

STEATOSI EPATICA

UN PROBLEMA SOCIALE CHE PREOCCUPA MOLTO

La steatosi epatica (fegato grasso) è un quadro clinico sempre più frequente nella nostra società, soprattutto fra i giovani e giovanissimi, determinato da errate abitudini alimentari, sedentarietà e abuso di alcol.

Obesità, sindrome metabolica, steatosi epatica rappresentano, ormai, una emergenza sociale per le tante complicanze che possono determinare sia sul versante cardiovascolare che epatico.

Su un problema così grave e diffuso, il Dipartimento di Nutrizione dell'Università Federico II di Napoli, è da sempre molto impegnato e nell'ambito dell' ampia attività di ricerca sull'argomento, ha condotto uno studio in doppi cieco, randomizzato su pazienti obesi-sovrappeso con steatosi epatica, di seguito riportato in originale.

I pazienti sono stati attentamente selezionati ed inseriti nello studio in due gruppi randomizzati. Tutti sono stati sottoposti a dieta ipocalorica , con restrizione del 40%.

Un gruppo ha ricevuto un prodotto a base di antiossidanti, Silimarina, Vitamina E e Glutazione ridotto, il nostro EPACLIN PLUS, l'altro gruppo ha ricevuto il placebo.

Dallo studio emergono due fondamentali aspetti:

Un corretto regime alimentare ed un sano stile di vita consentono di migliorare questo quadro clinico e determinare una regressione del grado di severità della steatosi. Nei pazienti che adottano queste misure, la terapia con antiossidanti, EPACLIN PLUS, una cps/die per cicli di 2-3 mesi, consente di ottenere risultati ancora più importanti, una regressione ancora più importante del grado di severità della steatosi.

Segue il lavoro in originale pubblicato su "NUTRIENTS".



Articolo

L'effetto sinergico di una supplementazione con un nutraceutico associato ad una dieta mediterranea ipocalorica in una popolazione di adulti sovrappeso/obesi con NAFLD

Chiurazzi Martina^o, Cacciapuoti Nunzia^o, Di Lauro Mariastella, Nasti Gilda, Ceparano Margherita, Salomone Elisabetta, Guida Bruna and Lonardo Maria Serena

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli "Federico II", Italia

* Autore corrispondente: Martina Chiurazzi, PhD, martinachiurazzi88@gmail.com

^o Questi autori hanno contribuito ugualmente a questo lavoro e condividono il primo nome.

Citazione: Chiurazzi, M.; Cacciapuoti, N.; Di Lauro, M.; Nasti, G.; Ceparano, M.; Salomone, E.; Guida, B.; Lonardo, M.S. The Synergic Effect of a Nutraceutical Supplementation Associated to a Mediterranean Hypocaloric Diet in a Population of Overweight/Obese Adults with NAFLD. *Nutrients* 2022, 14, 4750. <https://doi.org/10.3390/nu14224750>

Ricevuto: 17/10/2022

Accettato: 07/11/2022

Pubblicato: 10/11/2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Il sovrappeso e l'obesità sono spesso associati alla Steatosi Epatica Non-Alcolica (NAFLD). Lo scopo dello studio è stato quello di valutare gli effetti di una supplementazione con un nutraceutico associato ad una dieta mediterranea-ipocalorica (MHD) sul miglioramento del grado di steatosi epatica valutato con esame ultrasonografico (ULS) in pazienti sovrappeso/obesi con NAFLD. 68 soggetti (IMC ≥ 25 kg/m²) con NAFLD sono stati reclutati, randomizzati in 2 gruppi e trattati per 3 mesi: il gruppo N è stato trattato con MHD più un'integrazione nutraceutica (vitamina E, L-glutazione, silimarina e composti epatoattivi); il gruppo C trattato solo con MHD. Misure antropometriche, composizione corporea, parametri biochimici e indice di steatosi epatica (ISE) sono stati valutati in basale e dopo 3 mesi; i pazienti con ISE >36 sono stati sottoposti a ecografia epatica per determinare il grado di steatosi epatica (3 grave, 2 moderata, 1 lieve). In tutti i pazienti è stato osservato un miglioramento significativo dei parametri nutrizionali e biochimici al termine del trattamento. Dopo il trattamento, il gruppo N ha mostrato un miglioramento significativo della steatosi epatica, sia secondo il grado di steatosi (l'11,1% e il 5,6% dei pazienti con steatosi epatica lieve e moderata, rispettivamente, hanno mostrato una regressione completa della NAFLD; il 33,3% e il 22,2% dei pazienti con steatosi epatica moderata e grave, rispettivamente, hanno mostrato una regressione a steatosi epatica lieve), sia in base all'ISE ($49,3 \pm 10,1$ vs. $43,3 \pm 9,0$, $p = 0,01$), suggerendo che una corretta alimentazione è ancora la scelta migliore, anche se l'uso di integratori specifici può migliorare l'efficacia dell'intervento dietetico nei pazienti sovrappeso/obesi con NAFLD.

Parole chiave: steatosi epatica; supplementazione nutraceutica; obesità

1. Introduzione

L'obesità, caratterizzata da un accumulo patologico di grasso corporeo, rappresenta uno dei maggiori problemi di salute pubblica a livello mondiale ed è spesso associata ad un aumentato rischio di Steatosi Epatica Non-Alcolica (NAFLD) [1]. La NAFLD è definita quando vi è evidenza istologica di sola steatosi epatica, mentre la steatoepatite non alcolica (NASH) è definita quando si osservano steatosi, infiammazione lobulare e ingrossamento degli epatociti, con o senza fibrosi perisinusoidale. Inoltre, la mortalità complessiva nella NAFLD è significativamente aumentata a causa delle complicanze cardiovascolari ed epatiche che progrediscono, nella malattia epatica allo stadio terminale, nella cirrosi o nel carcinoma epatocellulare [2,3].

La NAFLD è generalmente identificata come la manifestazione epatica della sindrome metabolica (MetS). Questa condizione, infatti, è spesso associata al diabete mellito di tipo 2 (DM2), così come alla dislipidemia (elevati livelli plasmatici di TG e/o basse concentrazioni plasmatiche di colesterolo HDL) e ipertensione arteriosa [4, 5, 6].

La fisiopatologia della NAFLD è complessa, multifattoriale e non ancora del tutto nota; fattori dietetici, così come l'insulino-resistenza, fattori genetici e alterazioni del microbiota intestinale sembrano essere coinvolti nell'insorgenza della NAFLD [7, 8, 9].

Ad oggi, la diagnosi di NAFLD si basa sull'esclusione di altre cause di steatosi epatica, come il consumo in atto o pregresso di quantità significative di alcol (l'European Association for the Study of the Liver, indica come "quantità significative" di alcol con effetto epatotossico, 30 g al giorno per gli uomini e 20 g al giorno per le donne), e ciò è supportato da test di laboratorio e tecniche di imaging [10, 11].

Livelli sierici elevati di transaminasi quali l'aspartato-aminotransferasi (AST) e l'alanina-aminotransferasi (ALT) rappresentano le alterazioni biochimiche più comuni in corso di NAFLD [12,13]. Oltre ai markers di laboratorio anche esami strumentali sono utilizzati per diagnosticare la presenza e la gravità della NAFLD. L'ecografia, grazie alla sua facile disponibilità e ai costi contenuti, rappresenta ancora lo strumento diagnostico di prima linea per la steatosi epatica, anche se questa tecnica non è in grado di rilevare la steatosi di grado molto lieve o di distinguere la NASH dalla NAFLD; la cirrosi può essere diagnosticata solo nei casi avanzati [4]. La biopsia epatica rappresenta il gold standard per valutare la gravità della NAFLD, ma presenta limiti ben noti, tra cui l'invasività, le complicanze rare ma potenzialmente letali e il costo [14, 15].

Gli obiettivi terapeutici nei pazienti con NAFLD mirano a rallentare o arrestare la progressione della malattia e a migliorare la steatosi, al fine di prevenire l'infiammazione e la fibrosi [4].

Ad oggi, la terapia di prima linea per la NAFLD si basa su cambiamenti dello stile di vita per indurre la perdita di peso, attraverso la restrizione calorica e l'attività fisica [16, 17].

