1 Descripción de los eventos durante el seguimiento.

Para el estudio de la influencia de los hábitos de vida en el curso de la EII incluyeron un total de 693 pacientes.

Durante el período de seguimiento, 188 pacientes (27,1%) presentó un brote de su EII, de ellos, 105 fueron moderados/graves (56,1%), 85 (45%) requirieron tratamiento con corticoides sistémicos y 15 de ellos (7,9%) necesitaron ingreso hospitalario.

176 pacientes (25,4%) necesitó cambios en el tratamiento durante el período de seguimiento. La razón más frecuente para precisar cambio de tratamiento fue la presencia de actividad clínica de la enfermedad en pacientes que previamente no recibían tratamiento biológico (60; 8,7%), seguido de pérdida de respuesta secundaria (58; 8,4%), y manifestaciones extraintestinales.

De los pacientes que recibían tratamiento biológico, solamente 7 (1%) presentaron fallo primario, mientras que 60 (8,7%) experimentaron pérdida de respuesta secundaria. Tras este cambio inicial de tratamiento, los fármacos más frecuentemente prescritos fueron Ustekinumab (51; 7,4%) seguido de anti-TNF (4; 6,6%) y vedolizumab (29; 4,2%). Solamente 16 (2,3%) pacientes interrumpieron el tratamiento por remisión profunda.

En primer lugar, se evaluó por separado tanto el impacto de la adherencia a la dieta mediterránea como la actividad física sobre la aparición o no de eventos en el seguimiento, pero no se encontraron diferencias significativas para ninguno de los eventos como puede apreciarse en las tablas 22 y 23.

Tabla 22. Relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el desarrollo de eventos durante el seguimiento. Análisis univariante.

	No adherencia a la dieta mediterránea (n = 359)	Adherencia a la dieta mediterránea (n = 334)	<i>P</i> valor
Brote, n (%)	107 (29.8)	81 (24.3)	0.100
Brote moderado o grave, n (%)	64 (59.8)	42 (51.2)	0.238
Necesidad de tratamiento con esteroides, n (%)	48 (44.9)	37 (45.1)	0.971
Necesidad de ingreso hospitalario, n (%)	9 (8.4)	6 (7.3)	0.783
Necesidad de cirugía, n (%)	7 (1.9)	7 (2.1)	0.891
Necesidad de progresión de medicación, n (%)	95 (26.5)	81 (24.3)	0.504
Interrupción del tratamiento por remisión profunda, n (%)	7 (1.9)	9 (2.7)	0.514

Abreviaturas: RIC rango intercuartílico. *P* valor: análisis univariante.

Tabla 23. Relación entre un estilo de vida activo y el desarrollo de eventos durante el seguimiento. Análisis univariante.

	Estilo de vida no activo (n = 506)	Estilo de vida activo (n = 187)	P valor
Brote, n (%)	132 (26.1)	56 (29.9)	0.310
Brote moderado o grave, n (%)	78 (58.6)	28 (50)	0.274
Necesidad de tratamiento con esteroides, n (%)	61 (45.9)	24 (42.9)	0.704
Necesidad de ingreso hospitalario, n (%)	11 (8.3)	4 (7.1)	0.793
Necesidad de cirugía, n (%)	12 (2.4)	2 (1.1)	0.280
Necesidad de progresión de medicación, n (%)	129 (25.5)	47 (25.1)	0.923
Interrupción del tratamiento por remisión profunda, n (%)	12 (2.4)	4 (2.1)	0.856

Abreviaturas: RIC rango intercuartílico. P valor: análisis univariante.

Considerando tanto la adherencia a la dieta mediterránea como la actividad física, parte de un estilo de vida saludable, y los eventos durante el seguimiento, el estilo de vida saludable solamente se asoció con menor frecuencia de aparición de brotes moderados/graves ($p=0,001$) y menos necesidad por tanto de uso de corticoides ($p=0,004$) tal y como se muestra en la tabla 24. Del mismo modo, se apreció una tendencia a menor frecuencia de brotes, de ingreso hospitalario y de retirada de tratamiento por remisión clínica en el grupo de pacientes con estilo de vida saludable, aunque sin alcanzarse la significación estadística.

Tabla 24. Relación entre un estilo de vida saludable y el desarrollo de eventos durante el seguimiento. Análisis univariante.

	Estilo de vida no saludable (n = 594)	Estilo de vida saludable (n = 99)	P valor
Brote, n (%)	162 (27.3)	26 (26.3)	0.834
Brote moderado o grave, n (%)	99 (60.7)	7 (26.9)	0.001
Necesidad de tratamiento con esteroides, n (%)	78 (47.9)	7 (26.9)	0.040
Necesidad de ingreso hospitalario, n (%)	14 (8.6)	1 (3.8)	0.698
Necesidad de cirugía, n (%)	13 (2.2)	1 (1)	0.440
Necesidad de progresión de medicación, n (%)	155 (26.1)	21 (21.2)	0.302
Interrupción del tratamiento por remisión profunda, n (%)	13 (2.2)	3 (3)	0.606

Abreviaturas: RIC rango intercuartílico. P valor: análisis univariante.

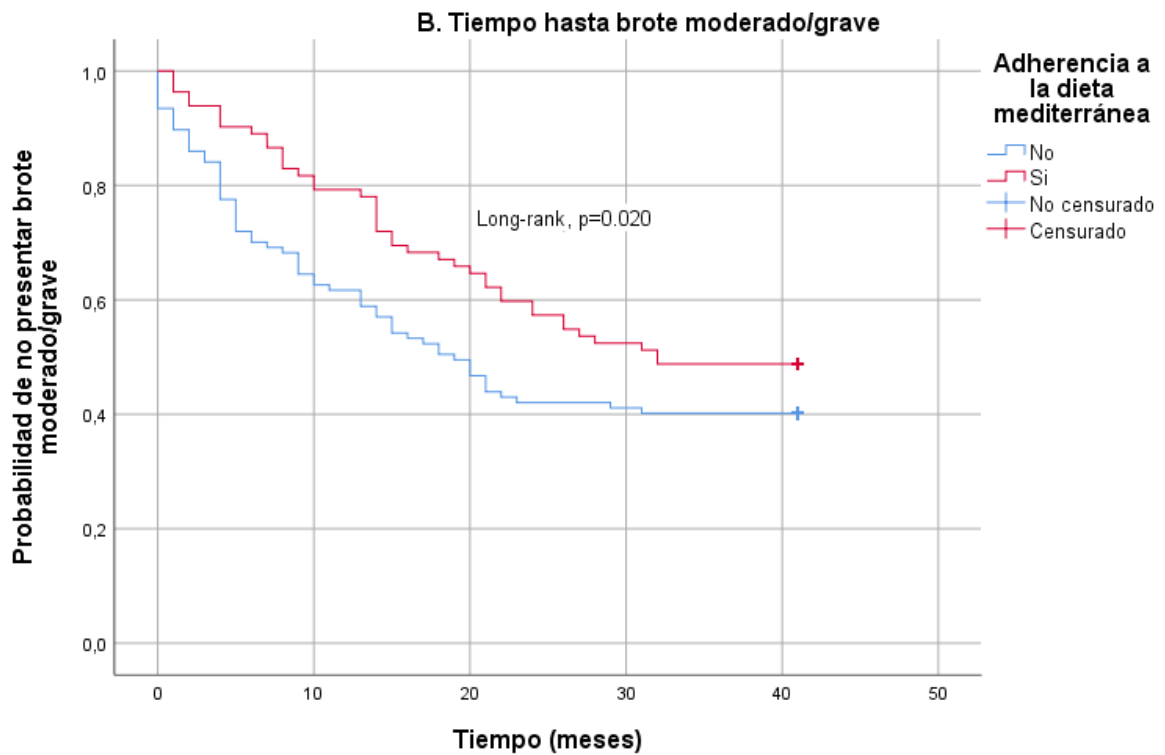
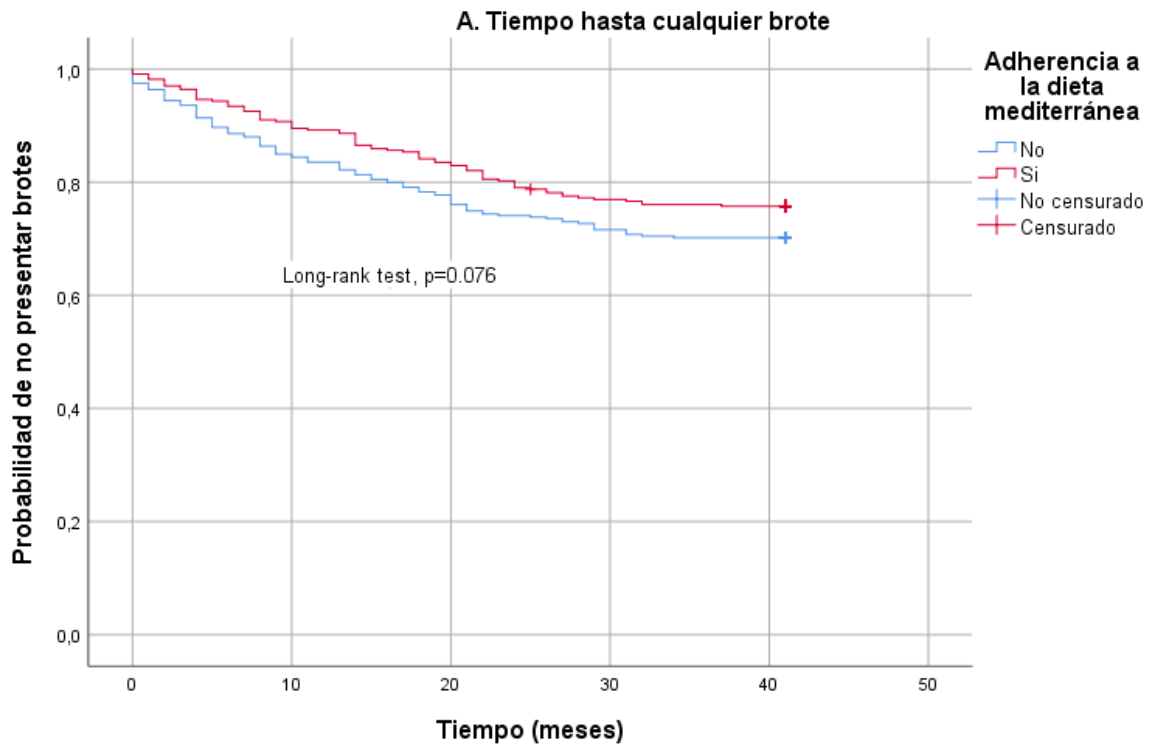
5.4.2 Estudio la influencia de un estilo de vida saludable en el tiempo de aparición de eventos durante el seguimiento.

Aunque los pacientes adherentes a la dieta mediterránea mostraron un mayor tiempo hasta la aparición de cualquier tipo de brote durante el seguimiento con una mediana de 14 meses (RIC 4-20) al compararla con aquellos pacientes no adherentes (6 meses (RIC 4-20)), estos resultados no alcanzaron la significación estadística ($p=0,076$). Figura 26A.

Sin embargo, al evaluar específicamente el tiempo libre de brotes moderados o graves, el grupo de pacientes con buena adherencia a la dieta mediterránea presentó diferencias de forma significativa ($p=0,020$) con una mediana de 14 meses (RIC7-22) al compararlo con el grupo de pacientes no adherentes (6,7 meses (RIC 3-15)). Figura 26 B. Este hallazgo fue incluso más consistente, cuando se consideran ambas variables: dieta mediterránea y ejercicio físico, con una mediana de aparición de brotes moderados o graves de 16 meses (RIC 9-26) para el grupo con estilo de vida saludable, y de 9 meses para aquellos pacientes no adherentes a un estilo de vida saludable ($p=0.001$) como se muestra en la figura 28B. La práctica regular de ejercicio físico de forma aislada, no se asoció de forma significativa con el tiempo hasta la aparición de ninguna de las variables estudiadas (figura 27).

Tan solo en el grupo de pacientes con un estilo de vida saludable se apreció un mayor tiempo libre de uso de esteroides, con una mediana de 6 meses (RIC 4-26) en el grupo no adherente a un estilo de vida saludable, y 10.5 meses (RIC 5-19.3) en el grupo adherente. Sin embargo estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0.065$), figura 28C. Tampoco se encontraron diferencias en los cambios en el tratamiento, con una mediana de 12 meses (RIC 5-20) y de 15 meses (RIC 7-21) respectivamente ($p=0.285$). Figura 28D.

De forma similar, tampoco se encontraron diferencias para los pacientes adherentes y no adherentes a la dieta mediterránea (figura 26C y 26D) o al ejercicio físico (figura 27C y 27D) cuando se evaluaron de forma independiente en relación a la necesidad de tratamiento con esteroides o cambios de tratamiento.



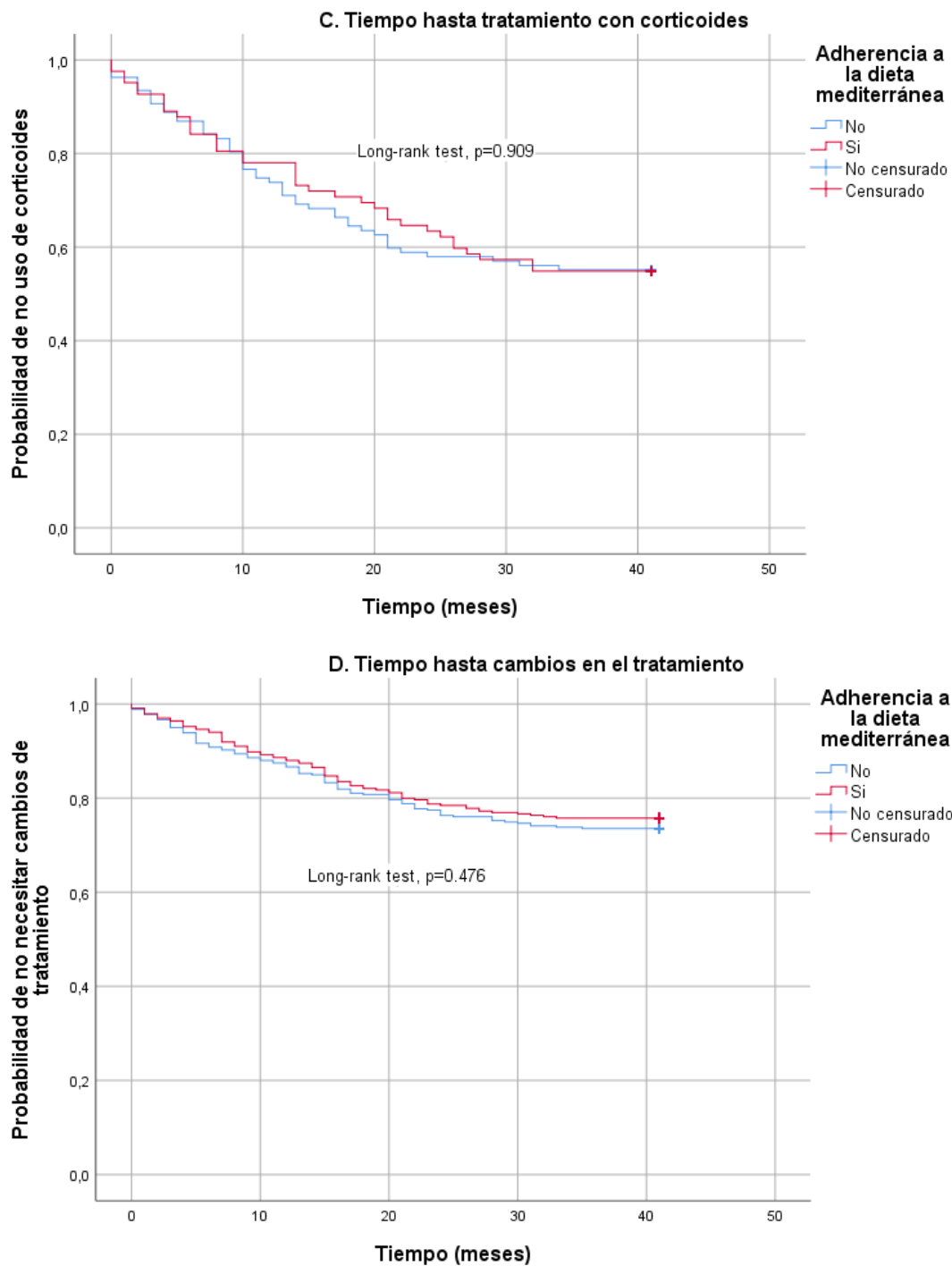
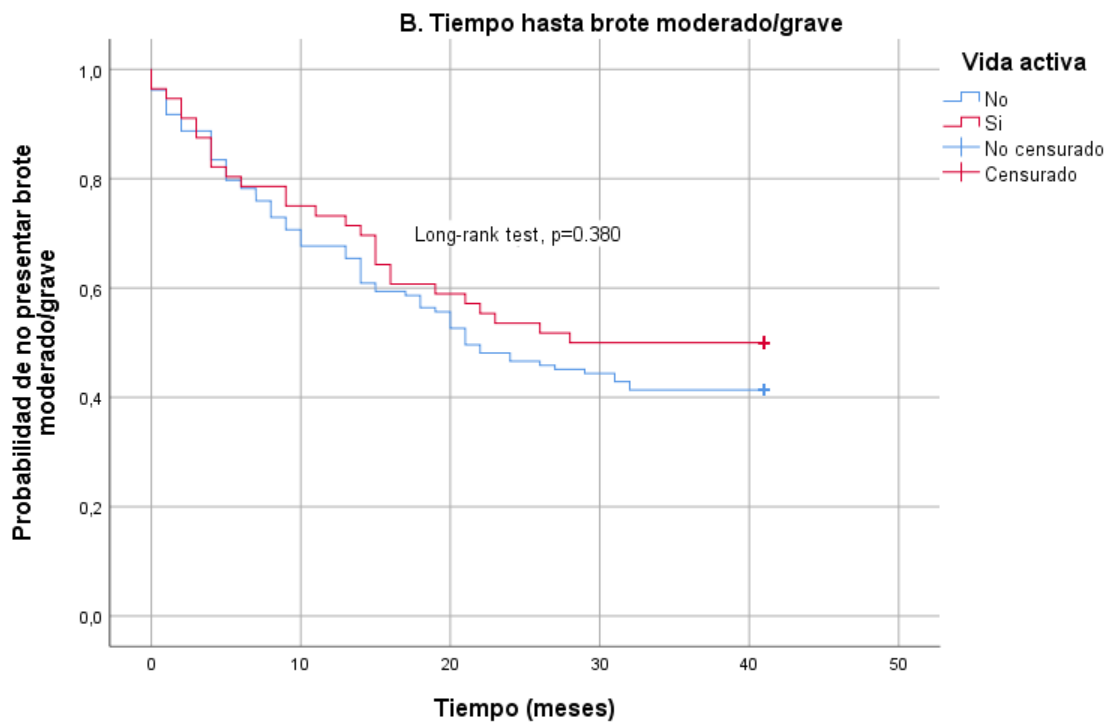
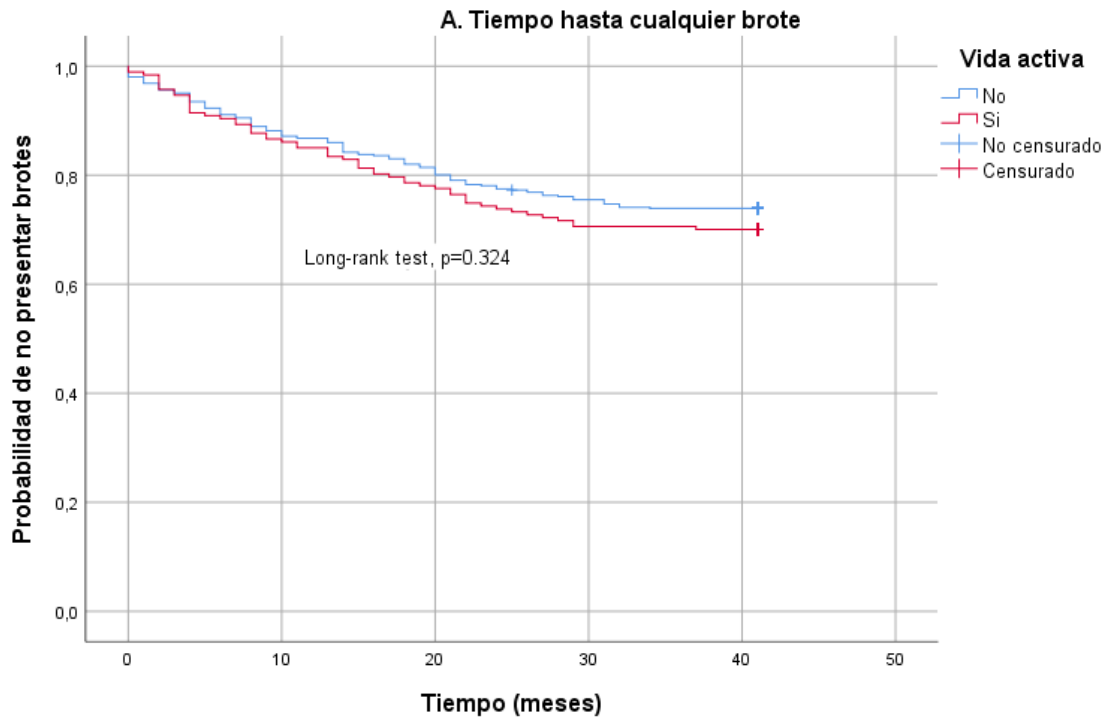


