

Dieta ipocalorica e integratore alimentare nella steatosi epatica non alcolica

Gilda Nasti, Espedita Muscariello, Teresa Mastantuono, Martina Di Maro, Laura Battiloro, Lucia Vicedomini, Daniele Grumiro, Antonio Colantuoni

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

«HYPOCALORIC DIET AND PHYTO-SUBSTANCE SUPPLEMENT IN NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE »

Summary. *Aim:* This study was aimed to evaluate the effects of phyto-substance supplement on hepatic functions in NAFLD patients. *Methods:* 78 patients, affected by NAFLD, were recruited: group D (39 peoples, 26 females), treated with hypocaloric and hypolipidic diet, and group K (39 peoples, 23 females), administered with hypocaloric and hypolipidic diet and supplement. Anthropometric measurements, serum glucose, total and LDL cholesterol, triglycerides (TG), gamma-GT and hepatic transaminases (AST, ALT) were evaluated before and after six month treatment. Bioimpedance analysis and liver ecography were performed. Finally, hepatic steatosis index (HSI) was calculated. *Results:* Six months of hypocaloric and hypolipidic diet associated with phyto-substances resulted in a significant reduction of Hepatic Steatosis Index (HSI) in K groups. HIS, indeed, was reduced by $4,4 \pm 0,3\%$ in the severely affected patients. On the other hand, the HSI reduction was by $1,6 \pm 0,1\%$ in the severely affected patients administered with hypocaloric and hypolipidic diet. *Conclusions:* Hypocaloric and hypolipidic diet associated to phyto-substance supplement has been proven more useful than only hypolipidic diet in NAFLD patients, facilitating improvement in nutritional status and hepatic metabolism.

Key words: Alcoholic Fatty Liver Disease, obesity, phyto-substance supplement, guggulsterones, silymarin, nutritional status

Riassunto. *Obiettivo:* L'obiettivo del presente lavoro è stato valutare l'efficacia di un integratore alimentare associato a dieta ipocalorica ed ipolipidica sulla funzionalità epatica in pazienti affetti da steatosi epatica non alcolica (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD). *Metodi:* Sono stati reclutati 78 pazienti, affetti da NAFLD, distinti in gruppo D (39 soggetti, 26 femmine), trattato con dieta ipocalorica e ipolipidica, e gruppo K (39 soggetti, 23 femmine), trattato con integratore alimentare associato a dieta ipocalorica e ipolipidica. Prima e dopo 6 mesi di trattamento sono stati valutati i parametri antropometrici ed ematochimici. Sono state eseguite la bioimpedenziometria e l'ecografia epatica; infine, è stato calcolato l'indice di steatosi epatica (ISE). *Risultati:* Sei mesi di trattamento con dieta ipocalorica e ipolipidica associata ad integratore alimentare hanno determinato una riduzione significativa dell'ISE nei pazienti appartenenti al gruppo K. Infatti, l'ISE si è ridotto del $4,4 \pm 0,3\%$ nel gruppo con steatosi severa. D'altra parte, l'ISE si è ridotto dell' $1,6 \pm 0,1\%$ nei pazienti con steatosi severa, trattati con la sola dieta. *Conclusioni:* Il trattamento con dieta ipocalorica e ipolipidica, associata ad integratore alimentare, ha mostrato effetti maggiori rispetto al solo trattamento.

Parole chiave: Steatosi epatica non alcolica, obesità, nutraceutici, guggulsteroni, silimarina, stato nutrizionale

Introduzione

La steatosi epatica non alcolica (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) rappresenta la causa più comune di malattia epatica cronica, la cui prevalenza a livello mondiale è in continuo aumento in relazione al progressivo incremento dell'obesità (1). La NAFLD può progredire attraverso una fase infiammatoria, definita steatoepatite non alcolica (*Non-Alcoholic Steato-Hepatitis*, NASH), fino a fibrosi, cirrosi, insufficienza epatica e al carcinoma epatocellulare nel 20% dei casi (2).

La steatosi epatica è caratterizzata da un'elevata deposizione di grasso a livello epatico, la cui causa non è legata all'abuso di alcol. Recenti studi hanno stimato che nei Paesi sviluppati circa il 30% degli adulti è affetto da NAFLD; questa percentuale può aumentare fino al 50% nei soggetti affetti da diabete mellito e all'80% in quelli che presentano obesità viscerale (3).

La ridotta sensibilità all'insulina è stata riconosciuta essere un fattore chiave nello sviluppo della NAFLD, dal momento che i pazienti affetti da questa condizione patologica presentano almeno una delle caratteristiche cliniche dell'insulino-resistenza, quali elevati livelli di trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, intolleranza glucidica, adiposità centrale ed ipertensione (3). La combinazione di questi fattori di rischio è alla base della sindrome metabolica, la quale aumenta a sua volta il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, *ictus* e diabete. Per questa ragione la steatosi epatica non alcolica è considerata strettamente correlata alla sindrome metabolica (4).