Nel 2017, Abenavoli L. et al. hanno dimostrato che la dieta mediterranea da sola può migliorare i parametri antropometrici e il profilo lipidico, oltre a contribuire a rallentare l'accumulo di grasso epatico e la rigidità del tessuto epatico. Inoltre, la dieta mediterranea associata ad integrazioni di antiossidanti può contribuire a migliorare la sensibilità all'insulina, dato a sostegno di un possibile ruolo della supplementazione di antiossidanti come terapia sinergica nei pazienti con NAFLD [18]. Attualmente non esistono farmaci specifici approvati per la terapia della NAFLD/NASH; inoltre, i trattamenti farmacologici specifici in grado di migliorare la malattia epatica sono utilizzati solo nei pazienti con NASH avanzata e fibrosi. Negli ultimi anni, è stata posta una crescente attenzione sugli effetti benefici esercitati da diversi nutraceutici nel trattamento di molte malattie; sono stati proposti diversi tipi di sostanze anche per il trattamento della NAFLD/NASH [19].

Molti studi, infatti, hanno riportato le proprietà antiossidanti, antinfiammatorie ed epatoprotettive di alcune sostanze naturalmente presenti negli alimenti e nelle piante, come la vitamina E, l'L-Glutatione e la Silimarina, suggerendo il loro possibile ruolo benefico in molte condizioni fisiopatologiche [20]. In particolare, alcuni studi hanno mostrato gli effetti di un'integrazione con silimarina sulla riduzione dei livelli ematici degli enzimi epatici, dei biomarcatori sierici e dei risultati ultrasonografici nei pazienti con NAFLD, nonché gli effetti di un'integrazione di vitamina E e glutatione sul miglioramento delle anomalie epatiche. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che la combinazione di silimarina con altre sostanze antiossidanti come Vitamina C, Vitamina E, Coenzima Q10, L-Glutatione e Selenometionina potrebbe essere in grado di migliorare l'efficacia della silimarina [21]. Nel 2015, Aller R. et al. hanno dimostrato che l'integrazione con silimarina più vitamina E in una dieta ipocalorica può migliorare la funzione epatica, un cambiamento osservato anche nei pazienti che non avevano raggiunto una perdita di peso del 5% [22]. Pertanto, in accordo con precedenti studi che dimostrano gli effetti epatoprotettivi di sostanze come la Vitamina E, il L-Glutatione e la Silimarina nella NAFLD, lo scopo del presente studio è stato quello di valutare gli effetti sinergici di una supplementazione nutraceutica caratterizzata dall'associazione di Vitamina E, L-Glutatione e Silimarina in combinazione con alcuni composti epatoattivi come la Vitamina B12, la L-metionina, la L-cisteina e i fosfolipidi della soia associati anche ad una dieta Mediterranea ipocalorica (MHD) sul miglioramento del grado di steatosi epatica in pazienti con NAFLD [23-31].

2. Materiali e metodi

Disegno dello Studio

Studio clinico controllato randomizzato in doppio cieco. Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Napoli "Federico II" (codice identificativo del progetto 125/17) e tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato.

Sono stati reclutati 68 soggetti sovrappeso/obesi con indice di massa corporea (IMC) ≥ 25 kg/m² e diagnosi di NAFLD che afferivano agli ambulatori del Programma Infradipartimentale "Dietoterapia nel trapianto e nell'insufficienza renale cronica" della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Napoli "Federico II". Dopo le valutazioni basali, i soggetti sono stati randomizzati in 2 gruppi e trattati per 3 mesi: Il primo gruppo (36 pazienti) è stato trattato con dieta ipocalorica mediterranea (MHD) più supplementazione nutraceutica (Vitamina E, L-glutazione, silimarina e composti epatoattivi) (gruppo N); il secondo gruppo (32 pazienti) è stato trattato solo con MHD (gruppo C).

I soggetti appartenenti al gruppo N sono stati trattati per 3 mesi con 550 mg/die di supplementazione nutraceutica caratterizzata da Vitamina E, L-glutazione e silimarina più composti epato-attivi (Vitamina B12, L-metionina, L-cisteina e fosfolipidi di soia) (Tabella 1).

Tale supplementazione nutraceutica non è associata a rischi per la salute. Il nutraceutico somministrato è registrato nel "Registro degli integratori" del Ministero della Salute (codice 86075).

La mancata assunzione di capsule per due o più giorni ha rappresentato un criterio di esclusione dallo studio.

Sono stati esclusi i pazienti affetti da patologie come la sindrome da malassorbimento intestinale, la malattia renale cronica, il cancro, patologie della tiroide e altre malattie croniche del fegato come la cirrosi epatica, l'epatite virale cronica e l'epatite alcolica. Inoltre, i pazienti con consumo giornaliero di alcol sono stati esclusi dallo studio per evitare l'effetto negativo dell'alcol sulla funzione e sui parametri epatici. In particolare, sono stati esclusi dallo studio tutti i pazienti con consumo giornaliero di alcol (superiore a 20 g e 30 g di alcol per donne e uomini, rispettivamente, secondo la European Association for the Study of the Liver) o che facevano un alto consumo di alcol durante i fine settimana. Per verificare la compliance, a ciascun paziente sono stati somministrati dei questionari di frequenza alimentare (FFQ) per raccogliere informazioni sull'assunzione di bevande alcoliche.

Tabella 1. Composizione chimica delle capsule di nutraceutico

	Informazioni Nutrizionali®
INGREDIENTI	Quantità per cps
Tocoferolo (Vit. E)	10 mg
Cianocobalamina (Vit. B12)	1 mcg
L-Metionina	100 mg
L-Cisteina	100 mg
L-Glutazione	50 mg
Fosfolipidi della soia	40 mg
Silybum marianum E.S. Tit. min.70% in silimarina	285,72 mg

Protocollo di Studio

I soggetti sono stati valutati al momento del reclutamento (tempo T0) e dopo 3 mesi (tempo T1) di trattamento, utilizzando protocolli standardizzati (Figura 1).

Lo stato nutrizionale è stato valutato mediante misure antropometriche: peso (Seca GmbH & Co KG, Amburgo, Germania), altezza (stadiometro a parete con un'approssimazione di 0,1 cm), indice di massa corporea (IMC), circonferenza vita (CV) e circonferenza fianchi (CF)[32]. Per valutare la composizione corporea, è stata eseguita l'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA) mediante Bioimpedenziometro tetrapolare (RJL 101; Akern SRL, Firenze, Italia). La BIA è stata eseguita con una misurazione a singola frequenza (50 kHz) [33]. L'indice di steatosi epatica [ISE = $8 \text{ (ALT/AST)} + \text{IMC} + (2, \text{ se diabete mellito}) + (2, \text{ se donna})$, (con valori < 30 che escludono e valori > 36 che confermano la presenza di steatosi)], è stato valutato in entrambi i gruppi per predire la presenza di steatosi epatica [34, 35]. La presenza di diabete mellito è stata definita con la presenza di una glicemia a digiuno $\geq 126 \text{ mg/dL}$ o il trattamento con farmaci antidiabetici. Successivamente, tutti i pazienti con ISE > 36 sono stati reclutati e sottoposti a ecografia epatica per determinare il grado di steatosi epatica (3 grave, 2 moderata, 1 lieve).

Durante il corso del trattamento sono stati monitorati parametri ematici come la glicemia (Gly), il colesterolo totale (Col-tot), colesterolo HDL (Col-HDL), colesterolo LDL (Col-LDL), Trigliceridi (Try), transaminasi (AST e ALT).