Figura 26. Comparación del tiempo hasta la aparición de eventos durante el seguimiento en función de la adherencia o no a la dieta mediterránea. **A.** Tiempo hasta la aparición de brotes. **B.** Tiempo hasta la aparición de brotes moderados/graves. **C.** Tiempo hasta el uso de corticoides. **D.** Tiempo hasta cambios en el tratamiento. Los pacientes fueron considerados adherentes a la dieta mediterránea si presentaban una puntuación igual o superior a 9 en el cuestionario PREDIMED.



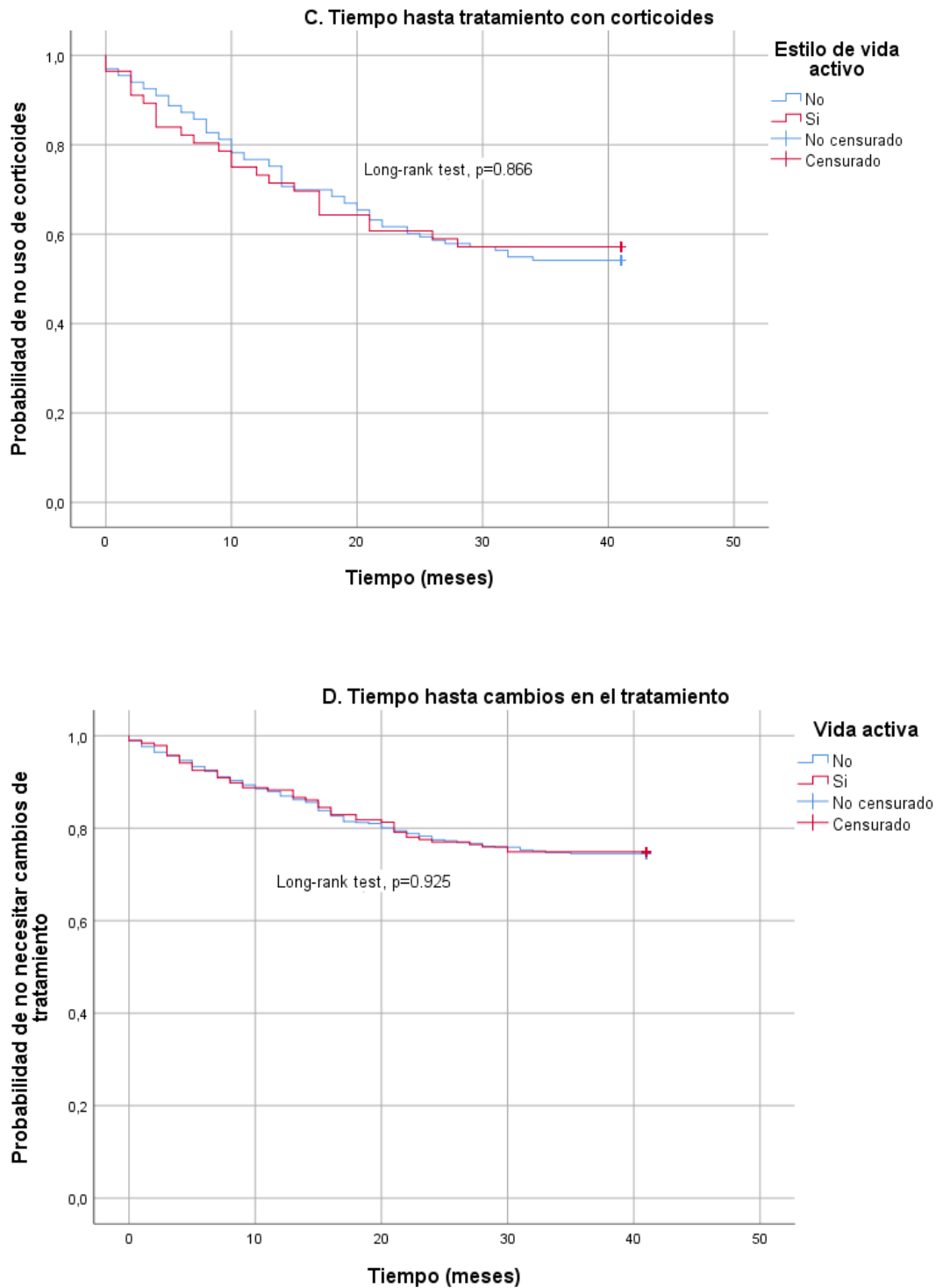
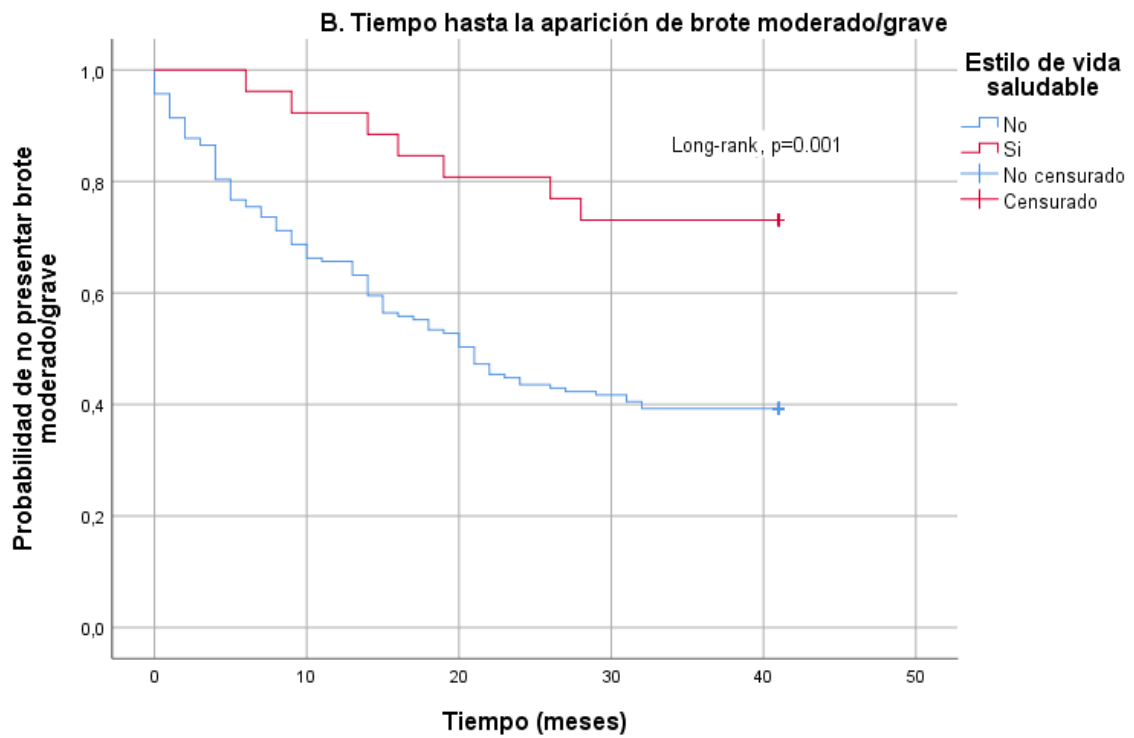
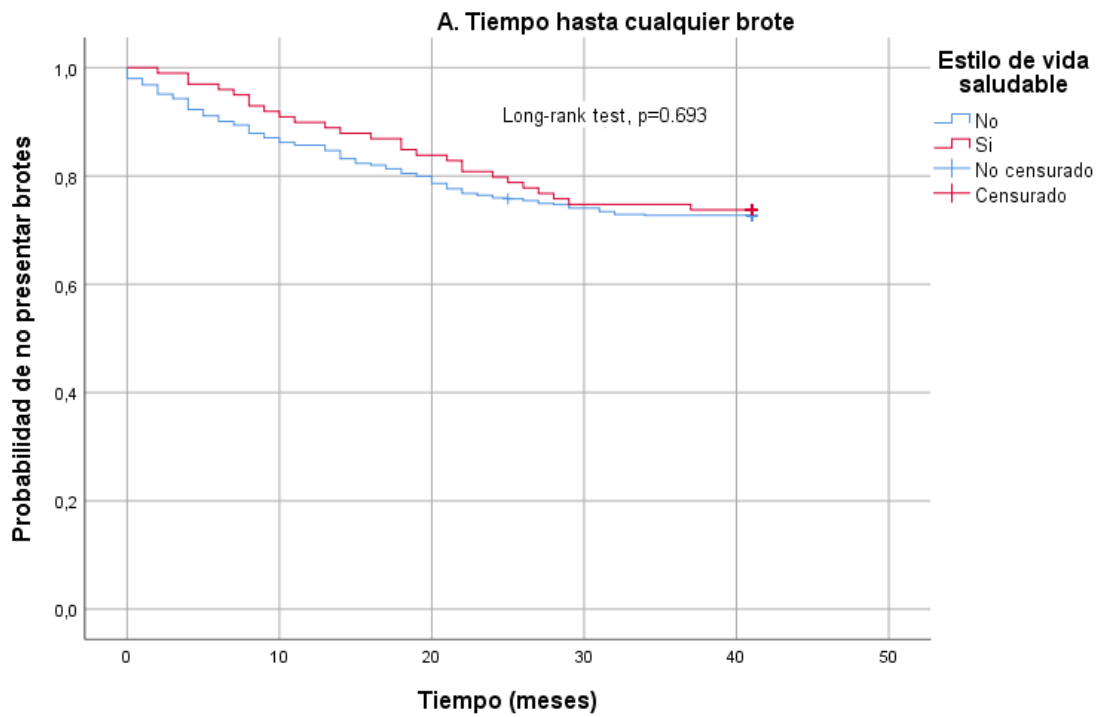


Figura 27. Comparación del tiempo hasta la aparición de eventos durante el seguimiento, en función de la adherencia o no a un estilo de vida activo. A. Tiempo hasta la aparición de brotes. B. Tiempo hasta la aparición de brotes moderados/graves. C. Tiempo hasta tratamiento con corticoides. D. Tiempo hasta cambio de tratamiento. Se consideraron adherentes a un estilo de vida activo aquellos pacientes con una puntuación igual o superior a 24 en GODIN score.



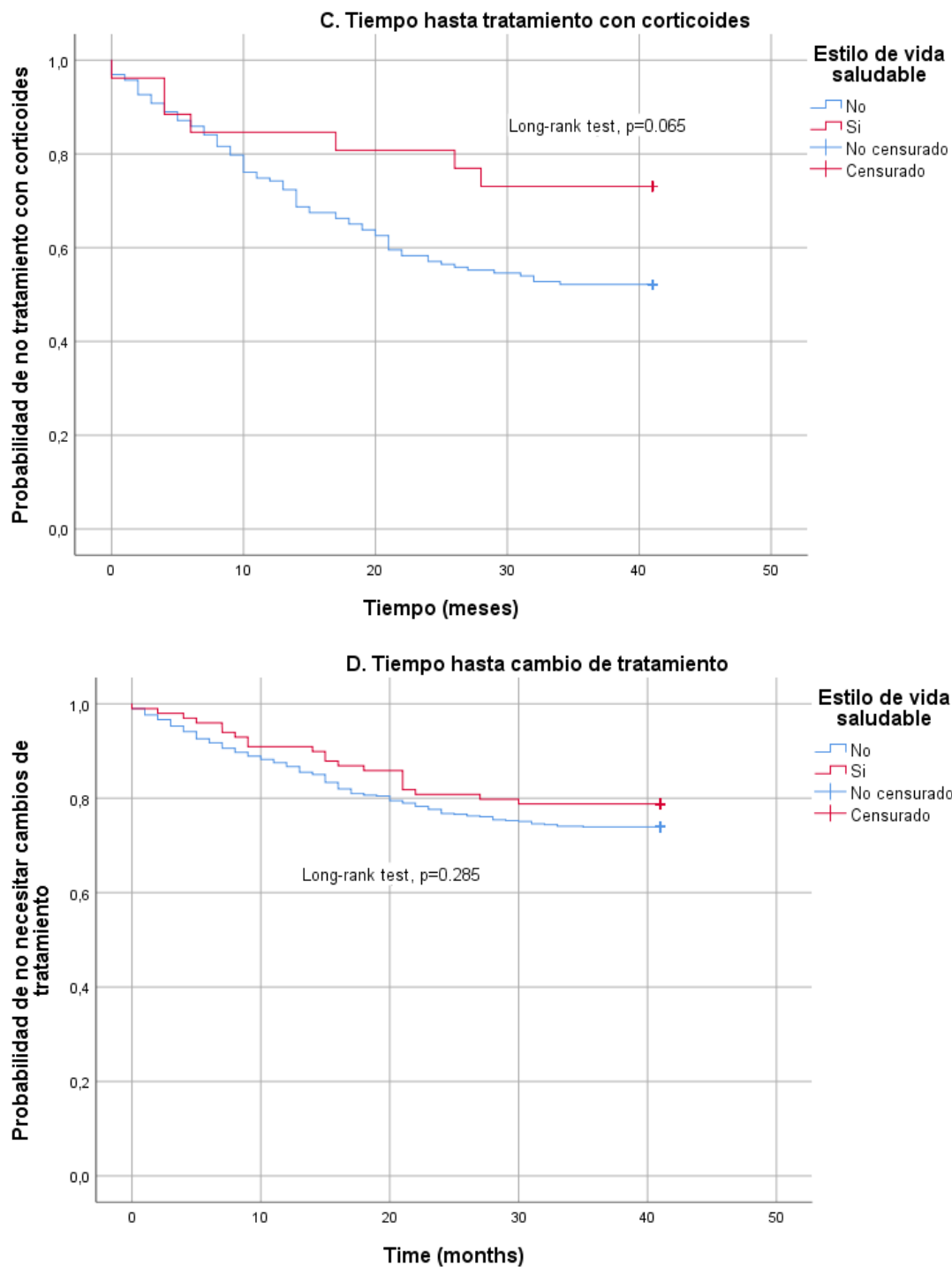


Figura 28. Comparación del tiempo de aparición de los eventos durante el seguimiento en función de la adherencia o no a un estilo de vida saludable. **A.** Tiempo hasta la aparición de cualquier brote. **B.** Tiempo hasta la aparición de brotes moderados/graves. **C.** Tiempo hasta el uso de corticoides. **D.** Tiempo hasta cambios en el tratamiento. Los pacientes se consideraron adherentes a un estilo de vida saludable, si se cumplían tanto la adherencia a la dieta mediterránea como a un estilo de vida activo.

La adherencia a la dieta mediterránea se asoció a menor riesgo de brotes moderados o graves, y menor necesidad de tratamiento con corticoides cuando se asoció a actividad física regular tras ajustar el análisis por factores de confusión (HR 0,25 (0.09-0,67) y HR 0,29 (0,10-0,83) respectivamente). Tabla 25.

Tabla 25. Hazard ratios ajustados para la adherencia a la dieta mediterránea, estilo de vida activo, y estilo de vida saludable y los eventos durante el seguimiento.

HR (IC 95%)*	Adherencia a la dieta mediterránea	Estilo de vida activo	Estilo de vida saludable
Botes	1.10 (0.77-1.57)	0.76 (0.49-1.17)	1.23 (0.66-2.33)
Botes moderados o graves	0.94 (0.59-1.52)	0.65 (0.38-1.12)	0.25 (0.09-0.67)
Uso de corticoides	0.74 (0.44-1.27)	0.62 (0.34-1.12)	0.29 (0.10-0.83)
Cambios en el tratamiento	0.79 (0.55-1.13)	0.80 (0.50-1.28)	1.38 (0.70-2.73)

HR: Hazard ratio. Se considera estilo de vida saludable si están presentes tanto la adherencia a la dieta mediterránea como un estilo de vida activo. *Ajustado por sexo, edad, IMC, índice cintura cadera, tipo de EII, curco corticodependiente, antecedente de cirugía y uso de biológicos de cualquier tipo.