Oltre l'insulino-resistenza, altri fattori patogenetici della NAFLD sono rappresentati da stress ossidativo, produzione di citochine e alterazione del metabolismo degli acidi grassi. Questi eventi danneggiano gli epatociti attraverso un danno ossidativo diretto, ovvero attraverso l'apoptosi indotta dal Fattore di Necrosi Tumorale α (TNF- α) e/o un processo infiammatorio. Pertanto, la prima fase della NAFLD è rappresentata solo da steatosi epatica, mentre nella seconda fase la patologia evolve in steatoepatite o cirrosi (5).

La terapia farmacologica della NAFLD viene di solito condotta somministrando Metformina, agonisti del recettore della proliferazione perossisomiale γ (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ* , PPAR- γ) ed Ezetimibe, un inibitore dell'assorbimento intestina-

le del colesterolo (6-8). Negli ultimi anni, però, sono state utilizzate molte fitosostanze in grado di influenzare la progressione della steatosi epatica. Numerosi studi, infatti, hanno dimostrato che acido clorogenico, estratto dal carciofo, silimarina, estratta dal cardo mariano, ed estratti di tarassaco presentano proprietà epatoprotettive grazie ai loro effetti sul metabolismo glucidico e lipidico ed alle loro capacità antiossidanti ed antinfiammatorie (9-21).

L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di valutare l'influenza di un integratore alimentare, contenente estratti secchi titolati e standardizzati, sui processi metabolici che determinano steatosi epatica. Sono stati utilizzati estratti di carciofo (titolato 2.5% in acido clorogenico), cardo mariano (titolato 80% in silimarina), tarassaco (titolato 2% in inulina) e guggul (titolato 10% in guggulipidi), in sinergia con la polvere micronizzata di curcuma, in soggetti con steatosi epatica.

Materiali e metodi

Per lo studio sono stati reclutati 78 pazienti, selezionati tra quelli afferenti all'Unità Operativa Complessa di Dietoterapia nell'adulto e nell'anziano del Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II".

I soggetti sono stati randomizzati in due gruppi: il gruppo D (n= 39, 26 femmine) è stato trattato con dieta ipocalorica ed ipolipidica, mentre il gruppo K (n= 39, 23 femmine) è stato trattato con dieta ipocalorica ed ipolipidica associata all'integratore alimentare. Nello studio sono stati inclusi pazienti di entrambi i sessi, con età compresa tra i 50 e i 65 anni, con BMI compreso tra 30 e 40 Kg/m² e differenti gradi di steatosi epatica (severo, moderato, lieve), diagnosticata tramite ecografia epatica. I criteri di esclusione sono stati: presenza di patologie tiroidee, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia familiari, pregressi accidenti cardiovascolari, storia di malattie epatiche, renali o gastrointestinali, neoplasie, osteoporosi conclamata, malattie metaboliche. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti trattati con statine, glucocorticoidi, farmaci tiroidei e/o fissatori di calcio.

Per ogni paziente è stato valutato lo stato nutrizionale mediante misure antropometriche quali: peso

corporeo e altezza, dai quali è stato calcolato l'IMC (Indice di Massa Corporea), espresso in Kg/m^2 ; circonferenze vita (CV), fianchi (CF) e braccio (CB), espresse in cm; plica cutanea, espressa in mm. È stato eseguito l'esame Bioimpedenziometrico (Akern RJL, BIA modello 101) per la valutazione della composizione corporea e sono stati determinati i seguenti parametri ematochimici: colesterolo totale (Col-totale), colesterolo LDL (Col-LDL), colesterolo HDL (Col-HDL), trigliceridi, glicemia, transaminasi (GOT e GPT), insulina basale ed emoglobina glicata (HbA1c). Per ciascun paziente è stato, inoltre, calcolato l'indice di steatosi epatica (ISE) secondo la formula: $8 \times (\text{ALT}/\text{AST}) + \text{IMC}$ (+2, se diabete mellito; +2, se femmina). Infine, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecografia epatica per la determinazione del grado di steatosi (severo, moderato e lieve). I due gruppi, D e K, sono stati, pertanto, suddivisi in sottogruppi in base al grado di steatosi diagnosticato: i pazienti del gruppo D sono stati suddivisi in sottogruppo D1 (n. 20), pazienti con grado di steatosi lieve (1), sottogruppo D2 (n.12), pazienti con grado di steatosi moderato (2), sottogruppo D3 (n.7), pazienti con grado di steatosi severo (3). A tutti questi pazienti è stata prescritta una dieta personalizzata, ipocalorica e ipolipidica. I pazienti del gruppo K sono stati suddivisi in sottogruppo K1 (n.16), pazienti con grado di steatosi lieve (1), sottogruppo K2 (n.11), pazienti con grado di steatosi moderato (2), sottogruppo K3 (n. 12), pazienti con grado di steatosi severo (3). A questi pazienti è stata somministrata una dieta personalizzata, ipocalorica e ipolipidica associata ad un integratore alimentare. Lo schema dietetico consigliato è stato programmato per il raggiungimento di un peso ottimale nel rispetto del fabbisogno energetico giornaliero e delle linee guida offerte dai LARN. Lo schema dietetico di ciascun paziente prevedeva: carboidrati pari al 55-60% della quota calorica totale; grassi totali pari al 25-30% delle calorie, con ridotta assunzione di grassi saturi (<7% del totale delle calorie) e colesterolo (< 200 mg/die); proteine pari al 15-20% delle calorie.