DIAGRAMMA DI FLUSSO DELLO STUDIO

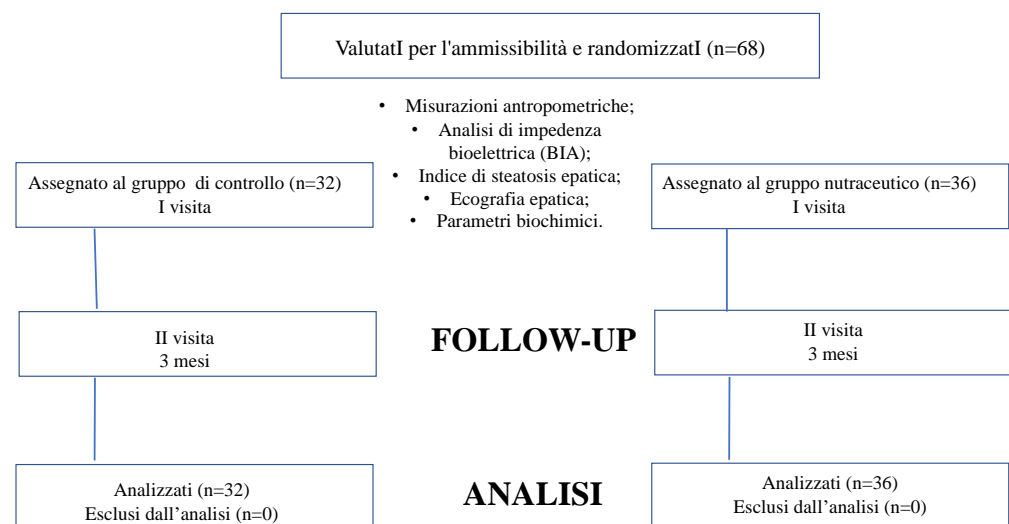


Figura 1. Diagramma di flusso illustrante lo studio di popolazione.

Trattamento dietetico e Compliance

In entrambi i gruppi, per ogni paziente, è stata elaborata una dieta personalizzata, in accordo con i LARN (Livelli di Assunzione Raccomandata di Nutrienti) [36]. Una dieta ipocalorica mediterranea (con una restrizione calorica del 40% del fabbisogno energetico totale), con il 55-60% dell'apporto calorico totale in carboidrati (carboidrati raffinati <15%), il 10-15% in proteine e il 20-25% in lipidi (<7% da grassi saturi), è stata raccomandata a tutti i pazienti in sovrappeso/obesi [37].

L'aderenza all'intervento dietetico e all'integrazione nutraceutica è stata valutata, rispettivamente, monitorando l'assunzione di cibo attraverso un questionario di frequenza

alimentare e un questionario che chiedeva a ciascun volontario di registrare il momento del consumo dell'integratore, all'inizio e alla fine dello studio.

Analisi statistica

Tutti i dati sono stati espressi come media \pm deviazione standard (DS). I dati sono stati analizzati con il programma SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Chicago, IL, USA). Sono stati eseguiti t-test a campioni appaiati, t-test a campioni indipendenti e test del chi-quadro. La significatività statistica è stata fissata a $p < 0,05$.

3. Risultati

Tutti i pazienti sono stati accuratamente valutati al basale e dopo 3 mesi di trattamento. Al tempo 0, tra i due gruppi non sono state osservate differenze significative nei parametri a eccezione del Colesterolo HDL ($p = 0.000$ Gruppo C vs. Gruppo N), del Colesterolo LDL ($p = 0.003$ Gruppo C vs. Gruppo N), LDL/HDL ratio ($p = 0.01$ Gruppo C vs. Gruppo N) e TG/HDL ratio ($p = 0.03$ Gruppo C vs. Gruppo N) (Tabella 2). Attraverso i questionari alimentari, si è osservato che tutti i pazienti avevano avuto un'alta aderenza alla dieta Mediterranea (dati non mostrati). Alla fine del trattamento, i pazienti di entrambi i gruppi hanno mostrato un significativo miglioramento dello stato nutrizionale, così come della composizione corporea, del grado di steatosi, dell'indice di steatosi epatica e dei parametri biochimici rispetto alla prima visita (Tabella 3).

Tabella 2. Caratteristiche cliniche basali dei partecipanti. I dati sono riportati come media \pm DS. * $p < 0.05$ vs Gruppo N.

Stato nutrizionale e composizione corporea		
	Gruppo N (n.=36)	Gruppo C (n=32)
Maschi, n° (%)	16 (44.4)	16 (50)
Età, anni	56.1 \pm 9.9	59.8 \pm 10.9
Peso, kg	100.3 \pm 19.2	92.1 \pm 17.8
IMC, kg/m ²	36.0 \pm 8.6	33.9 \pm 6.6
Circonferenza vita, cm	110.0 \pm 15.4	104.1 \pm 11.3
Circonferenza fianchi, cm	117.8 \pm 13.9	113.1 \pm 13.7
Acqua totale corporea %	46.9 \pm 8.7	48.5 \pm 7.8
Massa grassa %	36.9 \pm 12.5	35.2 \pm 11.4
Massa magra %	63.1 \pm 12.5	62.7 \pm 11.9
Comorbidità		
	Gruppo N (n.=36)	Gruppo C (n=32)
Grado di steatosi		
Pazienti, n° (%)		
Lieve	4 (11.1)	6 (18.8)
Moderato	18 (50)	16 (50)
Grave	14 (38.9)	10 (31.2)
Indice di steatosi epatica	49.3 \pm 10.1	46.9 \pm 7.6
Diabete n (%)		
No prediabete o diabete	24 (66.7)	24 (75)
Prediabete	12 (33.3)	8 (25)
Diabete	0 (0)	0 (0)
Parametri metabolici plasmatici		
	Gruppo N (n.=36)	Gruppo C (n=32)
Glucosio, mg/dL	105.6 \pm 25.9	101.1 \pm 22.5

Colesterolo totale, mg/dL	207.9 ± 49.7	213.1 ± 42.3
Colesterolo HDL, mg/dL	40.9 ± 13.8	59.4 ± 19.6 *
Colesterolo LDL, mg/dL	204.3 ± 56.9	180.5 ± 41.2 *
LDL/HDL ratio	5.6 ± 3.1	3.4 ± 1.4 *
TG/HDL ratio	4.3 ± 2.4	2.7 ± 1.8 *
Trigliceridi, mg/dL	159.4 ± 65.9	133.8 ± 53.0
AST	38.5 ± 15.6	36.9 ± 13.0
ALT	53.8 ± 28.8	54.0 ± 21.1
Altre caratteristiche		
	Gruppo N	Gruppo C
	(n.=36)	(n=32)
Fumatori n (%)	26 (72)	22 (69)

Abbreviazioni: DS, deviazione standard; T0, condizioni basali; T1, dopo 3 mesi di trattamento; IMC, indice di massa corporea (Kg/m²); AST, aspartato amino transferasi (UI/l); ALT, alanina amino transferasi (UI/l).

Tabella 3. Misurazioni antropometriche, grado di steatosi epatica, parametri biochimici, composizione corporea e indice di steatosi epatica al basale e dopo 3 mesi di trattamento. I dati sono riportati come media ± DS. * p<0.05 vs T0; °p<0.05 vs T1 Gruppo N.

Stato nutrizionale e composizione corporea				
	Gruppo N		Gruppo C	
	(n.=36)		(n.=36)	
	T0	T1	T0	T1
Peso, kg	100.3 ± 19.2	92.8 ± 19.6 *	92.1 ± 17.8	84.7 ± 12.2 *
IMC, kg/m²	36.7 ± 8.6	34.0 ± 8.4 *	33.9 ± 6.6	31.8 ± 5.7 *
Circonferenza vita, cm	110.0 ± 15.4	103.7 ± 14.9 *	104.1 ± 11.3	97.5 ± 11.0 *
Circonferenza fianchi, cm	117.8 ± 13.9	114.0 ± 12.1 *	113.1 ± 13.7	110.3 ± 11.8 *
Acqua totale corporea %	46.9 ± 8.7	49.3 ± 9.2 *	48.5 ± 7.8	50.5 ± 7.3 *
Massa grassa %	36.9 ± 12.5	33.7 ± 13.6 *	35.2 ± 11.4	32.6 ± 10.7 *
Massa magra %	63.1 ± 12.5	66.0 ± 13.6 *	62.7 ± 11.9	67.3 ± 10.8 *
Comorbidità				
	Gruppo N		Gruppo C	
	(n.=36)		(n=32)	
	T0	T1	T0	T1
Grado di steatosi Pazienti, n° (%)				
Assente	0 (0)	6 (16.6)	0 (0)	0 (0)
Lieve	4 (11.1)	20 (55.6)	6 (18.8)	14 (44)
Moderato	18 (50)	10 (27.8)	16 (50)	16 (50)
Grave	14 (38.9)	0 (0)	10 (31.3)	2 (6)
Indice di steatosi epatica	49.3 ± 10.1	43.3 ± 9.0 *	46.9 ± 7.6	45.9 ± 6.9
Parametri metabolici plasmatici				
	Gruppo N		Gruppo C	
	(n.=36)		(n=32)	
	T0	T1	T0	T1
Glucosio, mg/dL	105.6 ± 25.9	93.0 ± 15.4 *	101.1 ± 22.5	92.8 ± 13.8 *
Colesterolo totale, mg/dL	207.9 ± 49.7	161.4 ± 31.4 *	213.1 ± 42.3	187.7 ± 36.0 °
Colesterolo HDL, mg/dL	40.9 ± 13.8	42.9 ± 13.9	59.4 ± 19.6	58.6 ± 11.6