6. DISCUSIÓN

6.1 Comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII.

Tal y como se ha documentado en la población general con una prevalencia de sobrepeso y obesidad que ronda entre el 28 y el 60%(23), teniendo en cuenta los resultados de los estudios transversales realizados con pacientes con EII, estos presentan cifras similares, entre el 20-40% con porcentajes de obesidad entre el 15-40% (24–26). Estos datos concuerdan con los obtenidos en nuestra cohorte de pacientes, en los que el 34% presenta sobrepeso, y un 19% obesidad en el momento de su inclusión en el estudio con tan solo un 46,4% de pacientes con peso normal. En esa línea, el 50% de pacientes presenta también un índice de cintura cadera elevado.

Desde el punto de vista del riesgo CV de los pacientes, disponemos de un análisis exhaustivo de los factores de riesgo CV tradicionales. Un 16,6% de los pacientes presentó cifras bajas de colesterol HDL, y con similar porcentaje, un 19,2% de los pacientes tenía cifras elevadas de triglicéridos. El 19,9% de los pacientes eran fumadores. La mediana de cifras de colesterol total fue normal (188 mg/dL). Sin embargo, la cifra mediana de TAS fue superior a la recomendada (132 mmHg (RIC 121-148). Todos estos factores, podrían contribuir a un mayor incremento de riesgo CV en los pacientes con EII. Al comparar estos datos con los de la población general tal y como se ha reportado en la literatura más reciente, los controles sanos sin EII presentan una frecuencia similar de los factores de riesgo CV tradicionales como la presencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, DM o síndrome metabólico. A pesar de ello, se ha demostrado que los pacientes con EII tienen significativamente más antecedentes de eventos CV que los controles sin EII (251). Este hecho podría estar en consonancia con las hipótesis planteadas en estudios previos de que el componente inflamatorio sistémico de la EII puede contribuir al desarrollo precoz de placas de ateroma, explicando así porqué este riesgo parece ser mayor en pacientes jóvenes o con un reciente diagnóstico de la enfermedad (9,252).

Desde el punto de vista de la prevalencia de comorbilidades metabólicas, los pacientes con EII presentaron una prevalencia de síndrome metabólico del 24 y del 35% de DM o prediabetes similares a los datos reportados en la población general a nivel mundial, donde las cifras se han incrementado de forma llamativa en las últimas décadas (253).

El síndrome metabólico fue diagnosticado con más frecuencia entre los pacientes de mayor edad, entre aquellos exfumadores, con sobrepeso u obesidad y con índice cintura cadera elevado. En lo referente a las características de la enfermedad, el patrón inflamatorio de la EC fue la única característica que mostró una asociación significativa. Tras ajustar estos resultados por factores de confusión, la edad (OR 1,07, IC 95% 1,01-1,13), el sobrepeso u obesidad (OR 12,99, IC 95% 5,59-30,30) y el patrón inflamatorio de la EC (OR 6,17; IC 95% 2,11-18,18), continuaron mostrando una importante asociación. Sucede de forma similar con el diagnóstico de DM o prediabetes, con una asociación significativa con la edad (OR 5,49; IC 95% 3,76-8,06), la presencia de sobrepeso u obesidad (OR 3,86; IC 95% 2,06-7,25), y el patrón inflamatorio de la EC (OR 4,71; IC 95% 1,87-11,90).

El patrón de comportamiento así como la localización de la EC puede ser diferente en función del momento de la evolución de la enfermedad, pero también de la edad al diagnóstico. En un estudio multicéntrico italiano, se observó que los pacientes diagnosticados a más edad (igual o superior a 65 años), presentaban con más frecuencia un patrón estenosante (254). El curso evolutivo de la EC es variable entre cada paciente, pero en general es frecuente que el patrón inflamatorio predomine en las fases iniciales, para dar lugar posteriormente a fenotipos más complejos como el estenosante o el penetrante, que aunque con menor carga inflamatoria sistémica, en muchas ocasiones supone un verdadero reto médico exponiendo al paciente a ingresos hospitalarios e incluso la necesidad de cirugía (255).

Este comportamiento inicial de la enfermedad, asociado a una mayor carga de inflamación sistémica con liberación de citoquinas inflamatorias como IL-1, IL-6, IL-23 o TNF puede conducir en primer lugar, a la necesidad de inicio de tratamiento con esteroides en estos pacientes (256). El desarrollo de esta hiperactivación inmune, por un lado conlleva a un aumento de la permeabilidad intestinal, consecuencia de la disminución de especies bacterianas beneficiosas con la liberación de endotoxinas que generan una mayor tendencia a desarrollar resistencia a la acción de la insulina, una de las bases fisiopatológicas de la DM y el síndrome metabólico (156,157). Del mismo modo, por su parte, el tratamiento con esteroides, especialmente si se usan a altas dosis, es capaz de incrementar el riesgo CV tanto de los pacientes con EII como de la población general. Uno de los mecanismos mediante los cuales se ha vinculado el incremento de

riesgo CV con su uso, es el aumento de los factores de riesgo CV tradicionales. De esta forma, el consumo de esteroides, ligado a los brotes de naturaleza inflamatoria de la enfermedad, se asocia a un mayor riesgo de hiperlipidemia, hiperglucemia e hipertensión, bases fisiopatológicas también del síndrome metabólico y la DM (257).

Por otro lado, el 39% de los pacientes con EII cumplieron criterios de MASLD en el momento de la inclusión en el estudio, la comorbilidad metabólica más frecuente después del sobrepeso u obesidad. Como ya se había publicado previamente, la patología hepatobiliar constituye una de las comorbilidades más frecuentes entre los pacientes con EII (4). Este dato contrasta ligeramente con los datos epidemiológicos publicados en población general, con prevalencias ligeramente inferiores (en torno al 25%) según los datos publicados en 2019 por *Younossi Z et al.* (258). Posteriormente, en una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2023, se reportaron prevalencias de hasta el 42% de esteatosis hepática y del 30% de esteatohepatitis en los pacientes que presentaban sobrepeso, siendo esta prevalencia superior en los pacientes obesos (43%)(58). Aunque estos datos son similares a los obtenidos en nuestra cohorte de pacientes, no serían comparables puesto que se deducen exclusivamente de población general con obesidad y sobrepeso, factores claramente vinculados al desarrollo de MASLD. De hecho, recientemente se publicó un estudio transversal de casos y controles en el que se demostraba que los pacientes con EII y peso normal, tienen una mayor incidencia de desarrollar MASLD que la población general con peso normal, motivo por el cual, aunque orientativos, los datos no son del todo comparables al incluir en el estudio pacientes con EII independientemente de su IMC (259).

Debido por tanto a este incremento de riesgo de padecer MASLD en la población con EII independientemente de los factores de riesgo CV tradicionales (66), *Palumbo et al* (64) concluyeron que sería conveniente realizar un cribado sistemático de MASLD en los pacientes con EII. Sin embargo, el estudio llevado a cabo por *Martínez-Domínguez et al* (251) tan solo encontró diferencias en la prevalencia de fibrosis hepática entre los pacientes con EII y la población general, siendo la prevalencia de MASLD entre los pacientes con EII y controles sanos de la misma área sanitaria similares.

Estas diferencias entre los estudios podrían justificarse si entran en juego otras variables como los hábitos nutricionales o la actividad física de los pacientes con EII, dato que no se ha evaluado en ninguno de los artículos mencionados anteriormente, y que

podrían justificar el incremento de prevalencia de una patología como MASLD tan claramente relacionada con el estilo de vida entre los pacientes con EII.

6.2 Estilo de vida de los pacientes con EII y su potencial implicación en el desarrollo de enfermedades metabólicas.

Se ha demostrado que los pacientes con EII están en riesgo de sufrir importantes cambios en su estilo de vida tras el diagnóstico de la EII. Por un lado, las creencias que los pacientes tienen sobre la alimentación y su papel en el desarrollo de la propia enfermedad o la aparición de brotes, pueden estar relacionadas con la eliminación de grupos de alimentos tan importantes como la fibra, frutas o verduras (183). Esto quizá podría explicar, en parte, la pobre adherencia a la dieta mediterránea entre los pacientes con EII, que en nuestra cohorte ronda un 29,9%. Estos datos contrastan con una incluso peor adherencia al compararlo con otros estudios transversales como el liderado por *Vrdoljak J et al* (260) con un porcentaje total de adherencia del 9,6%. Es importante destacar que el cuestionario empleado para su evaluación fue el de MDSS que aunque similar, validado y actualizado en base a las últimas recomendaciones nutricionales, no comprende los mismos ítems que PREDIMED(261).

Entre nuestros pacientes, se apreció una adherencia significativamente superior en las mujeres, los pacientes más añosos y con menor IMC e índice cintura cadera. En ese sentido, otros trabajos simplemente hacen una distinción por tipo de EII y presencia de síntomas, sin centrarse en la composición corporal de los pacientes o sus características antropométricas (260).

Del mismo modo, estudiando la relación que podría tener la pobre adherencia a la dieta mediterránea con la calidad de vida, los pacientes no adherentes mostraron peores puntuaciones en el cuestionario IBDQ-9 que aquellos pacientes con una correcta adherencia, aunque esta tendencia no alcanzó la significación estadística. Aunque no existen trabajos exclusivamente centrados el impacto de la dieta sobre la calidad de vida de los pacientes, si hay suficiente evidencia que soporta su papel positivo sobre el riesgo cardiovascular (223) y sobre la influencia que tiene en la composición corporal de los pacientes (con menor IMC, índice cintura cadera) y desarrollo de comorbilidades metabólicas (262). El desarrollo de estas comorbilidades si se asocia a una peor calidad

de vida y trastornos del estado del ánimo (263), por lo que sí podría asociarse de forma indirecta la pobre adherencia a la dieta mediterránea con peor calidad de vida. En consonancia con otros estudios como se ha mencionado, los pacientes con EII no adherentes a la dieta mediterránea tenían significativamente más prevalencia de sobrepeso (OR 0,60; IC 95% 0,37-0,96, $p=0,034$).

El mecanismo por el cual la dieta mediterránea puede ayudar a ejercer un factor positivo sobre la ganancia de peso en la población general y en los pacientes con EII se encuentra posiblemente en el efecto positivo que la fibra, los vegetales y verduras tienen sobre el centro del apetito así como en el aumento de la sensibilidad a la insulina gracias al aumento de producción de metabolitos beneficiosos, como los AGCC (148).

Aunque en nuestro estudio no se evidencia una relación significativa entre la adherencia a la dieta mediterránea y MASLD y el resto de comorbilidades metabólicas más allá del sobrepeso o la obesidad, sí que se aprecia una tendencia a una menor prevalencia de estas entre los pacientes adherentes. La evidencia que soporta el beneficio de la dieta mediterránea en la prevención del desarrollo de patologías cardiometabólicas, concretamente de MASLD, así como en la mejoría de su pronóstico, es amplia (230).

Otro de los factores fundamentales que influyen en el desarrollo de comorbilidades metabólicas es la ausencia de ejercicio físico. Entre nuestros pacientes, el ejercicio físico regular se apreció solamente en un 27,3% de los pacientes. De este modo y de forma similar a lo que sucede con la adherencia a la dieta mediterránea, también se vio relación con el desarrollo de sobrepeso y obesidad aunque en este caso no hubo asociación tras ajustar por variables de confusión en el análisis multivariante.

Sin embargo, si se objetivó una mayor probabilidad de desarrollo de MASLD (OR 2,56; 95% IC 1,32-4,95, $p=0,005$) entre los pacientes que no tenían un estilo de vida activo. Del mismo modo que sucede con la adherencia a la dieta mediterránea, la práctica regular de ejercicio físico ha demostrado una clara relación con la mejoría de los parámetros cardiovasculares, mejor salud de la microbiota intestinal en términos de aumento de la alfa diversidad, disminución de los parámetros proinflamatorios y aumento de la lipólisis, claramente relacionada con disminución de peso y por tanto de la frecuencia de enfermedad hepática grasa (196,230,232).

Las puntuaciones en el cuestionario IBDQ-9 de calidad de vida fueron también peores entre los pacientes con EII y peor adherencia a la actividad física, en esta ocasión alcanzando la significación estadística ($p=0.001$). Esto podría explicarse también por la relación inversa que existe entre la prevalencia de sobrepeso, actividad física, y la estrecha relación entre el sobrepeso y la obesidad con la afectación del estado del ánimo, íntimamente relacionada con la calidad de vida de las personas (196,263). Hay un factor extra que puede justificar esta baja frecuencia de ejercicio físico entre los pacientes con EII y es la presencia de fatiga. Aunque no conocemos este dato en nuestra muestra de pacientes, se ha demostrado un descenso en la actividad física de los pacientes con EII tras el diagnóstico, así como frecuencias más bajas entre aquellos que presentan fatiga al compararlos con aquellos que no la presentan (202,264).

Desde el punto de vista del estilo de vida saludable y teniendo en cuenta la poca adherencia al resto de conductas saludables, no es sorprendente la poca frecuencia de pacientes adherentes a un estilo de vida saludable. Para nuestro conocimiento no existen estudios que evalúen ambas: actividad física y adherencia a la dieta mediterránea, considerándolas dentro de un conjunto para clasificar a los pacientes como saludables o no. Aunque el estilo de vida saludable no se relaciona con ninguna de las características de la enfermedad, si se aprecia una menor frecuencia de necesidad de tratamiento con corticoides, de curso corticodependiente, necesidad de tratamiento biológico a lo largo de la enfermedad, menor frecuencia de antecedente de cirugías, de manifestaciones extraintestinales, o enfermedad perianal. Es importante destacar que ninguno de los pacientes que presentaba un estilo de vida saludable en el momento de la inclusión en el estudio, presentaba actividad clínica de la enfermedad. Esto es lógico, puesto que los síntomas asociados a los brotes de la enfermedad ocasionan mucho impacto en la calidad de vida de los pacientes, modificando por tanto sus hábitos nutricionales y su capacidad de realizar actividad física (183,202,264).

6.3 El papel de las glicoproteínas como biomarcador no invasivo.

Tras la evaluación transversal de los factores de riesgo CV y prevalencia de enfermedades metabólicas de los pacientes así como su relación con el estilo de vida, se dio paso al estudio de la detección de marcadores no invasivos con el objetivo de facilitar

la detección precoz de MASLD entre los pacientes con EII, dando también y de forma pionera un enfoque pronóstico gracias al seguimiento prospectivo de los pacientes. De acuerdo con nuestros resultados, la detección de glicoproteínas plasmáticas podría contribuir de forma significativa a mejorar el manejo de estos pacientes.

A pesar de que numerosos marcadores no invasivos han sido vinculados con los procesos de inflamación sistémica, como PCR o las IL, las glicoproteínas han mostrado tener un perfil más estable a lo largo del tiempo, de manera que muestran una variación diaria menor, y el coeficiente de variación interindividual es de tan solo de un 4.3%, menor que en otros biomarcadores. Por todo ello, las glicoproteínas pueden ser capaces de reflejar de forma más certera los procesos inflamatorios sistémicos (265).

Los pacientes con EII presentaban valores mayores de glicoproteínas que los controles sanos, y a su vez, los pacientes con EII y MASLD presentaron los mayores valores con una significación de $p < 0,001$. Es importante destacar que, a pesar de que la mayoría de los pacientes se encontraban en remisión en el momento de su inclusión en el estudio, la EII se caracteriza por un estado de inflamación crónica mantenida en el tiempo. Del mismo modo, es importante destacar que la presencia de obesidad y sus enfermedades asociadas, en muchas ocasiones presentes en los pacientes con MASLD, es per se un condicionante de inflamación sistémica que podría haber influenciado en esta determinación (40,266). En este sentido y para evitar la existencia de estos factores de confusión, los pacientes en tratamiento con hipolipemiantes, los pacientes con antecedente de evento CV, con diagnóstico de DM o con marcadores analíticos de glucosa alterada en ayunas, fueron excluidos del estudio tanto en el grupo de casos como en el de controles. Del mismo modo, no hubo diferencias en el IMC ni en el FLI entre ambos grupos (casos con EII y controles sanos), haciendo que estos fuesen perfectamente comparables.

Se procedió también al estudio de la capacidad predictora de los niveles de glicoproteínas y la detección de MASLD entre los pacientes con EII. De este modo, todas las glicoproteínas estudiadas (Glyc-A, Glyc-B y Glyc-F) presentaron significación estadística para este fin con un ABC de 0,71, 0,73 y 0,69 respectivamente, porcentajes de sensibilidad de 80%, 76% y 62%, y de especificidades del 68%, 68% y 70% para cada una de ellas. Estos resultados son similares a los reportados por *Moreno-Vedia J et al* (267). Este estudio publicado en 2022 se centró en explorar el papel de las glicoproteínas

mediante RMN en una cohorte de 280 pacientes con enfermedades metabólicas asociadas (pacientes diagnosticados previamente de DM, síndrome metabólico y obesidad). Los valores de glicoproteínas se asociaron a hipertransaminasemia, del mismo modo que al desarrollo de MASDL durante el seguimiento con $ABC=0,69$ y $ABC=0,67$ para Glyc-A y Glyc-B, de forma similar a los datos obtenidos en nuestro estudio. Sin embargo cabe destacar que para la detección durante el seguimiento de MASLD, se utilizan métodos bioquímicos como FLI, que si bien brindan una buena aproximación a la presencia de la enfermedad, son claramente inferiores al dato aportado por el CAP que poseen todos nuestros pacientes (54).

En lo referente a la relación entre las glicoproteínas y las características de la EII, se apreció un claro vínculo con la presencia de obesidad, los pacientes con EC y aquellos con necesidad de cirugía previa. Aunque no hay datos publicados al respecto con los que poder comparar nuestros resultados, esta elevación era esperable en estos contextos, puesto que las glicoproteínas forman parte de las proteínas de fase aguda, y todas estas condiciones se asocian a mayor carga de inflamación sistémica (119). La obesidad se caracteriza por la presencia de resistencia a la acción de la insulina y endotoxemia metabólica como se ha comentado previamente (156). Del mismo modo, aquellos pacientes que necesitan de intervención quirúrgica por actividad inflamatoria refractaria a tratamiento médico o como consecuencia de alguna de las complicaciones de la enfermedad, están expuestos a mayor carga inflamatoria sistémica que aquellos que no precisan de estas intervenciones. En este sentido cabe destacar que probablemente sea esto lo que explique por qué los pacientes con EC presentan significativamente un mayor incremento de las mismas (255,268). De hecho, ya se reportó en el año 2019 que la Glyc-A era capaz de reflejar la actividad clínica de los pacientes con EII al evidenciar descenso de sus niveles cuando se lograba un adecuado control de la enfermedad (137).