Per i pazienti del gruppo K, l'integratore associato allo schema dietetico è stato somministrato con 1 capsula equivalente a 800 mg/die.

Il *Follow up* ha previsto un periodo trimestrale, per la rivalutazione delle indagini biomorali, e un

periodo di 6 mesi con controlli mensili, per la rivalutazione dello stato nutrizionale. Dopo 6 mesi è stato ricalcolato l'ISE per valutare l'effetto dei trattamenti e ripetuta l'ecografia epatica per valutare il grado di steatosi.

I dati sono stati riportati come media \pm Errore Standard (ESM). La distribuzione dei dati è stata valutata con il test di Kolmogorov-Smirnov. Quando i dati hanno presentato una distribuzione normale, sono stati analizzati per la significatività con test parametrici (t test, Anova, Scheffé post-hoc test). Nei casi di distribuzione non normale, sono stati utilizzati test non parametrici, come Wilcoxon, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis test. La significatività è stata posta a $p < 0.05$. L'analisi statistica dei dati è stata condotta con un programma computerizzato SPSS 14.0.

L'intero studio è stato effettuato nell'ambito della prassi clinica quotidiana dei centri di studio coinvolti ed è stato approvato dal Comitato Etico per le attività biomediche "Carlo Romano" dell'Università "Federico II" di Napoli. Tutti i soggetti reclutati nello studio hanno dato il loro consenso informato scritto al momento del reclutamento.

Risultati

I pazienti reclutati nel presente studio sono stati suddivisi in 2 gruppi: D (n.39), in solo trattamento dietetico, e K (n.39), in trattamento con dieta ed integratore alimentare. Per ciascun gruppo, i pazienti sono stati ulteriormente classificati in base al grado di steatosi epatica, come sopra riportato. Tutti i pazienti sono stati valutati in maniera accurata e sono stati rivalutati a 6 mesi. Alla fine del periodo di 6 mesi di osservazione, i pazienti hanno presentato interessanti variazioni dei parametri antropometrici ed ematochimici (Tabb. 1-3).

I pazienti del sottogruppo D1, con steatosi di grado lieve, in solo trattamento dietetico, dopo un periodo di 6 mesi di osservazione, hanno presentato variazioni significative dell'IMC ($32,1 \pm 0,7$ vs $34,0 \pm 0,8$ Kg/m^2 , $p < 0,01$) (Fig. 1) e della circonferenza vita (CV) ($102,9 \pm 2,6$ vs $106,9 \pm 2,9$ cm, $p < 0,01$). Allo stesso modo, i pazienti del sottogruppo K1, con steatosi di grado lieve, in trattamento con dieta associata ad

Tabella 1. Variazioni dei principali parametri studiati nei pazienti con steatosi epatica di grado lieve (I) dopo 6 mesi

	Trattamento dietetico Grado I T ₀ N=20	Trattamento dietetico Grado I T ₁ N=20	Trattamento dietetico + integratore Grado I T ₀ N=16	Trattamento dietetico + integratore Grado I T ₁ N=16
Peso	85,2 ± 3,1	80,5 ± 2,7*	82,8 ± 2,9	79,8 ± 2,9*
IMC	34,0 ± 0,8	32,1 ± 0,7*	34,3 ± 0,7	32,5 ± 0,4*
IMM	8,8 ± 0,3	8,8 ± 0,2	8,2 ± 0,3	8,5 ± 0,3
CV	106,9 ± 2,9	102,9 ± 2,6*	106,9 ± 3,4	101,5 ± 3,3*
CF	107,4 ± 1,8	105,9 ± 2,0	113,7 ± 2,1	111,2 ± 2,1*
PT	26,0 ± 4,5	23,9 ± 1,8	26,9 ± 2,3	26,0 ± 2,4*
Acqua tot. Lt	38,8 ± 0,3	38,1 ± 1,2	35,9 ± 2,2	36,5 ± 1,7
MG Kg	34,2 ± 2,9	30,9 ± 2,2*	35,7 ± 1,7	31,4 ± 2,2*
MM Kg	51,0 ± 1,9	49,9 ± 2,2	47,1 ± 3,2	48,4 ± 2,9
TOT. COL.	210,0 ± 10,9	187,9 ± 6,5°	213,7 ± 8,4	175,5 ± 12,3*
LDL COL.	126,4 ± 10,2	122,5 ± 5,2*	140,7 ± 10,7	109,2 ± 10,0*
HDL COL.	52,6 ± 3,5	54,3 ± 4,5	52,5 ± 2,2	52,0 ± 3,9
TG	152,0 ± 15,6	116,3 ± 6,6*	154,5 ± 10,6	113,6 ± 8,2*
GLY	94,5 ± 3,2	94,0 ± 1,3	102,1 ± 3,4	94,3 ± 2,2*
GOT	27,9 ± 3,7	22,1 ± 1,9	31,9 ± 3,8	28,8 ± 3,3
YGT	31,4 ± 3,6	27,6 ± 3,5*	48,5 ± 5,3	39,5 ± 4,2*
GPT	40,8 ± 7,4	26,2 ± 4,1°	42,7 ± 6,5	38,8 ± 5,5
Insul	9,8 ± 1,3	13,1 ± 1,7	18,9 ± 2,2	15,4 ± 1,6°
HbA1c	5,9 ± 0,1	5,5 ± 0,1	6,5 ± 0,1	5,9 ± 0,3
ISE	41,6 ± 1,5	40,8 ± 1,4	44,0 ± 1,2	39,9 ± 1,2*
Steatosi	1	0,8 ± 0,1	1	0,75 ± 0,1