Colesterolo LDL, mg/dL	204.3 ± 56.9	143.0 ± 37.1 *	180.5 ± 41.2	150.2 ± 31.7 * ^o
LDL/HDL ratio	5.6 ± 3.1	3.6 ± 1.6 *	3.4 ± 1.4	2.6 ± 0.6 *
TG/HDL ratio	4.3 ± 2.4	3.1 ± 1.6 *	2.7 ± 1.8	1.8 ± 0.6 *
Trigliceridi, mg/dL	159.4 ± 65.9	122.9 ± 43.4 *	133.8 ± 53.0	105.5 ± 35.4 *
AST	38.5 ± 15.6	25.0 ± 9.4 *	36.9 ± 13.0	24.6 ± 17.4 *
ALT	53.8 ± 28.8	29.4 ± 9.7 *	54.0 ± 21.1	38.3 ± 10.6 *

Abbreviazioni: DS, deviazione standard; T0, condizioni basali; T1, dopo 3 mesi di trattamento; IMC, indice di massa corporea (Kg/m²); grado di steatosi: 0= assente, 1=lieve, 2=moderato, 3=severo; AST, aspartato amino transferasi (UI/l); ALT, alanina amino transferasi (UI/l).

Gruppo N

La supplementazione nutraceutica ha indotto un miglioramento dei parametri antropometrici dei pazienti appartenenti al gruppo N, inducendo una significativa riduzione del Peso corporeo (92.8±19.6 vs 100.3±19.2 Kg, p=0.000 T1 vs T0) così come dell'IMC (34.0±8.4 vs 36.7±8.6 Kg/m², p=0.000 T1 vs T0), della circonferenza vita (103.7±14.9 vs 110.0±15.4 cm, p=0.000 T1 vs T0) e della circonferenza fianchi (114.0±12.1 vs 117.8±13.9 cm, p=0.002 T1 vs T0) rispetto al basale dopo 3 mesi di trattamento. Infine, dopo 3 mesi di supplementazione nutraceutica, l'analisi della bioimpedenza ha mostrato una significativa riduzione della % di massa grassa (33.7±13.6 % vs 36,9±12.5 %; p=0.007 T1 vs T0) nel gruppo N. Inoltre, è stato rilevato un aumento significativo della % di massa magra (66.0±13.6 % vs 63.1±12.5 % p=0.007 T1 vs T0) e acqua totale corporea (49.3±9.2 % vs 46.9±8.7 % p=0.007 T1 vs T0) rispetto al basale.

E' interessante osservare il miglioramento dei parametri biochimici; in particolare, è stata osservata una significativa riduzione della glicemia (93.0±15.4 vs 105.6±25.9 mg/dl, p=0.006 T1 vs T0), del colesterolo totale (161,4±31,4 vs 207,9±49,7 mg/dl, p=0.000 T1 vs T0), del colesterolo LDL (143.0±37.1 vs 204.3±56.9 mg/dl, p=0.000 T1 vs T0), dei trigliceridi (122.9±43.4 vs 159.4±65.9 mg/dl, p=0.004 T1 vs T0), del LDL/HDL-c ratio (3.6±1.6 vs 5.6±3.1, p=0.001 T1 vs T0) e dei TG/HDL-c ratio (3.1±1.6 vs 4.3±2.4, p=0.001 T1 vs T0) rispetto al basale. Al contrario, nessuna differenza significativa è stata rilevata nel colesterolo HDL dopo 3 mesi di trattamento. Inoltre, è stata rilevata una riduzione di entrambe le transaminasi rispetto al basale (AST: 25.0±9.4 vs 38.5±15.6 UI/L, p=0.000 T1 vs T0; ALT: 29.4±9.7 vs 53.8±28.8 UI/L, p=0.004 T1 vs T0).

Dopo 3 mesi di trattamento, è stata osservata una differenza significativa nell'ISE (43.3±9.0 vs 49.3±10.1, p=0.01 T1 vs T0) rispetto al basale. Inoltre, è stato rilevato un significativo miglioramento del grado di steatosi epatica rispetto al basale (Figura 2). Al termine del trattamento, infatti, nessun paziente ha mostrato un grado severo di steatosi rispetto al basale (0% vs 38.9%, T1 vs T0), mentre 6 pazienti hanno mostrato assenza di steatosi epatica (16.6% vs 0%, T1 vs T0). In particolare, nell'11,1% dei pazienti che presentava un grado lieve di steatosi al basale e nel 5,6% dei pazienti che presentava un grado moderato di steatosi epatica al basale, i 3 mesi di trattamento nutraceutico associato a MHD avevano indotto una regressione completa della NAFLD. Nel 33,3% e nel 22,2% dei pazienti che presentavano rispettivamente un grado di steatosi epatica moderata e grave, dopo 3 mesi di trattamento è stata osservata una regressione al grado di steatosi epatica lieve. Al contrario, un 11,1% dei pazienti che presentava una steatosi epatica di grado moderato al basale non ha mostrato alcuna differenza dopo 3 mesi di trattamento; mentre, è stata rilevata una regressione al grado di steatosi epatica moderata rispetto al basale nel 16,7% dei pazienti che mostrava un grado di steatosi epatica grave al basale.

Gruppo C

Dopo 3 mesi di dieta, i pazienti appartenenti al gruppo C, hanno mostrato una riduzione del Peso Corporeo (84.7±12.2 vs 92.1±17.8 Kg, p=0.000 T1 vs T0) così come dell'IMC (31.8±5.7 vs 33.9±6.6 Kg/m², p=0.009 T1 vs T0), della circonferenza vita (97.5±11.0 vs 104.1±11.3 cm, p= 0.000 T1 vs T0) e della circonferenza fianchi (110.3±11.8 vs 113.1±13.7

cm, $p=0.000$ T1 vs T0). Infine, l'analisi della bioimpedenza ha mostrato una significativa riduzione della % di massa grassa ($32.6\pm 10.7\%$ vs $35.2\pm 11.4\%$; $p=0.009$ T1 vs T0) nel gruppo C dopo 3 mesi di MHD e un aumento della % di massa magra ($67.3\pm 10.8\%$ vs $62.7\pm 11.9\%$, $p=0.04$ T1 vs T0) e acqua totale corporea ($50.5\pm 7.3\%$ vs $48.5\pm 7.8\%$, $p=0.006$ T1 vs T0).

Dopo 3 mesi di MHD, i pazienti hanno mostrato una significativa riduzione nei valori di glicemia (92.8 ± 13.8 vs 101.1 ± 22.5 mg/dl, $p=0.02$ T1 vs T0) così come in quelli dei trigliceridi (105.5 ± 35.4 vs 133.8 ± 53.0 mg/dl, $p=0.006$ T1 vs T0), del colesterolo totale (187.7 ± 36.0 vs 213.1 ± 42.3 mg/dl, $p=0.02$ T1 vs T0), del colesterolo LDL (150.2 ± 31.7 vs 180.5 ± 41.2 mg/dl, $p=0.02$ T1 vs T0), del TG/HDL-c ratio (1.8 ± 0.6 vs 2.7 ± 1.8 , $p=0.008$ T1 vs T0) e LDL/HDL-c ratio (2.6 ± 0.6 vs 3.4 ± 1.4 , $p=0.001$ T1 vs T0). Non sono state osservate significative differenze nel colesterolo HDL rispetto al basale. Inoltre, è stata rilevata una riduzione di entrambe le transaminasi dopo 3 mesi di MHD (AST: 24.6 ± 17.4 vs 36.9 ± 13.0 UI/L, $p=0.002$ T1 vs T0; alt: 38.3 ± 10.6 vs 54.0 ± 21.1 UI/L, $p=0.006$ T1 vs T0).