De manera opuesta, los pacientes que presentaban un estilo de vida activo en base al cuestionario de GODIN de actividad física, presentaban significativamente menos niveles de glicoproteínas que aquellos que no realizaban actividad física con regularidad. Está ampliamente demostrada la relación inversa entre la práctica habitual de ejercicio físico y menor frecuencia de obesidad, sobrepeso y enfermedades relacionadas como MASLD (230,232). Además de reducir la carga inflamatoria de forma indirecta gracias a la reducción del riesgo de estas entidades, también es capaz de hacerlo de forma directa

a través de la modulación de la microbiota intestinal. Las personas adherentes a actividad física regular tienen mayor diversidad de microbiota, mejor permeabilidad intestinal, menor liberación al torrente sanguíneo de sustancias proinflamatorias, y mejor funcionamiento del metabolismo de los lípidos (182,196).

El estudio de las glicoproteínas y su relación con las enfermedades metabólicas, y por tanto con el riesgo CV es ya habitual en la literatura médica. En 2017 se publicó un estudio transversal sobre 1225 participantes con y sin DM demostrando una correlación significativa entre los niveles de glicoproteínas en sangre y la resistencia a la insulina (269) así como con el aumento de riesgo CV en la población general y en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas como psoriasis o artritis reumatoide (270). Del mismo modo que sucede con la DM y el síndrome metabólico y como se ha comentado previamente, la glicosilación de proteínas se ha vinculado también a MASLD, la aparición de fibrosis hepática y hepatocarcinoma en población general (271). En este sentido es importante recalcar que en nuestro estudio, no solamente ha mostrado una buena correlación con la presencia de MASLD entre los pacientes con EII y al compararla con controles sanos ($p < 0,001$) sino que también ha mostrado tener implicaciones pronósticas al respecto.

Así pues, debido a su facilidad de medida en plasma, la glicosilación de proteínas podría emerger como biomarcador prometedor no solo para la detección de MASLD sino también para sospechar su progresión. Los valores de glicoproteínas basales, se relacionaron con la aparición de glucosa alterada en ayunas, y el mantenimiento o desarrollo de hipertrigliceridemia o colesterol HDL bajo e hipertriligeridemia. La persistencia o aparición de estos factores, fuertemente vinculados a los procesos de inflamación sistémica en el contexto de alteraciones metabólicas, contribuyen a su vez a mantenerlas, perpetuando así el círculo de inflamación sistémica en algunos pacientes (123,269).

Se han empleado algunos test no invasivos, como por ejemplo FIB-4 o hepamet fibrosis score, para tratar de determinar la probabilidad de desarrollar fibrosis hepática o eventos CV en los pacientes con enfermedad hepática grasa (272). Sin embargo, la detección del desarrollo de otras alteraciones metabólicas de menor entidad que son por definición parte del concepto de MASLD (61), como la aparición de glucosa alterada en ayunas, hipertrigliceridemia o HDL bajo, pueden jugar un papel esencial para alertar a

los clínicos de una necesidad de anticipación con las estrategias de tratamiento de estos pacientes, previamente al desarrollo de fibrosis hepática o eventos cardiovasculares.

En muchas ocasiones, MASLD puede progresar desde una esteatosis simple a estados de inflamación hepatocitaria (esteatohepatitis) con o sin aparición de fibrosis (61). La biopsia es la prueba oro para el diagnóstico de esteatohepatitis. A pesar de que hoy en día hay multitud de métodos no invasivos para detectar la esteatosis hepática (272), además de la ecografía y el uso de CAP, no se dispone actualmente de ningún test no invasivo para el diagnóstico de esteatohepatitis además del estudio histológico (139). Sin embargo, es importante destacar que niveles elevados de transaminasas en ausencia de otras causas, suelen asociarse a esteatohepatitis en pacientes con esteatosis hepática (273).

En nuestro estudio encontramos una fuerte asociación entre valores más altos de glicoproteínas en el momento de la inclusión en el estudio de los pacientes, y la persistencia de hipertransaminasemia al final del seguimiento en comparación con aquellos pacientes que no presentaban hipertransaminasemia, a pesar de tener diagnóstico de MASLD. Esta asociación sugiere una relación muy estrecha entre las variaciones de glicoproteínas y la probable aparición o persistencia de esteatohepatitis con el paso del tiempo, y por tanto indirectamente, fibrosis hepática o hepatocarcinoma. Nuestros resultados concuerdan con los publicados previamente sobre test diagnósticos no invasivos, asociados con el desarrollo de hipertransaminasemia en pacientes con comorbilidades metabólicas, pero no específicamente en cohortes de pacientes con MASLD y EII (266,274). A pesar de la falta de datos comparables entre la literatura existente y nuestros hallazgos, es bastante razonable concluir con que niveles altos de glicoproteínas podrían indicar un mayor riesgo de progresión de MASLD a esteatohepatitis.

6.4 Efecto del estilo de vida en el curso evolutivo de la EII.

En la última fase del estudio, se realizó un seguimiento prospectivo de todos los pacientes que habían cumplimentado correctamente los cuestionarios de adherencia a la dieta mediterránea y de ejercicio físico, y que no presentaban en el momento de la inclusión brote agudo de su enfermedad tal y como se puntualiza en el apartado de métodos.

Es abundante la literatura que a día de hoy apoya fuertemente la recomendación de una correcta adherencia a la dieta mediterránea y al ejercicio físico con el objetivo de prevenir y tratar no solo MASDL sino todas las comorbilidades metabólicas que acompañan frecuentemente al sobrepeso y la obesidad, como son la DM y el síndrome metabólico (230). Los pacientes con EII, en riesgo de padecer estas patologías, pasarían a formar parte por tanto de esa recomendación. Sin embargo, hay pocos datos en la literatura a cerca del impacto de la adherencia a la dieta mediterránea (191) y la práctica de ejercicio físico (264) en los pacientes con EII, y ningún estudio que reporte las implicaciones pronósticas de ambas sobre su curso evolutivo.

Atendiendo a las diferentes variables durante el seguimiento, los pacientes con buena adherencia a la dieta mediterránea presentaron significativamente más tiempo libre de brotes moderados o graves. Sin embargo estos resultados no se mantuvieron tras el ajuste por factores de confusión mediante el análisis de regresión de Cox. A pesar de la falta de asociación estadística, estos resultados sugieren, en nuestra opinión, un menor estado inflamatorio sistémico basal para aquellos pacientes que siguen correctamente las recomendaciones en las que se basa la dieta mediterránea. En este sentido, nuestros resultados concuerdan con los publicados por *Chicco et al* (191), quienes llevaron a cabo un ensayo clínico en 142 pacientes con EC y CU, y los aleatorizaron en dos brazos, a recibir o no instrucciones para una correcta adherencia a la dieta mediterránea. Tras un seguimiento prospectivo de 6 meses, los pacientes adherentes a la dieta mediterránea mostraron una reducción significativa del IMC, del perímetro de la cintura, así como de los parámetros bioquímicos indirectos indicativos de la presencia de esteatosis hepática. Tras los 6 meses, los pacientes adherentes a la dieta mediterránea tuvieron menos brotes ($p=0,004$), y menos marcadores inflamatorios ($p=0,011$), que el grupo de pacientes que no seguía una correcta adherencia. Del mismo modo se mejoraron los scores de calidad de vida de los pacientes. No se evaluó el tiempo hasta la aparición de eventos, ni tampoco se evidenció mejoría de los niveles lipídicos ni de los parámetros de función hepática.

Se apreciaron también datos similares en el ensayo clínico reportado por *Albenger et al* (190) llevado a cabo en Filadelfia. En este estudio, aunque no se mostró asociación entre el tiempo hasta el desarrollo de brotes en pacientes con EC y el consumo de carne roja y carne procesada, el desarrollo de brotes si fue mayor en el grupo de pacientes que tomaba con más frecuencia carne roja y procesada (62%) frente a los que

no (42%). En nuestro estudio, de forma similar, entre los pacientes adherentes a la dieta mediterránea (con poco consumo de carne procesada y carne roja), se evidenció no solo un mayor tiempo hasta la aparición de brotes, sino también una tendencia a precisar menor necesidad de tratamiento con esteroides, y hospitalización. Del mismo modo, estos pacientes necesitaron menos progresión del tratamiento y entre ellos fue más frecuente la retirada del mismo por remisión profunda. Aunque hay datos limitados sobre el efecto de la dieta mediterránea en el curso evolutivo de la EII, se han demostrado ampliamente sus beneficios en otras enfermedades inflamatorias sistémicas como son la artritis reumatoide y la psoriasis. En estas patologías, la dieta también ha demostrado su capacidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes y los scores de dolor (275,276).

De acuerdo con estos datos y el potencial efecto beneficioso de la dieta mediterránea sobre la microbiota intestinal y la inflamación sistémica, en algunos casos, quizá la dieta podría ser suficiente para mantener un correcto homeostasis del microbioma intestinal y por tanto prevenir así las cascadas proinflamatorias que conducen a los períodos de brote de la enfermedad. Sin embargo, son necesarios más estudios prospectivos y a largo plazo que evalúen el papel de la dieta mediterránea como herramienta para mantener la remisión en los pacientes con EII.

Aunque la dieta es uno de los principales pilares que afectan a la composición de la microbiota intestinal, el ejercicio físico ha demostrado también su beneficioso impacto (182). En base a nuestros resultados, los pacientes con EII y un estilo de vida activo tienen un curso menos complicado de la enfermedad, probablemente gracias a la contribución que esto pueda hacer, del mismo modo que lo hace la dieta, a mantener la microbiota en un estado saludable (277). De ese modo, en nuestro estudio observamos como los pacientes que practican ejercicio físico de forma regular, tienden a tener menos brotes moderados o graves de la enfermedad, menos necesidad de tratamiento con esteroides, hospitalizaciones o necesidad de cambio de tratamiento al compararlos con aquellos que no tienen un estilo de vida saludable.

Sin embargo, y tal y como reflejan nuestros datos, parece que la adherencia a la dieta mediterránea y el ejercicio físico, pueden contribuir de forma conjunta potenciando su efecto beneficioso en la reducción de la carga inflamatoria sistémica en los pacientes con EII. De esta forma, en la combinación de ellas, e independientemente del peso de los pacientes y su índice de cintura cadera, el estilo de vida juega un papel determinante en

el curso de la enfermedad, gracias a una menor necesidad de tratamiento con esteroides (HR 0.29; CI 95% 0.10-0.83) debido a una menor tendencia a presentar brotes moderados y graves (HR 0.30; CI 95% 0.10-0.67).

El ejercicio físico debe ser recomendado en los pacientes con EII en remisión para prevenir y tratar la pérdida de masa muscular que puede conducir al desarrollo de sarcopenia según las últimas actualizaciones en las guías de práctica clínica (181). Además, esto podría ayudar a los pacientes, al combinarse con la dieta mediterránea, a mantener la remisión clínica además de una adecuada composición corporal. La adherencia a la dieta y el ejercicio físico, también podrían contribuir a prevenir el desarrollo de enfermedades metabólicas como MASLD como se ha comentado previamente.

Aunque la obesidad se ha descrito generalmente como factor de mal pronóstico en la EII, (21,40), hay algunas diferencias significativas entre los resultados publicados, y algunos trabajos no han encontrado asociación entre mayor IMC y un peor curso de la enfermedad (278). En base a nuestros resultados, el estilo de vida es mucho más determinante. Esto podría explicarse puesto que muchos de los estudios que evalúan la obesidad en los pacientes con EII, no evalúan de forma paralela el estilo de vida de los pacientes. Un paciente que es obeso, si tiene un estilo de vida saludable, podría tener un curso favorable de la enfermedad, aunque la obesidad es mucho más común entre los pacientes que tienen malos hábitos de vida (279). Sería necesario realizar más estudios prospectivos para apoyar estos resultados.

Como conclusión a estos hallazgos, los ensayos clínicos de nuevos fármacos deberían incorporar información acerca del estilo de vida de los pacientes, teniendo en cuenta este dato como posible factor de confusión a la hora de interpretar los resultados.

6.5 Limitaciones.

Una de las limitaciones del estudio, en lo referente a su parte inicial, es la ausencia de datos sobre la composición corporal de los pacientes así como sus hábitos de vida y existencia de comorbilidades metabólicas previamente al diagnóstico de EII. Conocer estos datos nos habría permitido establecer un nexo entre los mismos con la aparición de la EII brindando así una explicación fisiopatológica que relacione a estas entidades de forma mucho más contundente.

Del mismo modo, la alta tasa de rechazo en la participación en el estudio es un factor a tener en cuenta. Una de las causas más importantes de que esto fuese así, fue el miedo a la infección por COVID-19, puesto que a pesar de que las visitas presenciales del estudio se realizaban en horario de tardes respetando todas las medidas de precaución posible, el riesgo no era despreciable, ya que nos encontrábamos en el período más duro de la pandemia, todavía sin vacunación disponible.

Desde el punto de vista de la evaluación del riesgo CV de los pacientes, habría sido positivo contar con datos más firmes como el estudio del grosor íntima media carotídeo, además de los factores de riesgo tradicionales con los que contamos: perfil lipídico, cifras de tensión arterial, hábito tabáquico y presencia de comorbilidades metabólicas.

También habría sido positivo contar con datos del estado socioeconómico de los pacientes, dato que puede influir de forma significativa en la adopción de un estilo de vida u otro de los pacientes.

La ausencia de datos acerca del nivel de astenia o del estado emocional de los pacientes nos impide llegar a conclusiones más firmes de porqué presentan tan baja adherencia a la actividad física.

Desde el punto de vista de la determinación de glicoproteínas plasmáticas como biomarcador no invasivo de MASLD, habría sido interesante poder contar con un estudio tan exhaustivo en la población control. De este modo, le habría otorgado mayor fortaleza al estudio haber basado la presencia de enfermedad hepática no solamente en FLI en la población control, sino también con los hallazgos del CAP del mismo modo que se realizó

en los pacientes con EII. Sin embargo, el hecho de que la población control fuese estudiada en otro momento distinto que los pacientes con EII, imposibilitó este análisis.

En cuando al seguimiento prospectivo, es importante destacar que contar con los niveles de transaminasas para orientar la posibilidad de la presencia concomitante de esteatohepatitis es un punto a mejorar, y disponer del diagnóstico histológico habría brindado la posibilidad de establecer una relación certera de los niveles de glicoproteínas con su aparición. Del mismo modo, un número mayor de pacientes nos habría permitido llegar a conclusiones más fuertes sobre estas correlaciones.

Desde el punto de vista de la influencia del estilo de vida en el curso pronóstico de la EII, los cuestionarios de adherencia a la dieta mediterránea y actividad física se realizaron una sola vez, en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio. De este modo, cualquier cambio a lo largo del seguimiento en la adherencia a estos hábitos, no fue percibido por el equipo investigador y no pudo ser por tanto evaluado. Habría sido también muy positivo poder realizar un estudio del microbioma en los pacientes adherentes y no adherentes a un estilo de vida saludable, para poder correlacionar los hallazgos con los eventos durante el seguimiento y poder dar así un enfoque más integral.

6.6 Fortalezas.

Es importante destacar, que esta se trata de la cohorte de pacientes más grande con EII, con estudio de comorbilidades metabólicas, estilo de vida y seguimiento prospectivo comunicadas hasta la fecha, lo cual puede ser de mucho valor de cara a orientar el manejo y seguimiento de los pacientes con EII, sobre todo en materia del estilo de vida.

Resulta fundamental subrayar que gran parte de los estudios observacionales sobre comorbilidades metabólicas de los pacientes con EII son de naturaleza retrospectiva, o transversales sin seguimiento o utilizan métodos no invasivos bioquímicos para el diagnóstico de MASLD, con menos sensibilidad y especificidad que la ecografía o el CAP.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que se basa en la determinación de glicoproteínas plasmáticas como biomarcador no invasivo y pronóstico de MASLD para los pacientes con EII. De este modo, hemos podido aportar un enfoque novedoso y

pionero de las posibilidades que las glicoproteínas plasmáticas podrían brindar a los pacientes con EII, en riesgo de padecerlas. Cabe resaltar en ese sentido la fortaleza extra que aporta poder comparar los resultados de los pacientes con EII con y sin MASLD con una población de controles sana perfectamente comparable, debido al ajuste previo de las comorbilidades metabólicas así como del IMC. A pesar de que no contamos con la medición de CAP para la comparativa de prevalencia de MASLD entre la población con EII y los controles, FLI tiene validez suficiente como para que los datos sean fiables (280).

Es importante destacar también, que es la primera vez que se correlacionan niveles de glicoproteínas con el desarrollo a medio-largo plazo de complicaciones metabólicas en pacientes con EII. De este modo, se brinda una posibilidad de enfoque y detección precoz desde una perspectiva no invasiva que permitiría anticiparse a la detección de otros estadios más avanzados e irreversibles de la enfermedad, como la aparición de fibrosis o hepatocarcinoma.

Por último, y en relación al efecto del estilo de vida en el curso de la enfermedad, es importante remarcar que es la primera vez que se evalúan de forma conjunta tanto la adherencia a la dieta mediterránea como la actividad física bajo el concepto de “estilo de vida saludable”, proporcionando evidencia firme sobre los beneficios de incorporar ambos hábitos en el curso clínico de la enfermedad. Esto podría aportar información muy valiosa no solo de cara al manejo y seguimiento de estos pacientes, sino también, a la hora de tener en cuenta estos factores en la realización de ensayos clínicos con nuevos fármacos.

7. CONCLUSIONES

- El estilo de vida de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, íntimamente relacionado con el incremento de obesidad y sobrepeso, puede está vinculado con el aumento de prevalencia de “*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*”.
- La determinación de glicoproteínas plasmáticas en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal tiene un papel importante en la detección y seguimiento de “*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*”.
- Los cambios en el estilo de vida, basados en una alimentación saludable y ejercicio físico regular recomendados para la prevención de desarrollo de “*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*” así como para su tratamiento, desempeñan un papel positivo en el curso evolutivo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal debido probablemente a los nexos fisiopatológicos que comparten.

8. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo del efecto de la grasa mesentérica sobre la EC.

Figura 2. Diferentes métodos diagnósticos no invasivos para la enfermedad hepática grasa metabólica. Ventajas e inconvenientes.

Figura 3. Historia natural de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Figura 4. Criterios diagnósticos de MASLD (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*).

Figura 5. Representación de algunos de los factores fisiopatológicos comunes entre la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad hepática grasa.

Figura 6. Proceso de análisis de glicoproteínas mediante resonancia magnética nuclear.

Figura 7. Representación esquemática del impacto de la dieta en la microbiota y el sistema inmune del individuo.

Figura 8. Impacto de los diferentes niveles de actividad física sobre la microbiota intestinal.

Figura 9. Recomendaciones respecto al estilo de vida para la prevención y tratamiento de MAFLD.

Figura 10. Diagrama de flujo de la parte transversal inicial del estudio en la que aparece representada la relación de pacientes en función de los criterios de inclusión y exclusión.

Figura 11. Diagrama de flujo del subanálisis de casos-contróles del estudio en el que aparece la relación de pacientes incluida en función de los criterios de inclusión y exclusión.