* $p < 0,01$ ° $p < 0,05$

integratore alimentare, hanno mostrato riduzioni significative dell'IMC ($32,5 \pm 0,4$ vs $34,3 \pm 0,7$ Kg/m², $p < 0,01$) (Fig. 1) e della CV ($101,5 \pm 3,3$ vs $106,9 \pm 3,4$, $p < 0,001$). Per quanto riguarda le variazioni della composizione corporea, valutata con l'esame bioimpedenziometrico, entrambi i sottogruppi, D1 e K1, hanno mostrato una riduzione significativa della sola massa grassa. Al contrario non si sono osservate variazioni significative della massa magra (Tab. 1). L'esame dei dati bioumorali, dopo 6 mesi di trattamento, ha mostrato in entrambi i sottogruppi osservati, D1 e K1, riduzioni significative dei livelli plasmatici di colesterolo totale (Fig. 2), colesterolo LDL e trigliceridi. La maggiore

riduzione percentuale dei livelli di LDL colesterolo si è registrata nel sottogruppo K1 ($-22,3 \pm 2,1$ % rispetto al basale), trattato con dieta ed integratore, rispetto al gruppo D1 ($-3,1 \pm 0,4$ % rispetto al basale), sottoposto al solo trattamento dietetico (Tab. 1). È risultato interessante che la riduzione significativa dell'Indice di Steatosi Epatica (ISE) si è osservata solo nel sottogruppo K1, trattato con dieta ed integratore, ($39,9 \pm 1,2$ vs $44,0 \pm 1,2$, $p < 0,001$). Al contrario il sottogruppo trattato con la sola dieta, D1, non ha mostrato variazioni significative dell'ISE (Tab. 1; Fig. 3).

I pazienti del sottogruppo D2, con steatosi di grado moderato, in solo trattamento dietetico, dopo un

Tabella 2. Variazioni dei principali parametri studiati nei pazienti con steatosi epatica di grado moderato (II) dopo 6 mesi

	Trattamento dietetico Grado II T ₀ N=12	Trattamento dietetico Grado II T ₁ N=12	Trattamento dietetico + integratore Grado II T ₀ N=11	Trattamento dietetico + integratore Grado II T ₁ N=11
Peso	81,5 ± 5,3	76,9 ± 4,8*	91,0 ± 4,7	87,2 ± 4,5*
IMC	32,0 ± 1,	29,9 ± 0,5*	34,9 ± 0,9	33,4 ± 0,5*
IMM	8,7 ± 0,3	9,1 ± 0,5	9,2 ± 0,6	10,1 ± 1,0°
CV	102,9 ± 4,0	97,4 ± 3,9°	117,5 ± 2,6	111,3 ± 3,3°
CF	106,5 ± 2,7	101,9 ± 2,3°	108,3 ± 2,2	104,5 ± 2,4*
PT	22,7 ± 2,7	20,1 ± 2,7°	24,8 ± 2,7	21,8 ± 2,8*
Acqua tot. Lt	38,9 ± 2,2	39,4 ± 2,4	43,0 ± 3,3	45,8 ± 3,4
MG Kg	31,6 ± 4,2	25,6 ± 3,6*	35,7 ± 2,1	28,8 ± 2,7*
MM Kg	49,8 ± 3,1	49,5 ± 2,8	55,3 ± 4,7	59,3 ± 4,8
TOT. COL.	211,1 ± 11,8	180,0 ± 11,8°	196,4 ± 10,6	159,2 ± 6,4*
LDL COL.	119,8 ± 10,6	120,7 ± 9,8	139,9 ± 8,4	116,6 ± 5,3*
HDL COL.	60,5 ± 4,6	61,9 ± 3,3	50,5 ± 0,2	54,5 ± 1,5
TG	117,4 ± 15,4	93,0 ± 8,5*	121,7 ± 11,0	89,3 ± 4,3*
GLI	111,5 ± 8,2	109,8 ± 7,1	121,6 ± 3,3	109,6 ± 1,7*
GOT	23,6 ± 2,2	28,6 ± 1,1	32,0 ± 4,5	25,0 ± 1,9*
YGT	38,2 ± 7,6	25,3 ± 3,3	29,8 ± 4,9	21,3 ± 1,9
GPT	30,1 ± 3,8	22,9 ± 1,9	44,4 ± 4,0	33,9 ± 3,5*
Insul	11,4 ± 1,8	9,4 ± 1,4	16,0 ± 1,6	12,7 ± 0,9*
HbA1c	6,3 ± 0,3	5,9 ± 0,3	5,9 ± 0,4	5,9 ± 0,1
ISE	41,2 ± 1,9	40,5 ± 1,9	42,7 ± 1,0	39,0 ± 0,9*
Steatosi	2	1,4 ± 0,2	2	1,2 ± 0,1*