Infine, non sono state osservate differenze significative nell'ISE rispetto al basale; Al contrario, è stato osservato un miglioramento del grado di steatosi epatica rispetto al basale (Figura 2); al termine dei 3 mesi di MHD, infatti, solo 2 pazienti presentavano ancora un grado di steatosi epatica grave rispetto al basale (6% vs 31.3%, T1 vs T0). A differenza del gruppo N, nessun paziente ha mostrato un'assenza di grado di steatosi epatica rispetto al basale. In particolare, nel 3,2% dei pazienti che presentava un grado di steatosi epatica grave al basale, dopo 3 mesi di MHD si è osservata una regressione a un grado di steatosi epatica moderata. Nel 2,4% e nello 0,8% dei pazienti che presentavano rispettivamente un grado di steatosi epatica moderata e grave, invece, dopo 3 mesi di trattamento è stata osservata una regressione al grado di steatosi epatica lieve. Al contrario, il 2,4% e il 3,2% dei pazienti che presentavano una steatosi epatica di grado lieve e moderato al basale non hanno mostrato alcuna differenza dopo 3 mesi di trattamento; inoltre, nello 0,8% dei pazienti che mostrava un grado di steatosi epatica moderata al basale, dopo 3 mesi di MHD è stato rilevato un peggioramento fino a un grado di steatosi epatica grave.

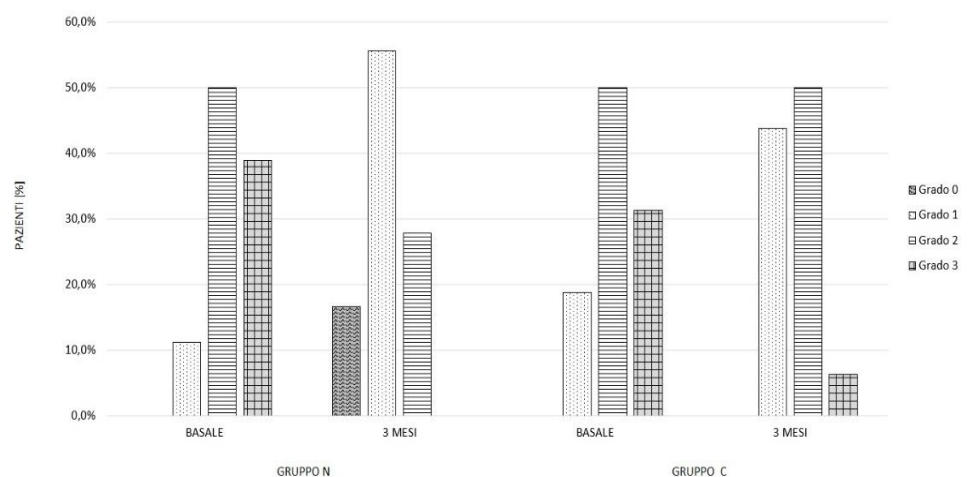


Figura 2. Grado di steatosi epatica ecografica al basale e dopo 3 mesi di trattamento nel gruppo N e nel gruppo C. Grado ecografico della steatosi epatica: 0=assente, 1= lieve, 2= moderato, 3= grave; * $p<0.05$ vs T1.

4. Discussione

I risultati del presente studio indicano che i soggetti in sovrappeso/obesi con diversi gradi di steatosi epatica, afferenti presso l'Ambulatorio del Programma Dipartimentale "Dietoterapia nei trapianti e nell'insufficienza renale cronica", Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Napoli "Federico II", trattati per 3 mesi con dieta ipocalorica mediterranea (gruppo C) o con dieta ipocalorica mediterranea più un supplemento di 550

mg/die di vitamina E, L-L-glutatione e silimarina (gruppo N), hanno mostrato un significativo miglioramento dello stato nutrizionale, della composizione corporea, dei parametri biochimici e del grado di steatosi epatica rispetto al basale. Inoltre, il gruppo N ha mostrato un miglioramento significativo della steatosi epatica in base al grado di steatosi epatica e dell'ISE rispetto al gruppo C. Infine, i nostri dati hanno dimostrato che dopo 3 mesi di trattamento, i pazienti appartenenti al gruppo N hanno mostrato una significativa riduzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL rispetto al basale e ai pazienti appartenenti al gruppo C ($p=0,002$ e $p=0,001$, rispettivamente).

I nostri dati, quindi, mostrano che l'associazione tra dieta e integrazione nutraceutica è in grado di indurre effetti maggiori, in particolare sul grado di steatosi epatica, rispetto a quelli ottenuti con il solo intervento dietetico. È ipotizzabile che questi risultati possano essere correlati agli effetti antiossidanti, antinfiammatori ed epatoprotettivi della vitamina E, L-L-glutatione e silimarina. I risultati del presente studio supportano e sono in accordo con studi precedenti che dimostrano che sostanze naturali come la Vitamina E, L-Glutatione e Silimarina sono in grado di esercitare effetti terapeutici sulla NAFDL. La vitamina E è un potente antiossidante che sembra essere in grado di ridurre lo stress ossidativo nella NAFDL. La vitamina E è considerata un importante elemento liposolubile, comprendente una famiglia di composti organici tra cui due isoforme, tocotrienolo e tocoferolo, che svolgono un ruolo fondamentale nel sistema di difesa all'interno della cellula. Diversi studi hanno dimostrato che la vitamina E è in grado di svolgere una potente azione protettiva nei confronti delle complicanze di diverse malattie grazie al suo ruolo antiossidante, attribuito al gruppo ossidrilico dell'anello aromatico dei tococromanioli, che è in grado di donare idrogeno per neutralizzare i radicali liberi o specie reattive dell'ossigeno (ROS) [24, 38-40]. Inoltre, la vitamina E è coinvolta anche in altre attività, come la regolazione della risposta infiammatoria, l'espressione genica, gli enzimi legati alla membrana, la modulazione della segnalazione cellulare e la proliferazione cellulare [39]. Precedenti dati scientifici suggeriscono che la terapia adiuvante con vitamina E fornisce significativi miglioramenti nei parametri biochimici (livelli di ALT e AST) e istologici (steatosi epatica e infiammazione lobulare) nei pazienti adulti con NAFDL, ma sono necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di trattamenti proposti [38,40]. Ad oggi, infatti, gli studi clinici che hanno testato l'efficacia della vitamina E sia negli adulti che nei bambini con NAFDL hanno riportato risultati contraddittori. Nei pazienti pediatrici, l'uso di vitamina E non ha mostrato gli stessi effetti significativi sulla funzionalità epatica osservati negli adulti. Al contrario, l'uso della vitamina E in combinazione con altri nutraceutici come trattamento della NAFDL nei bambini ha mostrato risultati promettenti [26, 38,41,42]. Nel 2021, Mosca et al., analizzando i livelli plasmatici dei marcatori di infiammazione sistemica in 70 bambini con NAFDL trattati con vitamina E (10 mg) e idrossitirolo (7,5 mg) per 4 mesi, hanno dimostrato che la combinazione di vitamina E e idrossitirolo induce un miglioramento della steatosi e dell'ipertrigliceridemia [43]. Nel 2022, D'Espessailles A. et al, hanno dimostrato che l'integrazione di tocoferoli (TF) nei topi alimentati con HFD era in grado di modulare il metabolismo del retinolo, coinvolto nello sviluppo della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) attraverso la riduzione della presenza delle vescicole lipidiche e del contenuto lipidico totale e la downregulation dell'espressione di retinaldeide deidrogenasi epatiche come RALDH1, RALDH3, SREBP-1c e CD36 [44]. Nel 2022, Panera N. et al., attraverso esperimenti in vitro e in vivo, hanno dimostrato il potenziale effetto terapeutico della Vitamina E da sola o in combinazione con HXT per proteggere dalla fibrosi epatica correlata a NAFDL, suggerendo che l'integrazione con Vitamina E in combinazione con HXT può rappresentare un potenziale approccio terapeutico per migliorare la fibrosi epatica correlata alla NAFDL, inducendo una riduzione del rischio di progressione della malattia [45].