Figura 12. Diagrama de flujo en el que aparecen representados los pacientes a los que se les realizó un seguimiento prospectivo en función de los criterios de inclusión y de exclusión

Figura 13. Representación de los hábitos de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Figura 14. Representación gráfica de la proporción de pacientes con EII y enfermedades metabólicas.

Figura 15. Representación gráfica del porcentaje de pacientes con EII que presentan sobrepeso u obesidad.

Figura 16. Frecuencia de la adherencia a hábitos de vida saludable en función del peso de los pacientes con EII.

Figura 17. Asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Figura 18. Asociación entre un estilo de vida activo y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Figura 19. Asociación entre un estilo de vida activo y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Figura 20. Relación entre el estilo de vida de los pacientes con EII, y el diagnóstico de sobrepeso u obesidad, síndrome metabólico, DM o prediabetes, y MASLD.

Figura 21. Diferencias entre el perfil glicoproteico de los pacientes con EII y los controles sin EII.

Figura 22. Distribución de los valores de glicoproteínas entre los controles sin EII, y los casos con y sin MASLD.

Figura 23. Área bajo la curva de las diferentes glicoproteínas, para la determinación de MASLD entre los pacientes con EII.

Figura 24. Relación entre la persistencia de hipertransaminasemia en la segunda analítica y los valores iniciales de glicoproteínas.

Figura 25. Relación entre los niveles de glicoproteínas basales y el desarrollo o persistencia de comorbilidades cardiometabólicas en los pacientes con MASLD.

Figura 26. Comparación del tiempo hasta la aparición de eventos durante el seguimiento en función de la adherencia o no a la dieta mediterránea.

Figura 27. Comparación del tiempo hasta la aparición de eventos durante el seguimiento en función de la adherencia o no a un estilo de vida activo.

Figura 28. Comparación del tiempo hasta la aparición de eventos durante el seguimiento en función de la adherencia o no a un estilo de vida saludable.

9. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios sobre la prevalencia de comorbilidades cardio metabólicas en enfermedad inflamatoria intestinal.

Tabla 2. Citoquinas inflamatorias asociadas al diagnóstico y/o pronóstico de la enfermedad hepática grasa.

Tabla 3. Relación entre la nutrición y el desarrollo o curso evolutivo de la EII.

Tabla 4. Características generales y variables antropométricas de los pacientes.
Análisis descriptivo

Tabla 5. Características relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal.
Análisis descriptivo.

Tabla 6. Relación entre la presencia de sobrepeso y las características generales, antropométricas y relacionadas con la EII. Análisis univariante.

Tabla 7. Relación entre la presencia de obesidad y las características generales, antropométricas y relacionadas con la EII. Análisis univariante.

Tabla 8. Factores relacionados con el diagnóstico de sobrepeso y obesidad entre los pacientes con EII. Análisis multivariante mediante regresión logística.

Tabla 9. Comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII y sus factores relacionados. Análisis univariante.

Tabla 10. Comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII y sus factores relacionados. Análisis univariante

Tabla 11. Comorbilidades metabólicas en los pacientes con EII y sus factores relacionados. Análisis univariante.

Tabla 12. Factores relacionados con el diagnóstico de enfermedades metabólicas entre los pacientes con EII. Análisis multivariante mediante regresión logística.

Tabla 13. Adherencia a la dieta mediterránea en los pacientes con EII y sus factores relacionados. Análisis univariante.

Tabla 14. Estilo de vida activo en los pacientes con EII y sus factores relacionados. Análisis univariante.

Tabla 15. Estilo de vida saludable en los pacientes con EII y sus factores relacionados. Análisis univariante.

Tabla 16. Características generales de los pacientes con EII (casos) y los controles sin EII. Análisis univariante.

Tabla 17. Características demográficas, antropométricas y relacionadas con el estilo de vida de los pacientes con EII y su asociación con la presencia de MASDL.

Tabla 18. Cálculo de sensibilidad y especificidad para cada glicoproteína en el diagnóstico de MASLD en los pacientes con EII.

Tabla 19. Relación entre los valores de Glyc-A y las características de los pacientes con EII. Análisis univariante.

Tabla 20. Relación entre los valores de Glyc-B y las características de los pacientes con EII. Análisis univariante

Tabla 21. Relación entre los valores de Glyc-F y las características de los pacientes con EII. Análisis univariante.

Tabla 22. Relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el desarrollo de eventos durante el seguimiento. Análisis univariante.

Tabla 23. Relación entre un estilo de vida activo y el desarrollo de eventos durante el seguimiento. Análisis univariante.

Tabla 24. Relación entre un estilo de vida saludable y el desarrollo de eventos durante el seguimiento. Análisis univariante.

Tabla 25. Hazard ratios ajustados para la adherencia y no adherencia a la dieta mediterránea, estilo de vida activo y no activo, y estilo de vida saludable y no saludable y los eventos durante el seguimiento.

10. ANEXOS

Anexo 1. Formulario de recogida de datos en el momento de la inclusión en el estudio.

Prevalencia y factores de riesgo de enfermedad grasa hepática no alcohólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y validación del score HEPAmet en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Número de paciente: _____

Tipo paciente: Caso / Control

Variables demográficas					
Edad			Exfumador:	Sí	No
			exfumadores:	IPA	Años:
Sexo	Hombre	Mujer	Fumador pasivo	Sí	No
Consumo de alcohol (g/día) → 1 unidad 10gr	No	Sí (cantidad)	¿Consumes otras drogas?	Sí	No
Consumo activo de tabaco (IPA)			En caso afirmativo ¿Cuáles?		
Antecedentes médicos					
Enfermedad renal (en caso positivo especificar estadio)	No	I	II	III	IV
Enfermedad cardiovascular	Sí			No	
Enfermedad cerebrovascular	Sí			No	
Factores de riesgo cardiovascular					
HTA (TAs > 120 y/o TAs >90)	Sí			No	
DM II	Sí			No	
Hipercolesterolemia (colesterol total > 200 mg/dL)	Sí			No	
HDL reducido	No	Mujer < 50 mg/dL		Hombre < 40 mg/dL	
Hipertrigliceridemia (Tg > 150 mg/dL)	Sí			No	
Variables tomadas en la exploración física					
Peso (Kg)			IMC		
Talla (cm)			TA		
Pliegues cutáneos (mm)	Bicipital	Tricipital		Subescapular	Suprailíaco
Perímetro muscular del brazo (Perímetro total del brazo – Pliegue tricípital)					
Circunferencia de la cintura (cm)					
Índice cintura/cadera (cm)					

Prevalencia y factores de riesgo de enfermedad grasa hepática no alcohólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y validación del score HEPAMet en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Enfermedad Inflamatoria Intestinal			
Edad al diagnóstico			
Tipo de enfermedad	Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn	Colitis Indeterminada
Localización	Colitis Ulcerosa		Enfermedad Crohn
	Proctitis		Ileal
	CU Izquierda		Ileocólica
	CU extensa		Cólica
			Perianal
		Tracto superior	
Patrón (En caso de Enf. Crohn)	Inflamatorio	Estenosante	Penetrante
Actividad actual	Índice Mayo (CU)		Índice Harvey-Bradshaw (EC)
Manifestaciones extraintestinales	Espondiloartritis	Cutáneas	Oftalmológicas
	Colangitis esclerosante	Renales	Pulmonares
Cirugía previa	Resección ileo-cecal		Colectomía + ileostomía
	Colectomía + reservorio		Perianal
Tratamiento actual de EII	Ningún tratamiento		5-ASA
	Tiopurinas		Metotrexato
	Infliximab		Adalimumab
	Vedolizumab		Ustekinumab
	Tacrólimus		Corticoides
	Antibióticos		Probióticos
Historia de la toma de CE Ciclos último año Ciclos últimos 5 años Ciclos a lo largo de su EII	CE sistémicos		CE tópicos

Variables analíticas			
Anti-VHC			INR
HBsAg			Creatinina
Anti-HBc			Glucosa en ayunas (casos)
AST			Hb. Glicada (casos)
ALT			Insulina en ayunas (casos)
GGT			Colesterol HDL
FA			Colesterol LDL
Bilirrubina total	Dir:	Ind:	Triglicéridos
Plaquetas			PCR (casos)
Albúmina			Calprotectina fecal (casos)

Diagnóstico de EHGNA						
Pruebas				Marcadores biológicos		
Ecografía Esteatosis Grado	Si		No		HSI	
	Leve	Moderado	Grave		FLI	
CAP					LAP	

Diagnóstico de fibrosis en los pacientes diagnosticados de EHGNA	
Fibroscan (Kpa)	
NAFLD fibrosis score	
FIB-4	
HEPAmets score	

Anexo 2. Criterios de Lennard- Jones

Tabla 3: Criterios diagnósticos de Lennard-Jones		
Criterios clínicos	Dolor abdominal recurrente	Diarrea
	Pérdida de peso	Masa abdominal
	Fiebre o febrícula	Enfermedad perianal
	Fístulas	Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<u>Cambios mucosos</u> : úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales, pólipos inflamatorios, edema de las válvulas conniventes	
	<u>Cambios del calibre</u> : estenosis, dilatación, fístulas, asimetría de lesiones	
Criterios endoscópicos	<u>Afectación cólica</u> : aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado, estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos; lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable con recto mayoritariamente preservado	
	<u>Afectación ileal</u> : aftas, úlceras y/o estenosis	
Criterios anatomopatológicos	<u>Mayores</u> : inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides sin centro germinal	
	<u>Menores</u> : inflamación de carácter discontinuo, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación mínima, fisuras	

Anexo 3. Escala de Harvey-Bradshaw y escala de Mayo parcial para los pacientes con CU.

Enfermedad de Crohn. Harvey-Bradshaw index

1. Estado general (día previo)	0 = muy bueno 1 = ligeramente por debajo de lo normal 2 = malo 3 = muy malo 4 = terrible
2. Dolor abdominal (día previo)	0 = no 1 = leve 2 = moderado 3 = grave
3. Número de deposiciones líquidas o blandas el día previo	1 punto por deposición (1-25)
4. Masa abdominal	0 = no 1 = dudosa 2 = definida 3 = definida y dolorosa
5. Complicaciones	No (0 puntos) Si: 1 punto por manifestación <ul style="list-style-type: none"> - artralgia - uveitis/iritis - eritema nodoso - afta bucal - pioderma gangrenoso - fisura anal - nueva fistula - absceso

Colitis Ulcerosa. Índice de Mayo parcial

1. Frecuencia deposiciones (basado en últimos 3 días)

- Número normal de deposiciones (0)
- 1-2 deposiciones más de lo normal (1)
- 3-4 deposiciones más de lo normal (2)
- 5 o más deposiciones más de lo normal (3)

2. Sangrado rectal (basado en últimos 3 días)

- NO sangrado (0)
- Hilos de sangre en las heces en menos de la mitad de las deposiciones (1)
- Sangre evidente en la mayoría de las deposiciones (2)
- Sangre sola sin deposición (3)

3. Completar por el médico. Valoración global por su GE

- Normal, los subscores son principalmente 0 (0)
- Enfermedad leve (los subscores son principalmente 1) (1)
- Enfermedad moderada (los subscores son principalmente 1 o 2) (2)
- Enfermedad grave (los subscores son principalmente 2 o 3) (3)

(La Evaluación global del médico reconoce las puntuaciones de los Subscores, el registro diario de molestias abdominales y la evaluación funcional y otras observaciones como los hallazgos físicos y el performance status del paciente)

Anexo 4. Cuestionario PREDIMED

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA PREDIMED-14 PTOS

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

Anexo 5. Cuestionario GODIN score

CUESTIONARIO DE GODIN LEISURE PARA ACTIVIDAD FÍSICA

Basado en un periodo de **una semana**, ¿Cuántas veces de promedio hace usted las siguientes actividades físicas durante **más de 15 minutos** durante su tiempo libre?

	VECES POR SEMANA		TOTAL
EJERCICIO EXTENUANTE Correr, futbol, judo, sky de fondo, nadar mucha distancia, ciclismo de mucha distancia		X9	
EJERCICIO MODERADO Andar rápido, baloncesto, tenis, ciclismo de distancia corta, sky alpino, danza, bádminton		X5	
EJERCICIO SUAVE Yoga, pesca, tiro con arco, petanca, golf, caminar por la nieve, pasear.		X3	
GODIN LEISURE SCORE			

*Ejemplo: Ej extenuante 1 vez a la semana, moderado 3 veces a la semana, suave 5 veces a la semana.

Total Godin Leisure score= (1x9) + (3x5) + (5x3) = 39

INTERPRETACIÓN: 24 o más: Activo; 14-23 moderadamente activo; menos de 14 sedentario

Anexo 6. Cuestionario IBDQ-9

CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA IBDQ-9

- 1. ¿Con qué frecuencia ha ido de vientre las últimas semanas?**
 1. Más frecuente que nunca
 2. Extremadamente frecuente
 3. Con mucha frecuencia
 4. Moderado aumento de la frecuencia
 5. Ligero aumento de la frecuencia
 6. Aumento mínimo de la frecuencia
 7. Normal, sin ningún cambio en la frecuencia
- 2. ¿Con qué frecuencia le ha causado problemas la sensación de fatiga o cansancio y agotamiento las últimas 2 semanas?**
 1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Bastantes veces
 4. A veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
- 3. ¿Cuánta energía ha tenido en las últimas dos semanas?**
 1. Ninguna
 2. Muy poca
 3. Poca
 4. Cierta energía
 5. Bastante energía
 6. Mucha energía
 7. Rebosante energía

- 4. ¿Con qué frecuencia ha tenido que aplazar o anular una cita o compromiso a causa de su problema intestinal durante las últimas 2 semanas?**
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Bastantes veces
 4. A veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
- 5. ¿Con qué frecuencia ha tenido retortijones durante las últimas dos semanas?**
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Bastantes veces
 4. A veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
- 6. ¿Con qué frecuencia ha tenido malestar general durante las últimas dos semanas?**
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Bastantes veces
 4. A veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca

- 7. ¿Con qué frecuencia ha tenido náuseas o ganas de vomitar en las últimas dos semanas?**
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Bastantes veces
 4. A veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
- 8. En general, hasta qué punto ha sido un problema tener gases durante las últimas dos semanas?**
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Bastantes veces
 4. A veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
- 9. ¿Hasta qué punto ha estado satisfecho, contento o feliz con su vida personal durante las últimas dos semanas?**
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Bastantes veces
 4. A veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca

Anexo 7. Protocolo de extracción de muestras de sangre



Liposcale®, Test avanzado de lipoproteínas mediante Resonancia Magnética Nuclear

A continuación, se describen los pasos a seguir antes del análisis de muestras de suero por RMN para la aplicación del test Liposcale®. Se han definido una serie de protocolos que reúnen requisitos y recomendaciones para la correcta realización del test. Los protocolos descritos son los de extracción de sangre, procesamiento de muestras para la obtención de suero, y envío de muestras de suero al centro de análisis por RMN.

PROTOCOLO DE EXTRACCIÓN DE SANGRE.

Se establecen los siguientes requisitos a la hora de realizar la extracción:

- Se debe comunicar al paciente que es requisito para realizar la extracción estar en ayunas durante al menos las 8 horas previas a la extracción.
- Durante la extracción la muestra debe quedar perfectamente identificada con un código de máximo 8 caracteres alfanuméricos, de forma que se pueda mantener la trazabilidad de la muestra.

El protocolo recomendado para la extracción de sangre no difiere de los protocolos estándar utilizados en los laboratorios. Se han de seguir estos pasos para la extracción, almacenamiento y transporte de las muestras de sangre:

1. **Extraer** sangre en tubo amarillo para suero con gel separador. Estos tubos contienen gel separador.



2. **Homogenizar** inmediatamente tras la extracción. Invertir suavemente el tubo para favorecer que la sangre se mezcle bien con el contenido del tubo un mínimo de ocho veces.
3. En el caso de que sea necesario **transportar** la muestra al centro de procesamiento post extracción, el transporte se debe hacer con una temperatura controlada no superior a 20°C. Se deben mantener las pautas de seguridad de transporte de material biológico establecidas por cada centro. En transporte vía terrestre, aplicar los requisitos de manejo de muestras Categoría B UN 3373. El tiempo

máximo transcurrido entre la extracción y el procesado de la muestra no debe ser superior a 2 días.

PROCOLO DE PROCESADO DE MUESTRAS DE SANGRE PARA LA OBTENCIÓN DE SUERO SANGUÍNEO.

El protocolo recomendado para la extracción de suero no difiere de los protocolos utilizados en los laboratorios que utilizan suero para las determinaciones bioquímicas convencionales. Por este motivo, el suero destinado al test Liposcale® se puede obtener del volumen generado para otros análisis. Para el análisis de lipoproteínas se requiere de un volumen mínimo de 0,5 ml de suero.

A continuación, se presenta un ejemplo de protocolo para la extracción de suero a partir de las muestras de sangre.

1. Dejar reposar el tubo a temperatura ambiente (18-22°C) en posición vertical durante al menos 30 minutos.
2. Centrifugar la muestra entre 2500-3000 rpm a temperatura ambiente durante 15 minutos (1.600 g durante 10 min.).
3. Tras la centrifugación se observan varias fases. La fracción superior o sobrenadante de un color amarillo pálido y aspecto claro y transparente corresponde al suero sanguíneo.



Cuidadosamente aspirar el sobrenadante (fase superior), evitando coger volumen de otras fases y transferir una alícuota de al menos 0,5 ml al soporte elegido para el almacenaje y transporte.

4. Si las muestras se van a enviar en un periodo inferior a 3 días, se pueden refrigerar las alícuotas de suero a una temperatura inferior a 8°C. El tiempo entre el alicuotado y el almacenaje en nevera no debe ser superior a una hora. Si se va a tardar más de 3 días en enviar las muestras, estas deben ser congeladas. Una vez congeladas, pueden permanecer un largo periodo de tiempo (3 meses) hasta su envío al centro de análisis por RMN.

Los tubos que contienen el suero deben estar debidamente etiquetados con el código empleado por el laboratorio de procesado de muestras, adhiriendo la etiqueta longitudinalmente en el tubo, tal y como se muestra en la figura.



Si la etiqueta no queda bien adherida puede pegarse cinta adhesiva transparente sobre la misma. Las cajas que contengan los tubos con las muestras de suero deben estar perfectamente etiquetadas siguiendo los protocolos del laboratorio de procesamiento de muestras.