* $p < 0,01$ ° $p < 0,05$

periodo di 6 mesi di osservazione, hanno presentato variazioni significative dell'IMC ($29,9 \pm 0,5$ vs $32,0 \pm 1,0$ Kg/m², $p < 0,01$) (Fig. 1) e della circonferenza vita (CV) ($97,4 \pm 3,9$ vs $102,9 \pm 4,0$ cm, $p < 0,05$). Allo stesso modo, i pazienti del sottogruppo K2, in trattamento con dieta associata ad integratore alimentare, hanno mostrato riduzioni significative dell'IMC ($33,4 \pm 0,5$ vs $34,9 \pm 0,9$ Kg/m², $p < 0,01$) (Fig. 1) e della CV ($111,3 \pm 3,3$ vs $117,5 \pm 2,6$ cm, $p < 0,05$). Per quanto riguarda le variazioni della composizione corporea, valutata con l'esame bioimpedenziometrico, entrambi i sottogruppi, D2 e K2, hanno mostrato una riduzione significativa della sola massa grassa, mentre non si sono osservate

variazioni significative della massa magra (Tabella II). L'esame dei dati bioumorali, dopo 6 mesi di trattamento, ha evidenziato in entrambi i sottogruppi osservati, D2 e K2, riduzioni significative dei livelli plasmatici di colesterolo totale (Fig. 2) e trigliceridi. Si è osservata, comunque, una riduzione significativa dei livelli di LDL colesterolo solo nel sottogruppo K2, trattato con dieta ed integratore (Tab. 2). L'ISE si è ridotto in maniera significativa nel sottogruppo K2, trattato con dieta ed integratore, ($39,0 \pm 0,9$ vs $42,7 \pm 1,0$, $p < 0,01$), con una riduzione percentuale dell' $8,7 \pm 0,7$ % rispetto al basale. Al contrario, nel sottogruppo D2, trattato con la sola dieta, non si è osservata una riduzione si-

Tabella 3. Variazioni dei principali parametri studiati nei pazienti con steatosi epatica di grado moderato (II) dopo 6 mesi

	Trattamento dietetico Grado III T ₀ N=7	Trattamento dietetico Grado III T ₁ N=7	Trattamento dietetico + integratore Grado III T ₀ N=12	Trattamento dietetico + integratore Grado III T ₁ N=12
Peso	94,5 ± 8,0	88,7 ± 8,2*	96,2 ± 7,6	90,4 ± 7,2°
IMC	36,1 ± 0,8	33,8 ± 0,8°	37,7 ± 0,7	35,4 ± 0,5*
IMM	9,5 ± 0,8	9,8 ± 0,5	9,6 ± 0,5	9,7 ± 0,5°
CV	112,1 ± 6,0	106,8 ± 6,4*	114,1 ± 4,2	107,5 ± 3,9°
CF	108,9 ± 3,6	103,7 ± 3,0°	115,4 ± 4,0	110,3 ± 3,5*
PT	27,0 ± 2,8	21,5 ± 2,7*	28,1 ± 2,6	24,4 ± 2,1*
Acqua tot. Lt	43,5 ± 4,4	40,5 ± 5,9	42,8 ± 3,3	42,4 ± 3,2
MG Kg	38,5 ± 6,0	31,2 ± 4,9*	39,3 ± 3,9	33,9 ± 3,8°
MM Kg	56,9 ± 5,3	56,9 ± 4,2	56,9 ± 4,7	56,4 ± 4,6
TOT. COL.	217,8 ± 15,3	171,9 ± 11,6*	218,9 ± 13,9	183,0 ± 7,8°
LDL COL.	147,9 ± 11,4	120,6 ± 12,2	135,4 ± 4,2	124,1 ± 5,5*
HDL COL.	36,8 ± 2,3	34,5 ± 1,2	49,3 ± 3,6	53,5 ± 0,2
TG	182,7 ± 39,8	151,7 ± 31,4*	206,7 ± 32,3	145,2 ± 18,0°
GLI	130,6 ± 19,1	125,6 ± 19,6	113,2 ± 4,7	97,5 ± 3,1*
GOT	30,0 ± 5,5	26,3 ± 4,6	27,5 ± 1,7	29,6 ± 0,9*
YGT	23,1 ± 2,5	16,7 ± 2,6	40,8 ± 4,9	32,6 ± 4,4*
GPT	38,7 ± 5,7	30,3 ± 4,0	32,1 ± 3,8	24,7 ± 1,9°
Insul	12,9 ± 1,5	12,8 ± 2,2	14,3 ± 1,6	13,6 ± 2,4
HbA1c	8,9 ± 0,8	7,1 ± 0,8	5,8 ± 0,3	4,6 ± 0,3
ISE	44,1 ± 1,9	43,4 ± 1,7°	47,4 ± 1,0	45,3 ± 1,2*
Steatosi	3	2,5 ± 0,4	3	1,1 ± 0,2*