Molti studi hanno rivelato che il glutatione introdotto come integratore alimentare è in grado di esercitare numerosi effetti sistemici come il miglioramento delle anomalie epatiche e il miglioramento delle complicanze diabetiche [25, 26]. Nel 2016, Irie et al., in uno studio pilota hanno dimostrato che la terapia antiossidante con trecento milligrammi al giorno di glutatione era in grado di ridurre lo stress ossidativo patologico nel fegato nella

NASH, prevenendo la progressione da NAFLD a NASH [46]. Allo stesso modo, nel 2017, Honda et al., in uno studio pilota su trentaquattro pazienti con NAFLD diagnosticati mediante ecografia, hanno mostrato i potenziali effetti terapeutici della somministrazione orale di glutazione in pratiche dosi in grado di supportare il metabolismo epatico e migliorare la NAFLD [26]. La silimarina, infine, viene estratta dai semi di *Silybum marianum* L. Gaertn (noto anche come cardo mariano); è una miscela contenente molti flavonoidi come silibina, silidianina, silicristina ed altri principi attivi ed esercita attività antiossidante, antinfiammatoria ed epatoprotettiva [27]. Il più importante meccanismo epatoprotettivo della silimarina è la sua attività come scavenger di radicali liberi. Nel 2017, Marin V. et al, hanno studiato gli effetti benefici della silimarina in un modello murino di steatoepatite non alcolica (NASH): i topi supplementati con silimarina hanno mostrato un sostanziale miglioramento dei parametri metabolici (glicemia e profilo lipidico), ma anche nel grasso viscerale, ALT, infiammazione epatica, stress ossidativo e fibrosi epatica [47]. Nel 2018 Hebat et al. hanno mostrato gli effetti vantaggiosi della silimarina in un modello di ratto con NAFLD indotta da una dieta ricca di grassi. I loro dati hanno dimostrato che la silimarina è stata in grado di ridurre i cambiamenti biochimici e istopatologici indotti dalla dieta ricca di grassi in un modello di ratto con NAFLD, inducendo una significativa riduzione del colesterolo sierico, dei trigliceridi, dell'AST e dell'ALT nel gruppo trattato rispetto al gruppo non trattato [48].

Nel 2020, Kolota et al., hanno dimostrato l'efficacia di 3 mesi di terapia, associata a raccomandazioni dietetiche e sull'attività fisica, combinate con un'assunzione giornaliera di cardo mariano sui parametri biochimici di 20 pazienti con NAFLD. I loro risultati hanno dimostrato che l'integrazione giornaliera di cardo mariano nei pazienti con NAFLD era in grado di indurre miglioramenti nei livelli di trigliceridi nel sangue e nell'attività di GGT anche se non erano state seguite le raccomandazioni sulla dieta e l'attività fisica [27]. Nel 2021, Mengesha et al., hanno studiato l'effetto epatoprotettivo della silimarina sulla steatosi epatica non alcolica indotta da fruttosio nei ratti. I loro risultati hanno mostrato che i gruppi trattati con silimarina presentavano un miglioramento dello stress ossidativo, della dislipidemia e della steatosi [49]. Nel 2020, Curcio A. et al., hanno studiato l'efficacia e il profilo di tollerabilità dell'associazione di silimarina, vitamina C, vitamina E, coenzima Q10 e selenometionina sui marcatori della funzionalità epatica e risultati ecografici in 81 pazienti con NAFLD da lieve a grave. Dopo 90 giorni di trattamento, il gruppo trattato ha mostrato una significativa riduzione dei parametri ALT, AST, ALP, GGT, lipidi e un miglioramento dei risultati ecografici rispetto al gruppo C [21]. Inoltre, è stato dimostrato che la silimarina è in grado di aumentare la produzione di glutazione nel fegato attraverso un aumento della disponibilità del suo substrato come la cisteina; questa attività può contribuire al potenziamento della capacità antiossidante della silimarina nei tessuti epatici. [50]. Ad oggi non sono ancora stati riportati dati sugli effetti protettivi della combinazione di Vitamina E, L-Glutazione e silimarina su pazienti affetti da NAFLD; in base a ciò, la novità di questo studio è rappresentata dai risultati ottenuti dalla sinergia di questi 3 composti sulla funzionalità epatica.

In conclusione, una dieta sana rimane la scelta migliore in tutte le condizioni di alterazioni metaboliche legate all'obesità. Tuttavia, è possibile utilizzare nutraceutici specifici per facilitare e potenziare la risposta metabolica dell'organismo al trattamento dietetico.

Contributo degli autori: M.C.(Martina Chiurazzi), N.C., G.N. e B.G. hanno progettato e supervisionato lo studio. M.C.(Martina Chiurazzi), N.C., G.N., M.C. (Margherita Ceparano), e M.D.L. hanno effettuato le procedure eseguite nella ricerca clinica e analizzato i dati. M.C. (Martina Chiurazzi), N.C., G.N., E.S., M.D.L., M.S.L. e B.G. hanno supervisionato l'articolo. Tutti gli autori hanno contribuito all'articolo e hanno approvato la versione presentata. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamento: questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni.

Dichiarazione del comitato di revisione istituzionale:

Lo studio è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki, e approvato dal Comitato Etico della Facoltà di Medicina dell'Università Federico II di Napoli (codice identificativo del progetto 125/17) e tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto.

Dichiarazione di consenso informato: il consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti coinvolti nello studio.

Dichiarazione di disponibilità dei dati: I dati sono conservati in un database presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Fisiologia della Nutrizione, Università Federico II di Napoli, Napoli, 80131 Italia. E' disponibile su richiesta da inviare alla Prof.ssa Bruna Guida che è coautrice dell'articolo.

Conflitti di interesse: gli autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