Los soportes para el almacenaje de muestras de suero requeridos son los siguientes:

Opción 1 (recomendada)
Ritter Microtube rack



Código Ritter 45000-0000 Código Ritter 45003-0000 Códigos Ritter 45000-0008 y 45000-0006

Opción 2
Sarstedt tubes with O-ring seal and Gripper rack
Eppendorf 1,5 ml selfstanding con tapón roscacongelación -80°C



Sarstedt Cat # 72.694.006 Sarstedt Cat # 93.1428

En caso de que la extracción de sangre y el procesamiento postextracción se realicen en centros diferentes, debe establecerse una coordinación entre el personal de cada centro para mantener la trazabilidad de las muestras mediante una correcta identificación de las mismas durante todos los procesos.



PROTOCOLOS ALTERNATIVOS.

En el caso de no poder ajustarse a los protocolos de extracción de sangre y su procesado descritos en los apartados anteriores, se presentan estos protocolos alternativos.

- **Obtención suero con tubo convencional.**

El protocolo de extracción de sangre será el mismo a excepción del punto uno, en el que se extraerá sangre en tubo de suero rojo convencional con activador de coagulación para acelerar la formación del coágulo.



En el protocolo de procesado de las muestras de sangre, el punto uno se modifica dejando reposar el tubo a temperatura ambiente (18-22°C) en posición vertical durante al menos 60 minutos. El resto de puntos de protocolos se siguen igual.

- **Obtención plasma sanguíneo.**

El protocolo de extracción de sangre será el mismo a excepción del punto uno, en el que se extraerá en tubo de plasma de color violeta que contiene anticoagulante EDTA.



No es necesario realizar el paso uno del protocolo de procesado de muestras de sangre, siguiéndose el resto de puntos del protocolo.



Rubió



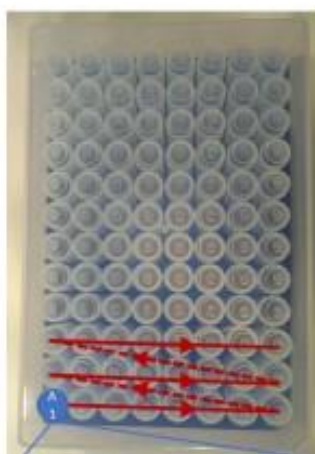
PROTOCOLO DE ENVÍO DE MUESTRAS AL CENTRO DE ANÁLISIS POR RMN.

Las muestras deben ser enviadas a una temperatura controlada inferior a 8°C. El tiempo máximo que pueden permanecer las muestras a 8°C antes de su análisis por RMN es de 120 horas (5 días naturales).

Junto con las muestras, debe adjuntarse una lista los códigos de muestra (identificación de los tubos), que deberán tener un máximo de 8 caracteres alfanuméricos. En esta lista, cada código de muestra podrá ir acompañado de otro código que se incorporará al informe final Liposcale® de forma que el receptor del informe sea capaz de asignar los resultados a la extracción de origen. En el caso de no aportar ningún código adicional, se incorporará el código de muestra en el informe final.

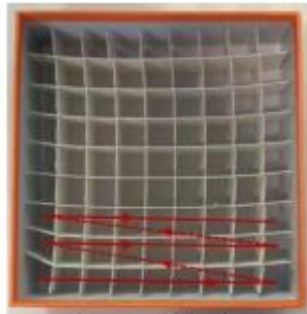
Las muestras deben estar colocadas en el soporte de almacenaje siguiendo el orden de la lista adjunta. A continuación, se muestra el orden en el que deben colocarse las muestras en los diferentes soportes.

Opción 1. Ritter Microtube rack.



Posición A1 del rack
Primera muestra de la lista

Opción 2. Sarstedt tubes.



Se deben mantener las pautas de seguridad de transporte de material biológico establecidas por cada centro. En el caso de que el envío de muestras se realice por vía terrestre se deben aplicar los requisitos de manejo de muestras Categoría B UN 3373.

Una vez preparado el material, deberá ser enviado a la dirección que le facilite Laboratorios Rubió. Dicha dirección se le otorgará en función de su localización geográfica.

Existe una plataforma informática disponible para gestionar el envío de muestras y recogida de informes: <http://report.liposcale.com/> (cuyo uso se explica en otro documento) que da trazabilidad al proceso y gestiona las direcciones de envío y estado de las muestras.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS.

Durante todas las etapas de extracción, procesado, transporte, análisis, generación de informe y liberación del informe, se hará un uso responsable de los datos del paciente siguiendo las directrices de la Ley de Protección de Datos.

Anexo 8. Hoja de información a los pacientes

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO (CASOS)

Título de la investigación: “Prevalencia y factores de riesgo de Enfermedad grasa hepática no alcohólica en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal”

Investigadores: Dr. Fernando Gomollón, Dra. Carla Gargallo, Dra. Maite Arroyo, Dr. Miguel Ángel Simón, Dra. Sandra García, Dra. María Hernández Ainsa, DUE Erika Alfambra, DUE Jessica Montero

Centro: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Su participación es voluntaria, pero es importante para obtener el conocimiento que necesitamos. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética, pero antes de tomar una decisión es necesario que:

- lea este documento entero
- entienda la información que contiene el documento
- haga todas las preguntas que considere necesarias
- tome una decisión meditada
- firme el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de esta hoja y del documento de consentimiento firmado. Por favor, consérvelo por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque usted está diagnosticado de Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa y pertenece a este hospital, por lo que sus respuestas y valoraciones nos serán de gran ayuda.

En total en el estudio participaran 1000 pacientes de estas características.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

Con este estudio se pretende valorar la prevalencia de enfermedad grasa hepática no alcohólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y que factores de riesgo se asocian a su aparición.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo.

Aprovechando la asistencia a consulta con su especialista de digestivo, se le realizará lo siguiente:

- Una serie de preguntas sobre su historial médico y su enfermedad inflamatoria intestinal.
- Se le realizarán una serie de medidas antropométricas (cintura, cadera, pliegues cutáneos, perímetro del brazo)
- Se revisarán los resultados de las últimas analíticas de sangre y heces solicitadas por su médico especialista en digestivo.

- Se le realizará una ecografía abdominal y una elastografía de transición para la valoración de la presencia de grasa en su hígado. Ambas pruebas de imagen son indoloras, de rápida realización y no conllevan radiación hacia el paciente.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

No supone ningún riesgo, y, la única molestia que puede llegar a ocasionar es la pérdida del tiempo que le lleve responder a las preguntas, tomar su peso y estatura y realizarle la ecografía abdominal y la elastografía de transición

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento es probable que no obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance científico y al beneficio social. Si en las pruebas realizadas se objetivará que usted tiene grasa en el hígado en una cuantía suficiente para ser un problema para su salud, será valorado por un especialista en Hepatología quién le indicará las actuaciones a seguir.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

7. ¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio se utilizará un código asignado previamente a cada entrevistado, sin incluir datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos. Además puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, dirijase al investigador principal del estudio. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido. En caso de que desee que se destruyan tanto los datos como las muestras ya recogidos debe solicitarlo expresamente y se atenderá a su solicitud.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El investigador adoptará las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación o que se utilicen para fines ajenos a los objetivos de esta investigación.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

8. ¿Quién financia el estudio?

Este proyecto se financia con fondos procedentes de una Beca de investigación nacional otorgada por GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa).

El conocimiento derivado de este estudio puede generar en un futuro beneficios comerciales que pertenecerán al equipo investigador. Los participantes no tendrán derecho a reclamar parte de ese beneficio.

9. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted.

10. ¿Puedo cambiar de opinión?

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

11. ¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, en horario de consulta (teléfono 976 765700, extensión 164169), o por correo electrónico en la dirección: clincioinf@gmail.com

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Título de la investigación: “Riesgo cardiovascular y papel de las lipoproteínas en su caracterización en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con y sin enfermedad metabólica asociada a enfermedad hepática grasa (MAFLD)”.

Investigadores: Dr. Fernando Gomollón, Dra. Carla Gargallo, Dra Maite Arroyo, Dr. Miguel Ángel Simón, Dra. Sandra García, Borja Sanz, Samuel Jesús Martínez Domínguez, DUE Erika Alfambra, DUE Laura Lario.

Centro: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Su participación es voluntaria, pero es importante para obtener el conocimiento que necesitamos. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética, pero antes de tomar una decisión es necesario que:

- lea este documento entero
- entienda la información que contiene el documento
- haga todas las preguntas que considere necesarias
- tome una decisión meditada
- firme el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de esta hoja y del documento de consentimiento firmado. Por favor, consérvelo por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque usted está diagnosticado de Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa y pertenece a este hospital, por lo que sus respuestas y valoraciones nos serán de gran ayuda.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

Con este estudio se pretende valorar si la prevalencia de enfermedad grasa hepática no alcohólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Para averiguarlo, además de invitarle a cumplimentar unos sencillos cuestionarios relacionados con sus hábitos de vida, le realizaremos una analítica sanguínea con el objetivo de poder estudiar la composición de las partículas de colesterol en sangre mediante un test de laboratorio específico denominado LIPOSCALE®. Tras el análisis, las muestras serán destruidas en todos los casos.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo.

Se le van a realizar una serie de preguntas sobre su enfermedad aprovechando la asistencia a consulta con su especialista de digestivo, se revisaran los resultados de las últimas analíticas de sangre y heces solicitadas por su médico especialista en digestivo, se revisará su historia clínica y además se le medirá la cintura, su estatura, se le realizará una ecografía abdominal, se le pesará y se le invitará a contestar unos sencillos cuestionarios relacionados con sus hábitos de vida. La cumplimentación de los mismos tendrá

V-4. 22/02/2021

una duración aproximada de 10 minutos. Si cumple criterios de inclusión en el estudio, se le extraerá una analítica de sangre para la realización del test de LIPOSCALE® mencionado anteriormente.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

La realización de una analítica sanguínea es la mayor molestia que el estudio pueda ocasionarle, además de la pérdida del tiempo que le lleve responder a las preguntas, los cuestionarios y tomar su peso, estatura y realización de ecografía abdominal.

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento es probable que no obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance científico y al beneficio social.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

7. ¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

Información básica sobre protección de datos.

Responsable del tratamiento: Fernando Gomollón García

Finalidad: Sus datos personales serán tratados exclusivamente para el trabajo de investigación a los que hace referencia este documento.

Legitimación: El tratamiento de los datos de este estudio queda legitimado por su consentimiento a participar.

Destinatarios: No se cederán datos a terceros salvo obligación legal.

Derechos: Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y portabilidad de sus datos, de limitación y oposición a su tratamiento, de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679) ante el investigador principal del proyecto, pudiendo obtener información al respecto dirigiendo un correo electrónico a la dirección clinicoinf@gmail.com.

Podrá consultar información adicional y detallada en el Registro de Actividades de Tratamiento del Gobierno de Aragón, en el siguiente enlace:
https://aplicaciones.aragon.es/notif_lopd_pub/details.action?fileId=731

Así mismo, en cumplimiento de lo dispuesto en el RGPD, se informa que, si así lo desea, podrá acudir a la Agencia de Protección de Datos (<https://www.aepd.es>) para presentar una reclamación cuando considere que no se hayan atendido debidamente sus derechos.

El tratamiento de sus datos personales se realizará utilizando técnicas para mantener su anonimato mediante el uso de códigos aleatorios, con el fin de que su identidad personal quede completamente oculta durante el proceso de investigación.

A partir de los resultados del trabajo de investigación, se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas en congresos o revistas científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

8. ¿Quién financia el estudio?

El estudio estará financiado mediante una beca de investigación otorgada por GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa).

El conocimiento derivado de este estudio puede generar en un futuro beneficios comerciales que pertenecerán al equipo investigador. Los participantes no tendrán derecho a reclamar parte de ese beneficio.

V-4. 22/02/2021

9. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

10. ¿Puedo cambiar de opinión?

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio. En el caso de querer retirarse del estudio, se podrá solicitar la destrucción de sus datos.

11. ¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, en horario de consulta (teléfono 976 765700, extensión 164169), o por correo electrónico en la dirección: climicoinf@gmail.com

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

Anexo 9. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO (CASOS)

Título del PROYECTO: “Prevalencia y factores de riesgo de Enfermedad grasa hepática no alcohólica en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal”

Yo,
(nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1) cuando quiera
2) sin tener que dar explicaciones
3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:
Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado
Firma del Investigador:
Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: “Riesgo cardiovascular y papel de las lipoproteínas en su caracterización en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con y sin enfermedad metabólica asociada a enfermedad hepática grasa (MAFLD)”.

Yo,
(nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1) cuando quiera
2) sin tener que dar explicaciones
3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:
Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado
Firma del Investigador:
Fecha:

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144–64.
2. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118–32.
3. López San Román A, Muñoz Antonio López San Román F, Ramón Cajal G, Muñoz F. Comorbidity in inflammatory bowel disease Comorbidity, the Context, definition. *World J Gastroenterol*. 2011;17(22):2723–33.
4. Argollo M, Gilardi D, Peyrin-Biroulet C, Chabot JF, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;4(8):643–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30173-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30173-6)
5. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MSH, Pounder RE, Wakefield AJ. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1996;38(5):733–7.
6. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):862–73.

7. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: Results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res.* 2019;115(4):721–8.
8. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: The interplay between lipids and immune cells. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(3):209–15.
9. Biondi RB, Salmazo PS, Bazan SGZ, Hueb JC, de Paiva SAR, Sasaki LY. Cardiovascular risk in individuals with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020;13:107–13.
10. Alberto S, Paiva R De. Cardiovascular Risk in Individuals with Inflammatory Bowel Disease. 2020;107–13.
11. Singh S, Kullo IJ, Pardi DS, Loftus E V. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;12(1):26–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.202>
12. Nuñez P, García Mateo S, Quera R, Gomollón F. Gastroenterología y Hepatología Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases PALABRAS CLAVE [Internet]. Vol. 44, *Gastroenterología y Hepatología.* 2021. Available from: www.elsevier.es/gastroenterologia
13. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The Incidence of Arterial Thromboembolic Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008;6(1):41–5.

14. Andersohn F, Waring M, Garbe E. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease: A population-based nested case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(8):1387–92.
15. Kirchgesner J, Beaugerie L, Carrat F, Andersen NN, Jess T, Schwarzingger M, et al. Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: A nationwide French cohort study. *Gut.* 2018;67(7):1261–8.
16. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med.* 2006;145(1):21–9.
17. Jensen LJN, Pedersen S, Bjerre M, Mogelvang R, Jensen JS, Flyvbjerg A. Plasma calprotectin predicts mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol.* 2010;23(2):123–9.
18. Oussalah A, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: Hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(10):1173–84.
19. Dorn SD, Sandler RS. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: Results from a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology.* 2007;102(3):662–7.
20. Román ALS, Muñoz F. Comorbidity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2723–33.

21. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. Vol. 22, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2016. p. 7868–81.
22. Lee H, Lee Y ho, Kim SU, Kim HC. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021;19(10):2138-2147.e10.
23. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2014;384(9945):766–81.
24. Flores A, Burstein E, CIPHER DJ, Feagins LA. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. Dig Dis Sci. 2015;60(8):2436–45.
25. Pringle PL, Stewart KO, Peloquin JM, Sturgeon HC, Nguyen D, Sauk J, et al. Body Mass Index, Genetic Susceptibility, and Risk of Complications among Individuals with Crohn’s Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(10):2304–10.
26. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Dudekula A, Regueiro M, et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015 Aug 6;21(12):2857–63.
27. Harpsøe MC, Basit S, Andersson M, Nielsen NM, Frisch M, Wohlfahrt J, et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: A study within the Danish National Birth Cohort. Int J Epidemiol. 2014;43(3):843–55.

28. Tian J, Venn A, Otahal P, Gall S. The association between quitting smoking and weight gain: A systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity Reviews*. 2015 Oct 1;16(10):883–901.
29. Berthon BS, MacDonald-Wicks LK, Wood LG. A systematic review of the effect of oral glucocorticoids on energy intake, appetite, and body weight in humans. Vol. 34, *Nutrition Research*. Elsevier Inc.; 2014. p. 179–90.
30. Eder P, Adler M, Dobrowolska A, Kamhieh-Milz J, Witowski J. The Role of Adipose Tissue in the Pathogenesis and Therapeutic Outcomes of Inflammatory Bowel Disease. *Cells* [Internet]. 2019;8(6):111–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31234447>
31. Kredel LI, Jödicke LJ, Scheffold A, Gröne J, Glauben R, Erben U, et al. T-cell composition in ileal and colonic creeping fat - Separating ileal from colonic Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13(1):79–91.
32. Kredel L, Batra A, Siegmund B. Role of fat and adipokines in intestinal inflammation. Vol. 30, *Current Opinion in Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 561–5.
33. Erős A, Soós A, Hegyi P, Szakács Z, Benke M, Szűcs Á, et al. Sarcopenia as an independent predictor of the surgical outcomes of patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Vol. 50, *Surgery Today*. Springer; 2020. p. 1138–50.
34. Liu S, Ding X, Maggiore G, Pietrobattista A, Satapathy SK, Tian Z, et al. Sarcopenia is associated with poor clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2022 Mar;10(6):367–367.

35. Rocha R, de J Santos G, Santana G. Influence of nutritional status in the postoperative period of patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2021 Sep 5;12(5):90–9.
36. Shaban N, Hoad CL, Naim I, Alshammari M, Radford SJ, Clarke C, et al. Imaging in inflammatory bowel disease: Current and future perspectives. Vol. 13, *Frontline Gastroenterology*. BMJ Publishing Group; 2022. p. E28–34.
37. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2014. p. 981–1000.
38. Iannone F, Lopalco G, Rigante D, Orlando I, Cantarini L, Lapadula G. Impact of obesity on the clinical outcome of rheumatologic patients in biotherapy. Vol. 15, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2016. p. 447–50.
39. Rowan CR, McManus J, Boland K, O’Toole A. Visceral adiposity and inflammatory bowel disease. Vol. 36, *International Journal of Colorectal Disease*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 2305–19.
40. Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, Surmiak M, Magierowski M, Sliwowski Z, et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases. Vol. 9, *Biomolecules*. MDPI AG; 2019.
41. Nic Suibhne T, Raftery TC, McMahon O, Walsh C, O’Morain C, O’Sullivan M. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn’s disease: Associations with disease and lifestyle factors. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7).

42. Stabroth-Akil D, Leifeld L, Pfützer R, Morgenstern J, Kruis W. The effect of body weight on the severity and clinical course of ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Feb 1;30(2):237–42.
43. Mendall MA, Viran Gunasekera A, Joseph John B, Kumar D. Is obesity a risk factor for crohn’s disease? *Dig Dis Sci.* 2011 Mar;56(3):837–44.
44. Dahiya DS, Kichloo A, Wani F, Singh J, Solanki D, Shaka H. A nationwide analysis on the influence of obesity in inflammatory bowel disease hospitalizations. *Intest Res.* 2022 Jul 1;20(3):342–9.
45. Nascimbeni F, Bedossa P, Fedchuk L, Pais R, Charlotte F, Lebray P, et al. Clinical validation of the FLIP algorithm and the SAF score in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2020 May 1;72(5):828–38.
46. Loomba R. Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions. Vol. 68, *Journal of Hepatology.* Elsevier B.V.; 2018. p. 296–304.
47. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Vol. 65, *Metabolism: Clinical and Experimental.* W.B. Saunders; 2016. p. 1080–6.
48. Kwok R, Tse YK, Wong GLH, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease - The role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. Vol. 39, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2014. p. 254–69.

49. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun 1;64(6):1388–402.
50. Ajmera V, Park CC, Caussy C, Singh S, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Associates With Progression of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2018 Aug 1;155(2):307-310.e2.
51. Gu J, Liu S, Du S, Zhang Q, Xiao J, Dong Q, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *European Radiology.* Springer Verlag; 2019.
52. Lee SS, Park H, Ho Park S. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014 Jun 21;20(23):7392-402 [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20>.
53. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011 Dec;43(8):617–49.
54. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol.* 2017 May 1;66(5):1022–30.
55. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Vol. 9, *Obesity Facts.* S. Karger AG; 2016. p. 65–90.

56. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Enrico Galmozzi, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin i148m polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1209–17.
57. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JBS, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014 Jun 30;5.
58. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan 1;8(1):20–30.
59. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;10(6):330–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.41>
60. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug 1;65(8):1038–48.
61. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature Authors. 2023; Available from: <http://journals.lww.com/hep>
62. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study. *Gut*. 2013;62(5):689–94.

63. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2011;106(4):741–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.63>
64. Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao CY, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: A cohort study using transient elastography. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):124–33.
65. Lin A, Roth H, Anyane-Yeboah A, Rubin DT, Paul S. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 27, *Inflammatory Bowel Diseases*. Oxford University Press; 2021. p. 947–55.
66. Rodriguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, et al. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.039>
67. Lapumnuaypol K, Kanjanahattakij N, Pisarcik D, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Cheungpasitporn W. Effects of inflammatory bowel disease treatment on the risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug 1;30(8):854–60.
68. Tiegs G, Horst AK. TNF in the liver: targeting a central player in inflammation. Vol. 44, *Seminars in Immunopathology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 445–59.

69. Barbuio R, Milanski M, Bertolo MB, Saad MJ, Velloso LA. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. *Journal of Endocrinology*. 2007 Sep;194(3):539–50.
70. Koca SS, Bahcecioglu IH, Poyrazoglu OK, Ozercan IH, Sahin K, Ustundag B. The treatment with antibody of TNF- α reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet. *Inflammation*. 2008 Apr;31(2):91–8.
71. Bassi M, Singh S. Impact of Obesity on Response to Biologic Therapies in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. Vol. 36, *BioDrugs*. Adis; 2022. p. 197–203.
72. Levine LJ, Gaidos JKJ, Proctor DD, Viana A V., Al-Bawardy B. Effect of obesity on vedolizumab response in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2022 May 12;35(3):275–80.
73. Singh S, Proudfoot J, Xu R, Sandborn WJ. Obesity and Response to Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: Pooled Analysis of Individual Participant Data from Clinical Trials. *American Journal of Gastroenterology*. 2018 Jun 1;113(6):883–9.
74. Kurnool S, Nguyen NH, Proudfoot J, Dulai PS, Boland BS, Vande Casteele N, et al. High body mass index is associated with increased risk of treatment failure and surgery in biologic-treated patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jun 1;47(11):1472–9.
75. Lodhia N, Rao S. Updates in therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. Vol. 28, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2022. p. 2282–90.

76. Shen W, Cao L, Li Y, Cai X, Ge Y, Zhu W. Visceral fat is associated with mucosal healing of infliximab treatment in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(6):706–12.
77. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. Vol. 102, *American Journal of Gastroenterology*. 2007. p. 1518–27.
78. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. Vol. 15, *Journal of Digestive Diseases*. 2014. p. 517–24.
79. Sakthiswary R, Chan GYL, Koh ET, Leong KP, Thong BYH. Methotrexate-associated nonalcoholic fatty liver disease with transaminitis in rheumatoid arthritis. *Scientific World Journal*. 2014;2014.
80. Di Martino V, Verhoeven DW, Verhoeven F, Aubin F, Avouac J, Vuitton L, et al. Busting the myth of methotrexate chronic hepatotoxicity. Vol. 19, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Research; 2023. p. 96–110.
81. Cheema HI, Haselow D, Dranoff JA. Review of existing evidence demonstrates that methotrexate does not cause liver fibrosis. Vol. 70, *Journal of Investigative Medicine*. BMJ Publishing Group; 2022. p. 1452–60.
82. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct 1;45(2):156–62.
83. Dolinsky VW, Douglas DN, Lehner R, Vance DE. Regulation of the enzymes of hepatic microsomal triacylglycerol lipolysis and re-esterification by the glucocorticoid dexamethasone. Vol. 378, *Biochem. J*. 2004.

84. Świątkowska-Stodulska R, Berlińska A, Stefańska K, Kłosowski P, Sworczak K. Cyclic Cushing's Syndrome – A Diagnostic Challenge. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
85. Smith GD, Ben-Shlomo Y, Beswick A, Yarnell J, Lightman S, Elwood P. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: Prospective evidence from the caerphilly study. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):332–40.
86. Coloma PM, Schuemie MJ, Trifirò G, Furlong L, van Mulligen E, Bauer-Mehren A, et al. Drug-Induced Acute Myocardial Infarction: Identifying “Prime Suspects” from Electronic Healthcare Records-Based Surveillance System. *PLoS One*. 2013 Aug 28;8(8).
87. Baudrand R, Campino C, Carvajal CA, Olivieri O, Guidi G, Faccini G, et al. Increased urinary glucocorticoid metabolites are associated with metabolic syndrome, hypoadiponectinemia, insulin resistance and β cell dysfunction. *Steroids*. 2011 Dec 20;76(14):1575–81.
88. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*. 2004 Aug;90(8):859–65.
89. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Sep 1;7(8).
90. Rodriguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, et al. Increased risk of MAFLD and liver fibrosis in inflammatory bowel disease independent of classic metabolic risk factors. *Clinical*

- Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.039>
91. Bessissow T, Le NH, Rollet K, Afif W, Bitton A, Sebastiani G. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 May 31;22(8):1937–44.
 92. Kumarapperuma H, Wang R, Little PJ, Kamato D. Mechanistic insight: Linking cardiovascular complications of inflammatory bowel disease. *Trends Cardiovasc Med [Internet]*. 2023; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2023.01.002>
 93. Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Mol Metab [Internet]*. 2020;42(October):101092. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101092>
 94. Spagnuolo R, Abenavoli L, Corea A, Larussa T, Mancina RM, Cosco C, et al. Multifaceted pathogenesis of liver steatosis in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(18):5818–25.
 95. Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2020;17(4):223–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0258-z>
 96. Dong LN, Wang M, Guo J, Wang JP. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. Vol. 132, *Chinese Medical Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 1610–4.

97. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. Vol. 76, Cellular and Molecular Life Sciences. Birkhauser Verlag AG; 2019. p. 473–93.
98. Bamola VD, Ghosh A, Kapardar RK, Lal B, Cheema S, Sarma P, et al. Gut microbial diversity in health and disease: experience of healthy Indian subjects, and colon carcinoma and inflammatory bowel disease patients. *Microb Ecol Health Dis.* 2017 Jan 1;28(1):1322447.
99. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *roseburia hominis* and *faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014;63(8):1275–83.
100. Facchin S, Vitulo N, Calgaro M, Buda A, Romualdi C, Pohl D, et al. Microbiota changes induced by microencapsulated sodium butyrate in patients with inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterology and Motility.* 2020 Oct 1;32(10).
101. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity.* 2014 Jan 16;40(1):128–39.
102. Chang P V., Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Feb 11;111(6):2247–52.
103. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014 Apr 29;5.

104. Wang YD, Chen WD, Yu D, Forman BM, Huang W. The G-Protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor kappa light-chain enhancer of activated B cells (NF- κ B) in mice. *Hepatology*. 2011 Oct;54(4):1421–32.
105. Reich M, Klindt C, Deutschmann K, Spomer L, Häussinger D, Keitel V. Role of the G Protein-Coupled Bile Acid Receptor TGR5 in Liver Damage. *Digestive Diseases*. 2017 Mar 1;35(3):235–40.
106. Ha S, Woo K, Jeon H, Kim EJ, Rhee S, Woo K. Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men. Vol. 19, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004.
107. Zhao J, Zhou G, Li M, Li W, Lü J, Xiong L, et al. A novel non-alcoholic steatohepatitis animal model featured with insulin resistance, hepatic inflammation and fibrosis. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Nov;45(11):1360–71.
108. Oruc N, Ozutemiz O, Yuce G, Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, et al. Serum procalcitonin and CRP levels in non-alcoholic fatty liver disease: A case control study. *BMC Gastroenterol*. 2009 Feb 17;9.
109. Chiang CH, Huang CC, Chan WL, Chen JW, Leu HB. The severity of non-alcoholic fatty liver disease correlates with high sensitivity C-reactive protein value and is independently associated with increased cardiovascular risk in healthy population. *Clin Biochem*. 2010 Dec;43(18):1399–404.
110. Boga S, Koksall AR, Alkim H, Ozguven MBY, Bayram M, Ergun M, et al. Plasma Pentraxin 3 Differentiates Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) from Non-NASH. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015 Nov 1;13(9):393–9.

111. Bocsan IC, Milaciu MV, Pop RM, Vesa SC, Ciumarnean L, Matei DM, et al. Cytokines Genotype-Phenotype Correlation in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
112. Auguet T, Bertran L, Binetti J, Aguilar C, Martínez S, Sabench F, et al. Relationship between IL-8 circulating levels and TLR2 hepatic expression in women with morbid obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 1;21(11):1–15.
113. Ramachandran P, Xu G, Huang HH, Rice R, Zhou B, Lindpaintner K, et al. Serum Glycoprotein Markers in Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *J Proteome Res*. 2022 Apr 1;21(4):1083–94.
114. McCarthy C, Saldova R, Wormald MR, Rudd PM, McElvaney NG, Reeves EP. The role and importance of glycosylation of acute phase proteins with focus on alpha-1 antitrypsin in acute and chronic inflammatory conditions. Vol. 13, *Journal of Proteome Research*. American Chemical Society; 2014. p. 3131–43.
115. Spiro RG. MINI REVIEW Protein glycosylation: nature, distribution, enzymatic formation, and disease implications of glycopeptide bonds. Vol. 12, *Glycobiology*. 2002.
116. MacCioni HJF, Quiroga R, Ferrari ML. Cellular and molecular biology of glycosphingolipid glycosylation. Vol. 117, *Journal of Neurochemistry*. 2011. p. 589–602.
117. Lyons JJ, Milner JD, Rosenzweig SD. Glycans Instructing Immunity: The Emerging Role of Altered Glycosylation in Clinical Immunology. Vol. 3, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2015.

118. Vanhooren V, Laroy W, Libert C, Chen C. N-Glycan profiling in the study of human aging. *Biogerontology*. 2008;9(5):351–6.
119. Fuertes-Martín, Correig, Vallvé, Amigó. Title: Human Serum/Plasma Glycoprotein Analysis by ¹H-NMR, an Emerging Method of Inflammatory Assessment. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jan 27;9(2):354. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/354>
120. Silverman LM, Dermer GB, Tokes ZA. Electrophoretic Patterns for Serum Glycoproteins Reflect the Presence of Human Breast Cancer [Internet]. Vol. 23, *CLINICAL CHEMISTRY*. 1977. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/23/11/2055/5664005>
121. Dang K, Zhang W, Jiang S, Lin X, Qian A. Application of Lectin Microarrays for Biomarker Discovery. Vol. 9, *ChemistryOpen*. Wiley-VCH Verlag; 2020. p. 285–300.
122. Qi YJ, Ward DG, Pang C, Wang QM, Wei W, Ma J, et al. Proteomic profiling of N-linked glycoproteins identifies ConA-binding procathepsin D as a novel serum biomarker for hepatocellular carcinoma. *Proteomics*. 2014 Feb;14(2–3):186–95.
123. Connelly MA, Gruppen EG, Otvos JD, Dullaart RPF. Inflammatory glycoproteins in cardiometabolic disorders, autoimmune diseases and cancer. Vol. 459, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2016. p. 177–86.
124. Lenz EM, Bright J, Wilson ID, Morgan SR, Nash AFP. A ¹H NMR-based metabolomic study of urine and plasma samples obtained from healthy human subjects. *J Pharm Biomed Anal*. 2003 Dec 5;33(5):1103–15.

125. Fodeke AA, Minton AP. Quantitative characterization of temperature-independent and temperature-dependent protein-protein interactions in highly nonideal solutions. *Journal of Physical Chemistry B*. 2011 Sep 29;115(38):11261–8.
126. Mallol R, Rodriguez MA, Brezmes J, Masana L, Correig X. Human serum/plasma lipoprotein analysis by NMR: Application to the study of diabetic dyslipidemia. Vol. 70, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Elsevier B.V.; 2013. p. 1–24.
127. Fuertes-Martín R, Taverner D, Vallvé JC, Paredes S, Masana L, Correig Blanchar X, et al. Characterization of ¹H NMR Plasma Glycoproteins as a New Strategy to Identify Inflammatory Patterns in Rheumatoid Arthritis. *J Proteome Res*. 2018 Nov 2;17(11):3730–9.
128. Dullaart RPF, Gruppen EG, Connelly MA, Otvos JD, Lefrandt JD. GlycA, a biomarker of inflammatory glycoproteins, is more closely related to the leptin/adiponectin ratio than to glucose tolerance status. *Clin Biochem*. 2015 Aug 3;48(12):811–4.
129. Connelly MA, Gruppen EG, Wolak-Dinsmore J, Matyus SP, Riphagen IJ, Shalaurova I, et al. GlycA, a marker of acute phase glycoproteins, and the risk of incident type 2 diabetes mellitus: PREVEND study. *Clinica Chimica Acta*. 2016 Jan 15;452:10–7.
130. Würtz P, Tiainen M, Mäkinen VP, Kangas AJ, Soininen P, Saltevo J, et al. Circulating metabolite predictors of glycemia in middle-aged men and women. *Diabetes Care*. 2012 Aug;35(8):1749–56.

131. Akinkuolie AO, Pradhan AD, Buring JE, Ridker PM, Mora S. Novel Protein Glycan Side-Chain Biomarker and Risk of Incident Type 2 Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Jun 27;35(6):1544–50.
132. Gruppen EG, Connelly MA, Vart P, Otvos JD, Bakker SJL, Dullaart RPF. GlycA, a novel proinflammatory glycoprotein biomarker, and high-sensitivity C-reactive protein are inversely associated with sodium intake after controlling for adiposity: The Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease study. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2016 Aug 1;104(2):415–22.
133. Gruppen EG, Connelly MA, Otvos JD, Bakker SJL, Dullaart RPF. A novel protein glycan biomarker and LCAT activity in metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2015 Aug 1;45(8):850–9.
134. Otvos JD, Guyton JR, Connelly MA, Akapame S, Bittner V, Kopecky SL, et al. Relations of GlycA and lipoprotein particle subspecies with cardiovascular events and mortality: A post hoc analysis of the AIM-HIGH trial. *J Clin Lipidol.* 2018 Mar 1;12(2):348-355.e2.
135. Muhlestein JB, May HT, Galenko O, Knowlton KU, Otvos JD, Connelly MA, et al. GlycA and hsCRP are independent and additive predictors of future cardiovascular events among patients undergoing angiography: The intermountain heart collaborative study. *Am Heart J.* 2018 Aug 1;202:27–32.
136. McGarrah RW, Kelly JP, Craig DM, Haynes C, Jessee RC, Huffman KM, et al. A novel protein glycan-derived inflammation biomarker independently predicts cardiovascular disease and modifies the association of HDL subclasses with mortality. *Clin Chem.* 2017 Jan 1;63(1):288–96.

137. Dierckx T, Verstockt B, Vermeire S, Van Weyenbergh J. Glyca, a nuclear magnetic resonance spectroscopy measure for protein glycosylation, is a viable biomarker for disease activity in ibd. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):389–94.
138. Sands CJ, Guha IN, Kyriakides M, Wright M, Beckonert O, Holmes E, et al. Metabolic phenotyping for enhanced mechanistic stratification of chronic hepatitis C-induced liver fibrosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 Jan 10;110(1):159–69.
139. Ramachandran P, Xu G, Huang HH, Rice R, Zhou B, Lindpaintner K, et al. Serum Glycoprotein Markers in Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *J Proteome Res*. 2022 Apr 1;21(4):1083–94.
140. Gilden Tsai A, Wadden TA. Systematic Review: An Evaluation of Major Commercial Weight Loss Programs in the United States Background: Each year millions of Americans enroll in commer [Internet]. 2005. Available from: www.annals.org
141. O'Donovan S, Palermo C, Ryan L. Competency-based assessment in nutrition education: A systematic literature review. Vol. 35, *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 102–11.
142. Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1377–96.
143. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. Vol. 16, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 35–56.

144. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1128/MMBR>
145. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First foods and gut microbes. *Front Microbiol.* 2017 Mar 6;8(MAR).
146. Gallè F, Valeriani F, Cattaruzza MS, Gianfranceschi G, Liguori R, Antinozzi M, et al. Mediterranean diet, physical activity and gut microbiome composition: A cross-sectional study among healthy young italian adults. *Nutrients.* 2020 Jul 1;12(7).
147. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SEK, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015 Nov 1;64(11):1744–54.
148. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014 Apr 29;5.
149. Venegas DP, De La Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs) mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. Vol. 10, *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media S.A.; 2019.
150. Hryckowian AJ, Van Treuren W, Smits SA, Davis NM, Gardner JO, Bouley DM, et al. Microbiota-Accessible carbohydrates suppress *Clostridium difficile* infection in a murine model. *Nat Microbiol.* 2018 Jun 1;3(6):662–9.

151. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016 Nov 17;167(5):1339-1353.e21.
152. Tsai HJ, Hung WC, Hung WW, Lee YJ, Chen YC, Lee CY, et al. Circulating Short-Chain Fatty Acids and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Severity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2023 Apr 1;15(7).
153. Xiong J, Chen X, Zhao Z, Liao Y, Zhou T, Xiang Q. A potential link between plasma short-chain fatty acids, TNF- α level and disease progression in non-alcoholic fatty liver disease: A retrospective study. *Exp Ther Med*. 2022 Jul 28;24(3).
154. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010 Mar 1;91(3):535–46.
155. Saberi M, Woods NB, de Luca C, Schenk S, Lu JC, Bandyopadhyay G, et al. Hematopoietic Cell-Specific Deletion of Toll-like Receptor 4 Ameliorates Hepatic and Adipose Tissue Insulin Resistance in High-Fat-Fed Mice. *Cell Metab*. 2009 Nov 4;10(5):419–29.
156. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761–72.
157. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008 Jun;57(6):1470–81.

158. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab.* 2015 Oct 6;22(4):658–68.
159. Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10^{-/-}* mice. Vol. 487, *Nature*. 2012. p. 104–8.
160. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013 May;19(5):576–85.
161. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell.* 2016 Mar 24;165(1):111–24.
162. Butler LM, Sinha R, Millikan RC, Martin CF, Newman B, Gammon MD, et al. Heterocyclic amines, meat intake, and association with colon cancer in a population-based study. *Am J Epidemiol.* 2003 Mar 1;157(5):434–45.
163. Ijssennagger N, Belzer C, Hooiveld GJ, Dekker J, Van Mil SWC, Müller M, et al. Gut microbiota facilitates dietary heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Aug 11;112(32):10038–43.
164. Anhe FF, Roy D, Pilon G, Dudonné S, Matamoros S, Varin T V., et al. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut.* 2015 Jun 1;64(6):872–83.

165. Yammine A, Namsi A, Vervandier-Fasseur D, Mackrill JJ, Lizard G, Latruffe N. Polyphenols of the mediterranean diet and their metabolites in the prevention of colorectal cancer. *Molecules*. 2021 Jun 1;26(12).
166. Tian Y, Yang W, Chen G, Men C, Gu Y, Song X, et al. An important link between the gut microbiota and the circadian rhythm: imply for treatments of circadian rhythm sleep disorder. Vol. 31, *Food Science and Biotechnology*. The Korean Society of Food Science and Technology; 2022. p. 155–64.
167. King CH, Desai H, Sylvetsky AC, LoTempio J, Ayanyan S, Carrie J, et al. Baseline human gut microbiota profile in healthy people and standard reporting template. *PLoS One*. 2019 Sep 1;14(9).
168. Clarke SF, Murphy EF, O’Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014 Dec 1;63(12):1913–20.
169. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, Moore R, Cook MD, White BA, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2018 Apr 1;50(4):747–57.
170. Zhao X, Zhang Z, Hu B, Huang W, Yuan C, Zou L. Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise. *Front Microbiol*. 2018 Apr 20;9(APR).
171. Leylabadlo HE, Ghotaslou R, Feizabadi MM, Farajnia S, Moaddab SY, Ganbarov K, et al. The critical role of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health: An overview. *Microb Pathog*. 2020 Dec 1;149.

172. Fu X, Liu Z, Zhu C, Mou H, Kong Q. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. Vol. 59, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Ltd.; 2019. p. S130–52.
173. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic T reg cell homeostasis. *Science* (1979). 2013;341(6145):569–73.
174. Ticinesi A, Mancabelli L, Tagliaferri S, Nouvenne A, Milani C, Del Rio D, et al. The gut–muscle axis in older subjects with low muscle mass and performance: a proof of concept study exploring fecal microbiota composition and function with shotgun metagenomics sequencing. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 1;21(23):1–16.
175. Martone AM, Marzetti E, Calvani R, Picca A, Tosato M, Santoro L, et al. Exercise and Protein Intake: A Synergistic Approach against Sarcopenia. Vol. 2017, *BioMed Research International*. Hindawi Limited; 2017.
176. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Vol. 48, *Age and Ageing*. Oxford University Press; 2019. p. 16–31.
177. Calvani R, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Cesari M, Pesce V, et al. The “BIOmarkers associated with Sarcopenia and PHysical frailty in EldeRly pErsons” (BIOSPHERE) study: Rationale, design and methods. *Eur J Intern Med*. 2018 Oct 1;56:19–25.
178. Martone AM, Marzetti E, Calvani R, Picca A, Tosato M, Santoro L, et al. Exercise and Protein Intake: A Synergistic Approach against Sarcopenia. Vol. 2017, *BioMed Research International*. Hindawi Limited; 2017.

179. Marzetti E, Calvani R, Cesari M, Buford TW, Lorenzi M, Behnke BJ, et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: From signaling pathways to clinical trials. Vol. 45, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Elsevier Ltd; 2013. p. 2288–301.
180. Landi F, Marzetti E, Martone AM, Bernabei R, Onder G. Exercise as a remedy for sarcopenia. Vol. 17, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2014. p. 25–31.
181. Bischoff SC, Bager P, Escher J, Forbes A, Hébuterne X, Hvas CL, et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*. 2023 Mar 1;42(3):352–79.
182. Aya V, Flórez A, Perez L, Ramírez JD. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PLoS One*. 2021 Feb 1;16(2 February).
183. Casanova MJ, Chaparro M, Molina B, Merino O, Batanero R, Dueñas-Sadornil C, et al. Prevalence of malnutrition and nutritional characteristics of patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(12):1430–9.
184. Roncoroni L, Gori R, Elli L, Tontini GE, Doneda L, Norsa L, et al. Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
185. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *American Journal of Gastroenterology*. 2011 Apr;106(4):563–73.

186. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, De Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970–7.
187. Li F, Liu X, Wang W, Zhang D. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Vol. 27, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 623–30.
188. Lo CH, Khandpur N, Rossato SL, Lochhead P, Lopes EW, Burke KE, et al. Ultra-processed Foods and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Jun 1;20(6):e1323–37.
189. Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO, Abreu MT, Kamm MA, Gibson PR, et al. Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. Vol. 18, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2020. p. 1381–92.
190. Albenberg L, Brensinger CM, Wu Q, Gilroy E, Kappelman MD, Sandler RS, et al. A Diet Low in Red and Processed Meat Does Not Reduce Rate of Crohn's Disease Flares. *Gastroenterology*. 2019 Jul 1;157(1):128-136.e5.
191. Chicco F, Magrì S, Cingolani A, Paduano D, Pesenti M, Zara F, et al. Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jan 1;27(1):1–9.
192. Hart A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Bergmann MM, Boeing H, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of

- ulcerative colitis: A nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*. 2009 Dec;58(12):1606–11.
193. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, De Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2014 May 1;63(5):776–84.
194. He C, Bassik MC, Moresi V, Sun K, Wei Y, Zou Z, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature*. 2012 Jan 26;481(7382):511–5.
195. Liu Y, Nguyen PT, Wang X, Zhao Y, Meacham CE, Zou Z, et al. TLR9 and beclin 1 crosstalk regulates muscle AMPK activation in exercise. *Nature*. 2020 Feb 27;578(7796):605–9.
196. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. Vol. 8, *Journal of Sport and Health Science*. Elsevier B.V.; 2019. p. 201–17.
197. Cook MD, Martin SA, Williams C, Whitlock K, Wallig MA, Pence BD, et al. Forced treadmill exercise training exacerbates inflammation and causes mortality while voluntary wheel training is protective in a mouse model of colitis. *Brain Behav Immun*. 2013 Oct;33:46–56.
198. Persson P gunnar, LEIJONMARCKt OLLE BERNELL C eric, Hellers G, Ahlbom A. Risk Indicators for Inflammatory Bowel Disease [Internet]. Vol. 22, *International Journal of Epidemiology* © International Epidemiological Association. 1993. Available from: <http://ije.oxfordjournals.org/>

199. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: Prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ (Online)*. 2013;347.
200. Chan SSM, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Teucher B, et al. Body mass index and the risk for crohn's disease and ulcerative colitis: Data from a european prospective cohort study (The IBD in EPIC Study). *American Journal of Gastroenterology*. 2013 Apr;108(4):575–82.
201. Qalqili TR, Rayyan YM, Tayyem RF. Lifestyle and dietary factors associated with inflammatory bowel disease among jordanian patients. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2021;30(1):37–45.
202. Vogelaar L, Van Den Berg-Emons R, Bussmann H, Rozenberg R, Timman R, Van Der Woude CJ. Physical fitness and physical activity in fatigued and non-fatigued inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(11):1357–67.
203. Amireault S, Godin G. The godin-shephard leisure-time physical activity questionnaire: Validity evidence supporting its use for classifying healthy adults into active and insufficiently active categories. *Percept Mot Skills*. 2015;120(2):604–22.
204. Gatt K, Schembri J, Katsanos KH, Christodoulou D, Karmiris K, Kopylov U, et al. Inflammatory bowel disease [IBD] and physical activity: A study on the impact of diagnosis on the level of exercise amongst patients with IBD. *J Crohns Colitis*. 2019;13(6):686–92.

205. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Mar 3;21(5):1063–71.
206. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. 2015; Available from: <http://www.prisma-statement.org/>
207. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, Webb M, Harrari G, Buch A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol*. 2012 May;56(5):1145–51.
208. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug 1;149(2):367-378.e5.
209. Koopman KE, Caan MWA, Nederveen AJ, Pels A, Ackermans MT, Fliers E, et al. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2014;60(2):545–53.
210. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, et al. Polyunsaturated Fatty Acids Ameliorate Hepatic Steatosis in Obese Mice by SREBP-1 Suppression. *Hepatology*. 2003;38(6):1529–39.
211. Levy JR, Clore JN, Stevens W. Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Decrease Hepatic Triglycerides in Fischer 344 Rats. *Hepatology*. 2004 Mar;39(3):608–16.

212. Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, Cedernaes J, Johansson HE, Larsson A, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes*. 2014;63(7):2356–68.
213. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clinical Nutrition*. 2006 Oct;25(5):816–23.
214. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 56, *Journal of Hepatology*. 2012. p. 944–51.
215. Lu W, Li S, Li J, Wang J, Zhang R, Zhou Y, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acid in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016.
216. Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1468–75.
217. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. Vol. 68, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2018. p. 1063–75.
218. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2009 Nov;51(5):918–24.
219. Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Nutrients*. 2019 Sep 1;11(9).

220. Yang Y, Zhang D, Feng N, Chen G, Liu J, Chen G, et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014 Nov 1;147(5):1031–42.
221. Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, Bravi F, Rossi M, Talamini R, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014 Mar;60(3):606–11.
222. George ES, Sood S, Broughton A, Cogan G, Hickey M, Chan WS, et al. The association between diet and hepatocellular carcinoma: A systematic review. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021. p. 1–23.
223. Gómez-gracia E, Ph D, Ruiz-gutiérrez V, Ph D, Fiol M, Ph D. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *Zeitschrift fur Gefassmedizin*. 2013;10(2):28.
224. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H, Tene L, Meir AY, et al. Effect of distinct lifestyle interventions on mobilization of fat storage pools CENTRAL magnetic resonance imaging randomized controlled trial. *Circulation*. 2018;137(11):1143–57.
225. Levine JA. Sick of sitting. Vol. 58, *Diabetologia*. Springer Verlag; 2015. p. 1751–8.
226. Grøntved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: A meta-analysis. Vol. 305, *JAMA*. American Medical Association; 2011. p. 2448–55.

227. Wijndaele K, Healy GN, Dunstan DW, Barnett AG, Salmon J, Shaw JE, et al. Increased cardiometabolic risk is associated with increased TV viewing time. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 Aug;42(8):1511–8.
228. Healy GN, Dunstan DW, Salmon JO, Cerin E, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Breaks in Sedentary Time Beneficial associations with metabolic risk. 2008; Available from: <http://www.theacti>
229. Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015 Nov 1;63(5):1229–37.
230. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. Vol. 67, *Journal of Hepatology.* Elsevier B.V.; 2017. p. 829–46.
231. St. George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;50(1):68–76.
232. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragogna F, Ntali G, Esposito A, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care.* 2007 Mar;30(3):683–8.
233. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: A population-based study. *Hepatology.* 2008;48(6):1791–8.

234. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017 Jan 1;66(1):142–52.
235. Hejazi K, Hackett D. Effect of Exercise on Liver Function and Insulin Resistance Markers in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
236. Pugh CJA, Sprung VS, Jones H, Richardson P, Shojaee-Moradie F, Umpleby AM, et al. Exercise-induced improvements in liver fat and endothelial function are not sustained 12 months following cessation of exercise supervision in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Obes.* 2016 Dec 1;40(12):1927–30.
237. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, et al. Visceral fat: A key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):449–57.
238. Kim D, Vazquez-Montesino LM, Li AA, Cholankeril G, Ahmed A. Inadequate Physical Activity and Sedentary Behavior Are Independent Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2020 Nov 1;72(5):1556–68.
239. Kim D, Konyn P, Cholankeril G, Ahmed A. Physical Activity Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Significant Fibrosis Measured by FibroScan. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022 Jun 1;20(6):e1438–55.
240. Heredia NI, Zhang X, Balakrishnan M, Daniel CR, Hwang JP, McNeill LH, et al. Physical activity and diet quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study in a representative sample of U.S. adults using NHANES 2017–2018. *Prev Med (Baltim).* 2022 Jan 1;154.

241. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018 Nov 20;320(19):2020–8.
242. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):121–9.
243. Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Feb 1;160(3):912–8.
244. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug 1;149(2):367-378.e5.
245. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88–93.
246. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25.
247. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):155–68.

248. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan;14(1):4–22.
249. Spekhorst LM, Visschedijk MC, Alberts R, Festen EA, Van Der Wouden EJ, Dijkstra G, et al. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7;20(41):15374–81.
250. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Vol. 68, *Gut*. NLM (Medline); 2019. p. s1–106.
251. Martínez-Domínguez SJ, García-Mateo S, Gargallo-Puyuelo CJ, Gallego Llera B, Refaie E, Callau P, et al. Crohn's disease is an independent risk factor for liver fibrosis in patients with inflammatory bowel disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2023 Oct; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620523003746>
252. Hernández-Camba A, Carrillo-Palau M, Ramos L, Alvarez-Buylla NH, Alonso-Abreu I, Hernández-Pérez A, et al. Carotid plaque assessment reclassifies patients with inflammatory bowel disease into very-high cardiovascular risk. *J Clin Med*. 2021 Apr 1;10(8).
253. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Vol. 21, *Current Cardiology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
254. Viola A, Monterubbianesi R, Scalisi G, Furfaro F, Rea M, Saibeni S, et al. Late-onset Crohn's disease: A comparison of disease behaviour and therapy with

- younger adult patients: The Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease “AGED” study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov 1;31(11):1361–9.
255. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn’s disease. Vol. 389, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1741–55.
256. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, De La Fuente M, Torres-Riquelme A, Díaz-Jiménez D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. Vol. 23, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2017. p. 6628–38.
257. Bigeh A, Sanchez A, Maestas C, Gulati M. Inflammatory bowel disease and the risk for cardiovascular disease: Does all inflammation lead to heart disease? Vol. 30, *Trends in Cardiovascular Medicine*. Elsevier Inc.; 2020. p. 463–9.
258. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. Vol. 69, *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 2672–82.
259. Martínez-Domínguez SJ, García-Mateo S, Gargallo-Puyuelo CJ, Gallego-Llera B, Callau P, Mendi C, et al. Inflammatory Bowel Disease Is an Independent Risk Factor for Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease in Lean Individuals. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Aug 22;
260. Vrdoljak J, Vilović M, Živković PM, Hadjina IT, Rušić D, Bukić J, et al. Mediterranean diet adherence and dietary attitudes in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2020 Nov 1;12(11):1–14.

261. Monteagudo C, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Lorenzo-Tovar ML, Tur JA, Olea-Serrano F. Proposal of a mediterranean diet serving score. *PLoS One*. 2015 Jun 2;10(6).
262. Vitale M, Masulli M, Calabrese I, Rivellese AA, Bonora E, Signorini S, et al. Impact of a mediterranean dietary pattern and its components on cardiovascular risk factors, glucose control, and body weight in people with type 2 diabetes: A real-life study. *Nutrients*. 2018 Aug 10;10(8).
263. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. Vol. 24, *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2019. p. 18–33.
264. Bilski J, Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Sliwowski Z, Brzozowski T. The role of physical exercise in inflammatory bowel disease. Vol. 2014, *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation; 2014.
265. Otvos JD, Shalurova I, Wolak-Dinsmore J, Connelly MA, Mackey RH, Stein JH, et al. GlycA: A composite nuclear magnetic resonance biomarker of systemic inflammation. *Clin Chem*. 2015 May 1;61(5):714–23.
266. Ndumele CE, Nasir K, Conceição RD, Carvalho JAM, Blumenthal RS, Santos RD. Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Aug;31(8):1927–32.
267. Moreno-Vedia J, Rosales R, Ozcariz E, Llop D, Lahuerta M, Benavent M, et al. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Glycoprotein A and B Assessed by ¹H-NMR in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jan 10;12.

268. Van Der Sloot KWJ, Joshi AD, Bellavance DR, Gilpin KK, Stewart KO, Lochhead P, et al. Visceral Adiposity, Genetic Susceptibility, and Risk of Complications Among Individuals with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2017 Jan;23(1):82–8. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/23/1/82-88/4595525>
269. Lorenzo C, Festa A, Hanley AJ, Rewers MJ, Escalante A, Haffner SM. Novel protein glycan-derived markers of systemic inflammation and c-reactive protein in relation to glycemia, insulin resistance, and insulin secretion. *Diabetes Care*. 2017;40(3):375–82.
270. Lawler PR, Mora S. Glycosylation Signatures of Inflammation Identify Cardiovascular Risk. *Circ Res* [Internet]. 2016 Nov 11;119(11):1154–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.116.310005>
271. Lin Y, Zhu J, Pan L, Zhang J, Tan Z, Olivares J, et al. A Panel of Glycopeptides as Candidate Biomarkers for Early Diagnosis of NASH Hepatocellular Carcinoma Using a Stepped HCD Method and PRM Evaluation. *J Proteome Res*. 2021;20(6):3278–89.
272. Younes R, Caviglia GP, Govaere O, Rosso C, Armandi A, Sanavia T, et al. Long-term outcomes and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2021 Oct 1;75(4):786–94.
273. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Vol. 34, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011. p. 274–85.

274. Foroughi M, Maghsoudi Z, Khayyatzadeh S, Ghiasvand R, Askari G, Iraj B. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver. *Adv Biomed Res.* 2016;5(1):28.
275. Jiang Y, Jarr K, Layton C, Gardner CD, Ashouri JF, Abreu MT, et al. Therapeutic implications of diet in inflammatory bowel disease and related immune-mediated inflammatory diseases. Vol. 13, *Nutrients.* MDPI AG; 2021. p. 1–17.
276. Barrea L, Balato N, Di Somma C, Macchia PE, Napolitano M, Savanelli MC, et al. Nutrition and psoriasis: Is there any association between the severity of the disease and adherence to the Mediterranean diet? *J Transl Med.* 2015 Jan 27;13(1).
277. Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, González-Soltero R, Pérez M, Montalvo-Lominchar MG, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One.* 2017 Feb 1;12(2).
278. Hu Q, Ren J, Li G, Wu X, Li J. The impact of obesity on the clinical course of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medical Science Monitor.* 2017;23:2599–606.
279. Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Obesity in IBD: Epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. Vol. 14, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* Nature Publishing Group; 2017. p. 110–21.
280. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:1–7.