* $p < 0,01$ ° $p < 0,05$

gnificativa dell'ISE ($40,5 \pm 1,9$ vs $41,2 \pm 1,9$) ($-1,7 \pm 0,2$ % rispetto al basale) (Tab. 2; Fig. 3).

I pazienti del sottogruppo D3, con steatosi di grado severo, in solo trattamento dietetico, dopo un periodo di 6 mesi di osservazione, hanno presentato variazioni significative dell'IMC ($33,8 \pm 0,8$ vs $36,1 \pm 0,8$ Kg/m², $p < 0,05$) (Fig. 1) e della circonferenza vita (CV) ($106,8 \pm 6,4$ vs $112,1 \pm 6,0$ cm, $p < 0,01$). D'altra parte, i pazienti del sottogruppo K3, con steatosi di grado severo, in trattamento con dieta associata ad integratore alimentare, hanno mostrato riduzioni significative dell'IMC ($35,4 \pm 0,5$ vs $37,7 \pm 0,7$ Kg/m², $p < 0,01$) (Fig. 1) e della CV ($107,5 \pm 3,9$ vs $114,1 \pm 4,2$ cm,

$p < 0,05$). Per quanto riguarda le variazioni della composizione corporea, valutata con l'esame bioimpedenziometrico, entrambi i sottogruppi, D3 e K3, hanno mostrato una riduzione significativa della massa grassa (Tab. 3). L'esame dei dati biochimici, dopo 6 mesi di trattamento, ha mostrato in entrambi i sottogruppi osservati, D3 e K3, riduzioni significative dei livelli plasmatici di colesterolo totale (Fig. 2) e trigliceridi. Una riduzione significativa dei livelli di LDL colesterolo si è registrata solo nel sottogruppo K3, trattato con dieta ed integratore (Tab. 3). L'ISE è risultato significativamente ridotto nel sottogruppo K3 ($45,3 \pm 1,0$ vs $47,4 \pm 1,2$, $p < 0,01$), diminuendo del $4,4 \pm 0,3$ % rispetto al

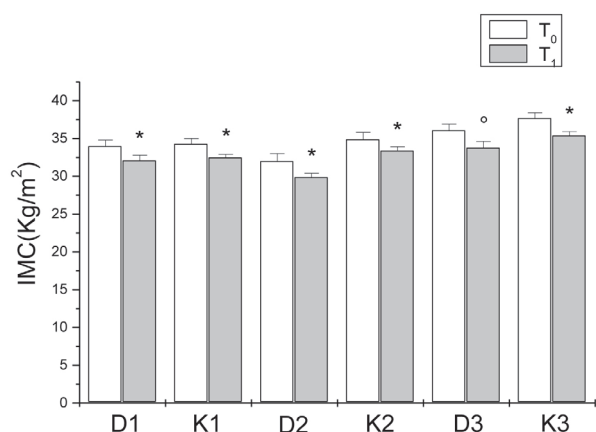


Figura 1. Variazioni dell'IMC dopo 6 mesi di trattamento nei pazienti dei gruppi con differente grado di steatosi (D1, K1, D2, K2, D3 e K3). * $p < 0,01$; ° $p < 0,05$

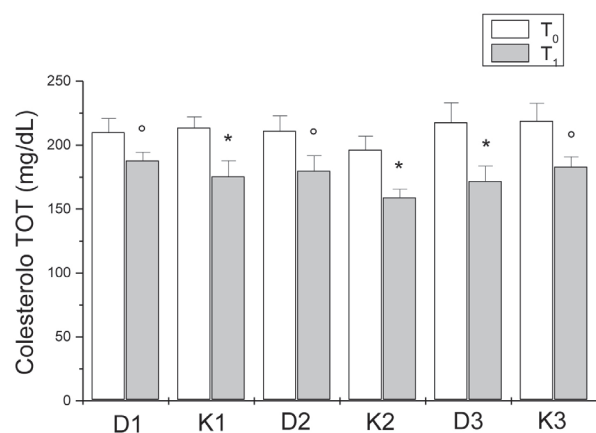


Figura 2. Variazioni dei livelli ematici di Coleserolo Totale dopo 6 mesi di trattamento nei pazienti dei gruppi con differente grado di steatosi (D1, K1, D2, K2, D3 e K3). * $p < 0,01$; ° $p < 0,05$