References

1. Wong, R.J.; Ahmed, A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Disparate associations among Asian populations. *World J. Hepatol.* 2014, 6, 263–273. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i5.263>. PMID: 24868320; PMCID: PMC4033284.
2. Takahashi, Y.; Fukusato, T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 15539–15548. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15539>. PMID: 25400438; PMCID: PMC4229519.
3. Fabbrini, E.; Sullivan, S.; Klein, S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010, 51, 679–689. <https://doi.org/10.1002/hep.23280>. PMID: 20041406; PMCID: PMC3575093.
4. Dietrich, P.; Hellerbrand, C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pr. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014, 28, 637–653. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.008>. PMID: 25194181.
5. Flisiak-Jackiewicz, M.; Bobrus-Chociej, A.; Wasilewska, N.; Lebensztejn, D.M. From Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)—New Terminology in Pediatric Patients as a Step in Good Scientific Direction? *J. Clin. Med.* 2021, 10, 924. <https://doi.org/10.3390/jcm10050924>. PMID: 33804296; PMCID: PMC7957610.
6. Godoy-Matos, A.F.; Silva Júnior, W.S.; Valerio, C.M. NAFLD as a continuum: From obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020, 12, 60. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00570-y>. PMID: 32684985; PMCID: PMC7359287.
7. Yu, J.; Marsh, S.; Hu, J.; Feng, W.; Wu, C. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016, 2016, 2862173. <https://doi.org/10.1155/2016/2862173>. PMID: 27247565; PMCID: PMC4876215.
8. Bashir, A.; Duseja, A.; De, A.; Mehta, M.; Tiwari, P. Non-alcoholic fatty liver disease development: A multifactorial pathogenic phenomena. *Liver Res.* 2022, 6, 72–83, ISSN 2542-5684. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2022.05.002>.
9. Gerges, S.H.; Wahdan, S.A.; Elsherbiny, D.A.; El-Demerdash, E. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of risk factors, pathophysiological mechanisms, diagnostic procedures, and therapeutic interventions. *Life Sci.* 2021, 271, 119220; ISSN 0024-3205. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119220>.
10. Abd El-Kader, S.M.; El-Den Ashmawy, E.M. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J. Hepatol.* 2015, 7, 846–858. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i6.846>. PMID: 25937862; PMCID: PMC4411527.
11. Petroni, M.L.; Brodosi, L.; Marchignoli, F.; Musio, A.; Marchesini, G. Moderate Alcohol Intake in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: To Drink or Not to Drink? *Nutrients* 2019, 11, 3048. <https://doi.org/10.3390/nu11123048>. PMID: 31847199; PMCID: PMC6950084.
12. Naveed, S.; Forrest, E.; Preiss, D. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ* 2014, 349, g4596. PMCID: PMC4168663.
13. Oh, R.C.; Hustead, T.R.; Ali, S.M.; Pantisari, M.W. Mildly Elevated Liver Transaminase Levels: Causes and Evaluation. *Am. Fam. Physician* 2017, 96, 709–715. PMID: 29431403.
14. Mumtaz, S.; Schomaker, N.; von Roenn, N. Noninvasive Imaging Has Replaced Biopsy as the Gold Standard in the Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Liver Dis.* 2019, 13, 111–113. PMCID: PMC6491026.
15. Castera, L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics. *Liver Int.* 2020, 40, 77–81. <https://doi.org/10.1111/liv.14347>. PMID: 32077617.
16. Careros, D.; López-Lluch, G.; Bustos, M. Physiopathology of Lifestyle Interventions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients* 2020, 12, 3472. <https://doi.org/10.3390/nu12113472>. PMID: 33198247; PMCID: PMC7697937.
17. Fernández, T.; Viñuela, M.; Vidal, C.; Barrera, F. Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2022, 17, e0263931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263931>. PMID: 35176096; PMCID: PMC8853532.
18. Abenavoli, L.; Greco, M.; Milic, N.; Accattato, F.; Foti, D.; Gulletta, E.; Luzzza, F. Effect of Mediterranean Diet and Antioxidant Formulation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Study. *Nutrients* 2017, 9, 870. <https://doi.org/10.3390/nu9080870>. PMID: 28805669; PMCID: PMC5579663.
19. Sumida, Y.; Yoneda, M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J. Gastroenterol.* 2018, 53, 362–376. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1415-1>. PMID: 29247356; PMCID: PMC5847174.
20. Rha, C.S.; Jeong, H.W.; Park, S.; Lee, S.; Jung, Y.S.; Kim, D.O. Antioxidative, Anti-Inflammatory, and Anticancer Effects of Purified Flavonol Glycosides and Aglycones in Green Tea. *Antioxidants* 2019, 8, 278. <https://doi.org/10.3390/antiox8080278>. PMID: 31387266; PMCID: PMC6719943.
21. Curcio, A.; Romano, A.; Cuozzo, S.; Nicola, A.D.; Grassi, O.; Schiaroli, D.; Nocera, G.F.; Pironti, M. Silymarin in Combination with Vitamin, C.; Vitamin, E.; Coenzyme Q10 and Selenome-thionine to Improve Liver Enzymes and Blood Lipid Profile in NAFLD Patients. *Medicina* 2020, 56, 544.
22. Aller, R.; Izaola, O.; Gómez, S.; Tafur, C.; González, G.; Berroa, E.; Mora, N.; González, J.M.; de Luis, D.A. Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015, 19, 3118–3124. PMID: 26367736.
23. Del Ben, M.; Polimeni, L.; Baratta, F.; Pastori, D.; Angelico, F. The role of nutraceuticals for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017, 83, 88–95. <https://doi.org/10.1111/bcp.12899>. PMID: 26852185; PMCID: PMC5338137.

24. Abdel-Maboud, M.; Menshawy, A.; Menshawy, E.; Emara, A.; Alshandidy, M.; Eid, M. The efficacy of vitamin E in reducing non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2020, 13, 1756284820974917. <https://doi.org/10.1177/1756284820974917>.
25. Weschawalit, S.; Thongthip, S.; Phutrakool, P.; Asawanonda, P. Glutathione and its antiaging and antimelanogenic effects. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2017, 10, 147–153. <https://doi.org/10.2147/CCID.S128339>. PMID: 28490897; PMCID: PMC5413479.
26. Honda, Y.; Kessoku, T.; Sumida, Y.; Kobayashi, T.; Kato, T.; Ogawa, Y.; Tomeno, W.; Imajo, K.; Fujita, K.; Yoneda, M.; et al. Efficacy of glutathione for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: An open-label, single-arm, multicenter, pilot study. *BMC Gastroenterol.* 2017, 17, 96. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0652-3>.
27. Kolota, A.; Głabaska, D. Dietary Intake of Milk Thistle Seeds as a Source of Silymarin and Its Influence on the Lipid Parameters in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients. *Appl. Sci.* 2021, 11, 5836. <https://doi.org/10.3390/app11135>.
28. Mahamid, M.; Mahroum, N.; Bragazzi, N.L.; Shalaata, K.; Yavne, Y.; Adawi, M.; Amital, H.; Watad, A. Folate and B12 Levels Correlate with Histological Severity in NASH Patients. *Nutrients* 2018, 10, 440. <https://doi.org/10.3390/nu10040440>. PMID: 29614799; PMCID: PMC5946225.
29. Pacana, T.; Cazanave, S.; Verdianelli, A.; Patel, V.; Min, H.K.; Mirshahi, F.; Quinlivan, E.; Sanyal, A.J. Dysregulated Hepatic Methionine Metabolism Drives Homocysteine Elevation in Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE* 2015, 10, e0136822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136822>. PMID: 26322888; PMCID: PMC4556375.
30. Mardinoglu, A.; Ural, D.; Zeybel, M.; Yuksel, H.H.; Uhlén, M.; Borén, J. The Potential Use of Metabolic Cofactors in Treatment of NAFLD. *Nutrients* 2019, 11, 1578. <https://doi.org/10.3390/nu11071578>. PMID: 31336926; PMCID: PMC6682907.
31. Mourad, A.M.; de Carvalho Pincinato, E.; Mazzola, P.G.; Sabha, M.; Moriel, P. Influence of soy lecithin administration on hypercholesterolemia. *Cholesterol* 2010, 2010, 824813. <http://doi.org/10.1155/2010/824813>. PMID: 21490917; PMCID: PMC3065734.
32. Siervo, M.; Stephan, B.C.; Nasti, G.; Colantuoni, A. Ageing, adiposity indexes and low muscle mass in a clinical sample of overweight and obese women. *Obes. Res. Clin. Pr.* 2012, 6, e1–e90.
33. Piccoli, A. Patterns of bioelectrical impedance vector analysis: Learning from electrocardiography and forgetting electric circuit models. *Nutrition* 2002, 18, 520–521.
34. Lee, J.H.; Kim, D.; Kim, H.J.; Lee, C.H.; Yang, J.I.; Kim, W.; Kim, Y.J.; Yoon, J.H.; Cho, S.H.; Sung, M.W.; Lee, H.S. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2010, 42, 503–508. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.002>. PMID: 19766548.
35. Han, A.L.; Lee, H.K. Comparison of the Diagnostic Performance of Steatosis Indices for Discrimination of CT-Diagnosed Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Metabolites* 2022, 12, 664. <https://doi.org/10.3390/metabo12070664>. PMID: 35888788; PMCID: PMC9323223.
36. SINU. LARN—Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana—IV revisione, 2014. <https://sinu.it/tabelle-larn-2014/>
37. Tosti, V.; Bertozzi, B.; Fontana, L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018, 73, 318–326. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>. PMID: 29244059; PMCID: PMC7190876.
38. Amanullah, I.; Khan, Y.H.; Anwar, I.; Gulzar, A.; Mallhi, T.H.; Raja, A.A. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgrad. Med. J.* 2019, 95, 601–611. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136364>. PMID: 31434683.
39. El Hadi, H.; Vettor, R.; Rossato, M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxidants* 2018, 7, 12. <https://doi.org/10.3390/antiox7010012>. PMID: 29337849; PMCID: PMC5789322.
40. Usman, M.; Bakhtawar, N. Vitamin E as an Adjuvant Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2020, 12, e9018. <https://doi.org/10.7759/cureus.9018>. PMID: 32775098; PMCID: PMC7405968.
41. Nobili, V.; Alisi, A.; Mosca, A.; Crudele, A.; Zaffina, S.; Denaro, M.; Smeriglio, A.; Trombetta, D. The Antioxidant Effects of Hydroxytyrosol and Vitamin E on Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease, in a Clinical Trial: A New Treatment? *Antioxid. Redox Signal.* 2019, 31, 127–133. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7704>. PMID: 30588836.
42. Nobili, V.; Manco, M.; Devito, R.; Ciampalini, P.; Piemonte, F.; Marcellini, M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006, 24, 1553–1561. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03161.x>. PMID: 17206944.
43. Mosca, A.; Crudele, A.; Smeriglio, A.; Braghini, M.R.; Panera, N.; Comparcola, D.; Alterio, A.; Sartorelli, M.R.; Tozzi, G.; Raponi, M.; et al. Antioxidant activity of Hydroxytyrosol and Vitamin E reduces systemic inflammation in children with paediatric NAFLD. *Dig. Liver Dis.* 2021, 53, 1154–1158.
44. D'Espessailles, A.; Campos, V.; Juretić, N.; Tapia, G.S.; Pettinelli, P. Hepatic retinaldehyde dehydrogenases are modulated by tocopherol supplementation in mice with hepatic steatosis. *Nutrition* 2022, 94, 1154–1158.
45. Panera, N.; Braghini, M.R.; Crudele, A.; Smeriglio, A.; Bianchi, M.; Condorelli, A.G.; Nobili, R.; Conti, L.A.; De Stefanis, C.; Lioci, G.; et al. Combination Treatment with Hydroxytyrosol and Vitamin E Improves NAFLD-Related Fibrosis. *Nutrients* 2022, 14, 3791.
46. Irie, M.; Sohda, T.; Anan, A.; Fukunaga, A.; Takata, K.; Tanaka, T.; Yokoyama, K.; Morihara, D.; Takeyama, Y.; Shakado, S.; et al. Reduced Glutathione suppresses Oxidative Stress in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.* 2016, 6, 13–18. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1159>. PMID: 29201718; PMCID: PMC5578552.
47. Marin, V.; Gazzin, S.; Gambaro, S.E.; Dal Ben, M.; Calligaris, S.; Anese, M.; Raseni, A.; Avellini, C.; Giraudi, P.J.; Tiribelli, C.; et al. Effects of Oral Administration of Silymarin in a Juvenile Murine Model of Non-alcoholic Steatohepatitis. *Nutrients* 2017, 9, 1006. <https://doi.org/10.3390/nu9091006>. PMID: 28895929; PMCID: PMC5622766.
48. Fatma, A.M.; Mahmoud, H.A.; Hanan, H.A.; Hashem, G.; Mahmoud, M.; Hesham, M. The Beneficial Effects of Silymarin in Treatment of Experimentally Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Rats. *Med. J. Cairo Univ.* 2018, 86, 1055–1064.
49. Mengesha, T.; Gnanasekaran, N.; Mehare, T. Hepatoprotective effect of silymarin on fructose induced nonalcoholic fatty liver disease in male albino wistar rats. *BMC Complement. Med. Ther.* 2021, 21, 104. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03275-5>. PMID: 33785007; PMCID: PMC8011178.
50. Gillessen, A.; Schmidt, H.H. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020, 37, 1279–1301. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01251-y>. PMID: 32065376; PMCID: PMC7140758.

NAFLD

Un problema sociale

**ELEVATA INCIDENZA
FRA I GIOVANI**

**MAGGIORE RISCHIO
DI PROGRESSIONE**



Articolo

L'effetto sinergico di una supplementazione con un nutraceutico associato ad una dieta mediterranea ipocalorica in una popolazione di adulti sovrappeso/obesi con NAFLD

Chiurazzi Martina, Cacciapuoti Nunzia, Di Lauro Mariastella, Nasti Gilda, Ceparano Margherita, Salomone Elisabetta, Guida Bruna e Lonardo Maria Serena

Dipartimento di Nutrizione - Università Federico II - Napoli

STUDIO CLINICO CONTROLLATO, RANDOMIZZATO IN DOPPIO CIECO

Arruolati 68 Pazienti, sovrappeso/obesi con NAFLD

GRUPPO N (36 pz)
EPACLIN PLUS 1 CPS/DIE
+ DIETA

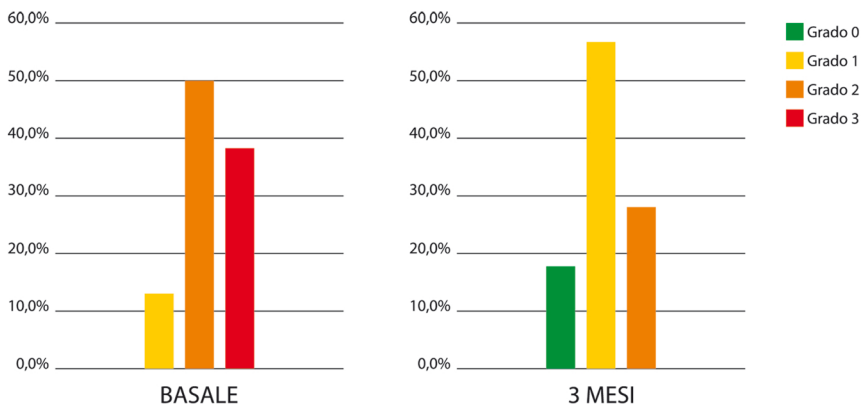
GRUPPO C (32 pz)
DIETA

Valutazione al basale e dopo tre mesi

- **VALUTAZIONE ANTROPOMETRICA**
(peso, altezza, CV, CF, IMC)
- **GLICEMIA**
- **CT**
- **HDL**
- **LDL**
- **TRIGLICERIDI**
- **AST**
- **ALT**

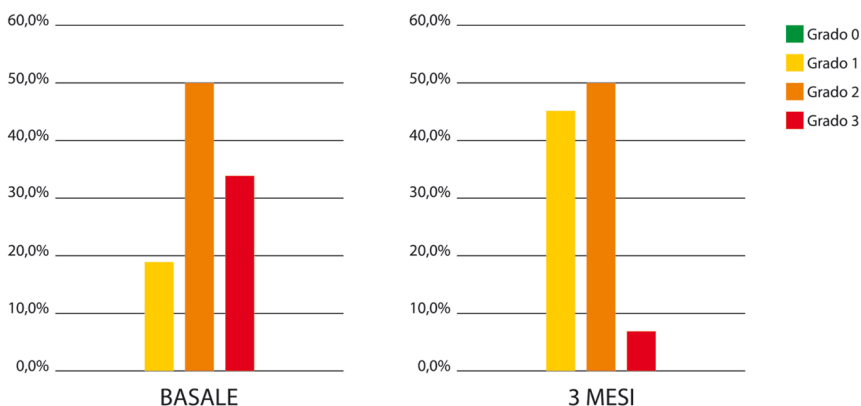
TUTTI I PARAMETRI MONITORATI SONO MIGLIORATI IN ENTRAMBI I GRUPPI
CON UNA SIGNIFICATIVITÀ MAGGIORE NEL GRUPPO N

ISE - INDICE STEATOSI EPATICA:



GRUPPO N

- SCOMPAIONO I PAZIENTI CON GRADO SEVERO
- COMPAIONO IL 20% DI PAZIENTI CON GRADO ZERO (GUARITI)
- AUMENTANO I PAZIENTI CON GRADO LIEVE (55% - 10%)



GRUPPO C

- SI REGISTRA UNO SPOSTAMENTO VERSO GRADI MENO SEVERI, MA NON IMPORTANTE COME NEL GRUPPO N

Epaclin[®]plus

*Integratore alimentare a base di
Silimarina, Glutazione e Vitamina E*

**STEATOSI
STEATOEPATITE
STATI DI SOFFERENZA EPATICA
DA ALCOL, VIRUS, CHEMIOTERAPIA, ECC...**



1 CAPSULA / DIE PER 2-3 MESI A CICLI