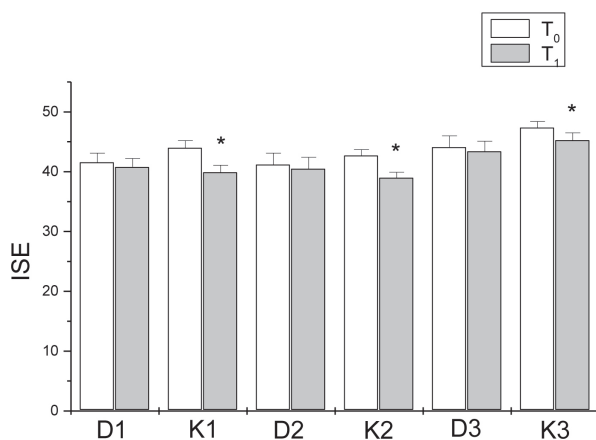


Figura 3. Variazioni dell'ISE dopo 6 mesi di trattamento nei pazienti dei gruppi con differente grado di steatosi (D1, K1, D2, K2, D3 e K3). * $p < 0,01$

basale. Contrariamente, nel sottogruppo D3 non si è osservata alcuna riduzione significativa dell'ISE ($43,4 \pm 1,7$ vs $44,1 \pm 1,9$); infatti, la riduzione percentuale è stata dell' $1,6 \pm 0,1$ % rispetto al basale (Tab. 3; Fig. 3).

Discussione

I risultati del presente lavoro indicano che i soggetti obesi con diversi gradi di steatosi epatica, afferenti all'ambulatorio dell'Unità Operativa Complessa di Dietoterapia nell'adulto e nell'anziano del Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Napoli "Federico II", sottoposti a 6 mesi di trattamento con dieta ipocalorica ed ipolipidica, hanno presentato un notevole miglioramento dello stato nutrizionale, del quadro lipidico e del grado di steatosi. Un andamento simile è stato riscontrato anche nei pazienti, ai quali è stato somministrato un integratore (800 mg/die) in aggiunta alla dieta ipocalorica e ipolipidica. Infatti, è stata osservata una riduzione dei parametri antropometrici ed una variazione della composizione corporea nei gruppi studiati. L'IMC e la circonferenza vita si sono ridotti in maniera significativa sia nel gruppo trattato con la sola dieta, sia nei gruppi trattati con dieta ed integratore. La circonferenza vita, considerata come un indice molto attendibile del grasso viscerale, definita, inoltre, come un fattore predittivo di complicanze cardiometaboliche, si riduce in maniera significativa. Pertanto, la sua riduzione è indicativa di una diminuzione di adiposità viscerale e di un decremento del rischio di complicanze associate alla sindrome metabolica. La riduzione della massa grassa, espressa in Kg, è risultata significativa in tutti i gruppi, come atteso. D'altra parte, non sono state rilevate riduzioni significative della massa magra (Kg) e dell'acqua corporea (Lt) nei gruppi oggetto di studio. E' stato evidenziato un miglioramento del quadro lipidico nei gruppi osservati; è da notare, però, una maggiore riduzione dell'LDL colesterolo nei gruppi trattati con dieta ed integratore, rispetto ai gruppi trattati con la sola dieta. Il dato interessante delle osservazioni condotte è stato la maggiore riduzione dell'Indice di Steatosi Epatica (ISE) registrata nei pazienti trattati con dieta ed integratore alimentare. Infatti, la diminuzione dell'ISE è stata del $9,3 \pm 0,9\%$ nel sottogruppo K1, dell' $8,7 \pm 0,7\%$ nel

sottogruppo K2 e del $4,4 \pm 0,3\%$ nel sottogruppo K3. D'altra parte, nei sottogruppi D1, D2 e D3, trattati con la sola dieta, la riduzione è stata dell' $1,9 \pm 0,1\%$, dell' $1,7 \pm 0,2\%$ e dell' $1,6 \pm 0,1\%$, rispettivamente. Questi dati, pertanto, dimostrano che l'associazione tra dieta e integratore ha permesso di conseguire effetti maggiori di quelli ottenuti con la sola dieta, in particolare sul miglioramento della funzionalità epatica. E' ipotizzabile che questi risultati siano correlati agli effetti metabolici riconducibili all'integratore. Infatti, le sostanze in esso contenute si sono dimostrate capaci di migliorare la funzionalità epatica ed il metabolismo lipidico. In particolare, questo miglioramento può essere attribuito all'attività della silimarina, sostanza ampiamente conosciuta per la sua attività epatoprotettiva. Studi sperimentali e clinici precedenti, infatti, hanno messo in evidenza la capacità della silimarina di promuovere la rigenerazione degli epatociti e di ridurre lo stato infiammatorio del fegato (11-14). Inoltre, è stato dimostrato che l'acido clorogenico è in grado di ridurre i livelli di trigliceridi e colesterolo, sia a livello epatico sia plasmatico; in modo particolare, è emerso che l'acido clorogenico è capace di ridurre i livelli di colesterolo LDL ed il loro grado di ossidazione (9, 10).

Conclusioni

In molteplici studi è stato più volte sottolineato che l'obesità è spesso accompagnata da un quadro clinico di steatosi epatica. In questo lavoro i pazienti obesi con differenti gradi di steatosi epatica, trattati con dieta ipocalorica ed ipolipidica, hanno mostrato significativi miglioramenti dello stato nutrizionale, del profilo metabolico e del grado di steatosi epatica. Pertanto, una dieta adeguata sembra utile nel trattamento della steatosi epatica correlata all'obesità. D'altra parte, la dieta associata alla combinazione di Silimarina, Acido Clorogenico, Tarassaco, Curcuma e Guggulsteroni ha indotto miglioramenti della funzionalità epatica superiori a quelli osservati in pazienti sottoposti al solo trattamento dietetico. In aggiunta, i nostri dati indicano che i pazienti, trattati con la dieta ipocalorica ed ipolipidica in associazione all'integratore alimentare, hanno mostrato una maggiore riduzione dei livelli plasmatici del colesterolo LDL, che costituisce uno

dei fattori di rischio predisponenti allo sviluppo della steatosi epatica. Sembra, quindi, possibile ipotizzare che il significativo miglioramento del profilo lipidico sia legato in parte alla dieta ipolipidica ed in parte alle sostanze contenute nell'integratore alimentare.

In conclusione, la corretta alimentazione resta la scelta fondamentale in tutte le condizioni di alterazioni metaboliche legate all'obesità. Sembra possibile, comunque, ricorrere all'uso di integratori specifici, per facilitare e potenziare la risposta metabolica dell'organismo al trattamento dietetico.

Bibliografia

1. 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. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Aug;34(3):274-85.
2. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123: 134-140.
3. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013 Jul;59(1):138-43.
4. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005;330:326-335.
5. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S99-S112.
6. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-28
7. Tiikkainen M, Häkkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Mäkimattila S, Yki-Järvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2169-2176
8. Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 101-107
9. Meng S, Cao J, Feng Q, Peng J, Hu Y. Roles of Chlorogenic Acid on Regulating Glucose and Lipids Metabolism: A Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:801457. Epub 2013 Aug 25.
10. Delcy V, Rodriguez de Sotillo, M. Hadley. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. *Journal of Nutritional Biochemistry* 13 (2002) 717-726.

11. Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Palumbo R, Forte R, Cacciapuoti F. Silymarin in non alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2013 Mar 27;5(3):109-13. doi: 10.4254/wjh.v5.i3.109.
12. Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Moshiri M. "Silymarin", a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iran J Basic Med Sci.* 2011 Jul;14(4):308-17.
13. Féher J, Lengyel G. Silymarin in the prevention and treatment of liver diseases and primary liver cancer. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jan;13(1):210-7.
14. Zhang Y, Hai J, Cao M, Zhang Y, Pei S, Wang J et al. Silibinin ameliorates steatosis and insulin resistance during non-alcoholic fatty liver disease development partly through targeting IRS-1/PI3K/Akt pathway. *Int Immunopharmacol.* 2013 Sep 13;17(3):714-720. doi: 10.1016/j.intimp.2013.08.019.
15. Davaatseren M, Hur HJ, Yang HJ, Hwang JT, Park JH, Kim HJ et al. Taraxacum officinal (dandelion) leaf extract alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver. *Food Chem Toxicol.* 2013 Aug;58:30-6. doi: 10.1016/j.fct.2013.04.023. Epub 2013 Apr 18.
16. Schütz K, Carle R, Schieber A. Taraxacum--a review on its phytochemical and pharmacological profile. *J Ethnopharmacol.* 2006 Oct 11;107(3):313-23. Epub 2006 Jul 22.
17. Shishodia S, Harikumar KB, Dass S, Ramawat KG, Aggarwal BB. The guggul for chronic diseases: ancient medicine, modern targets. *Anticancer Res.* 2008 Nov-Dec;28(6A):3647-64.
18. Ramesh B, Karuna R, Sreenivasa RS, Haritha K, Sai MD, Sasi BR et al. Effect of Commiphora mukul gum resin on hepatic marker enzymes, lipid peroxidation and antioxidants status in pancreas and heart of streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012 Nov;2(11):895-900. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60249-4.
19. Szapary PO, Wolfe ML, Bloedon LT, Cucchiara AJ, DerMarderosian AH, Cirigliano MD et al. Guggulipid for the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Aug 13;290(6):765-72.
20. Um MY, Hwang KH, Ahn J, Ha TY. Curcumin attenuates diet-induced hepatic steatosis by activating AMP-activated protein kinase. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013 Sep;113(3):152-7. doi: 10.1111/bcpt.12076. Epub 2013 May 25.
21. Peschel D, Koerting R, Nass N. Curcumin induces changes in expression of genes involved in cholesterol homeostasis. *J Nutr Biochem.* 2007 Feb;18(2):113-9. Epub 2006 May 18.

Correspondence:
Espedita Muscariello, PhD.
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Università "Federico II" di Napoli
Via Pansini, 5
80131 – Napoli, Italia
Tel. +39 081 7463209
E-mail: espedita.muscariello@unina.it