

## Effetti di RealSil sulla steatosi epatica

### Tratto da

**A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations**

A. Federico, M. Trappoliere, C. Tuccillo, I. De Sio, A. Di Leva,  
C. Del Vecchio Blanco, C. Loguercio

*Gut* 2006; 55: 901-902

**Hepatoprotective and antifibrotic effect of a new silybin-phosphatidylcholine-vitamin E complex in rats**

A. Di Sario, E. Bendia, S. Taffetani, A. Omenetti, C. Candelaresi,  
M. Marzoni, S. De Minicis, A. Benedetti

*Digestive and Liver Disease* 2005; 37: 869-876

© Copyright 2007 **MB&CARE**  
HEALTH AND SCIENCE PUBLISHING  
P.zza Dante 19/20 - 57100 LIVORNO - Tel. 0586-444141

Anno 4 Numero 2 Gennaio 2007

Periodico trimestrale registrato al Tribunale di Livorno al n. 14/04 del 04/06/2004

Direttore responsabile Dr. Emilio Polverino

Progetto grafico, videoimpaginazione e stampa a cura di MB & CARE s.r.l.

Ogni diritto di traduzione, riproduzione, memorizzazione elettronica, adattamento totale e parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) è riservato.

## • Un nuovo complesso – silibina, fosfolipidi, vitamina E – riduce l'insulino-resistenza e il danno epatico in pazienti con steatosi epatica non alcolica: osservazioni preliminari

A. Federico, M. Trappoliere,  
C. Tuccillo, I. De Sio,  
A. Di Leva,  
C. Del Vecchio Blanco,  
C. Loguercio

*Gut* 2006; 55: 901-902

### INTRODUZIONE

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) può essere sia l'espressione di un disturbo metabolico che un aspetto dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV).

In quest'ultima categoria di pazienti la presenza di NAFLD influenza negativamente sia la progressione della malattia verso la fibrosi che la risposta clinica al trattamento antivirale.

È stato suggerito che, in futuro, nei pazienti con epatopatia cronica, un valido approccio terapeutico potrebbe basarsi sull'utilizzo di diverse misure complementari volte a correggere i molteplici meccanismi patogenetici della malattia. La silibina è un flavonoide naturale che è stato coniugato alla vitamina E ed ai fosfolipidi per migliorarne la biodisponibilità, l'attività antiossidante ed antifibrotica.

### PAZIENTI E METODI

In questo studio sono stati arruolati 85 pazienti ambulatoriali consecutivi: 59 erano affetti da NAFLD primitiva (gruppo A) e 26 da epatite cronica HCV-correlata (genotipo HCV 1b) associata a NAFLD e non responder a precedenti trattamenti antivirali (gruppo B).

L'arruolamento ha avuto una durata di 6 mesi ed ha incluso tutti i pazienti per i quali nei 2 anni precedenti lo studio era stata formulata una diagnosi di epatopatia basata su criteri istologici.

Dopo l'approvazione da parte del comitato etico e l'acquisizione del consenso informato, i pazienti sono stati suddivisi in maniera randomizzata in 2 sottogruppi: 53 (39 con NAFLD e 14 con HCV) pazienti sono stati trattati per 6 mesi con il complesso a base di silibina, vitamina E e fosfolipidi (Realsil, Ibi) alla dose di 4 compresse/die e sono stati successivamente sottoposti a follow-up per altri 6 mesi; gli altri 32 pazienti (20 con NAFLD e 12 con HCV) hanno costituito il gruppo di controllo e non hanno ricevuto alcun trattamento.

A 0, 6 e 12 mesi sono stati valutati: l'indice di massa corporea (BMI), l'entità della steatosi all'ecografia, i livelli plasmatici di transaminasi,  $\gamma$ GT, glucosio ed insulina con una determinazione contemporanea dell'insulino-resistenza mediante HOMA test e, come indici di fibrosi epatica, i livelli plasmatici di metalloproteinasi 2, acido ialuronico e transforming growth factor  $\beta$ .

I risultati sono stati analizzati mediante ANOVA test, Wilcoxon test e  $\chi^2$  test per valutare le differenze fra i gruppi e le percentuali di frequenza e mediante test di correlazione bivariata di Pearson per valutare la correlazione fra i dati.

### RISULTATI

Durante lo studio i pazienti non hanno riportato eventi avversi mostrando una compliance completa al trattamento. A tutti i pazienti è stato chiesto di seguire durante lo studio una dieta individuale ben bilanciata.

Il BMI era aumentato in condizioni basali nel 70% dei soggetti e durante lo studio non ha mostrato variazioni significative fra i gruppi, ad eccezione dei pazienti con HCV in trattamento con silibina, vitamina E e fosfolipidi. In questo sottogruppo, infatti, la percentuale dei pazienti in sovrappeso a 6 e 12 mesi si è ridotta significativamente (44%;  $p < 0.01$  vs basale).

Lo score ecografico della steatosi, quantificato con un punteggio da 0 a 3, è migliorato significativamente nel gruppo con NAFLD in trattamento attivo ( $p < 0.01$  vs altri gruppi). Gli altri risultati sono riassunti nella Tabella 1. Il livello degli enzimi epatici è migliorato in tutti i soggetti sottoposti a trattamento con silibina, vitamina E e fosfolipidi, ma solo nel gruppo A il miglioramento è rimasto stabile nel tempo.

L'iperinsulinemia, presente in condizioni basali in entrambi i gruppi, si è ridotta significativamente solo nei pazienti in trattamento attivo.

Tale trattamento, peraltro, ha anche determinato in en-

**Tabella 1.** Effetto del trattamento con silibina, fosfolipidi e vitamina E in pazienti con steatosi epatica primitiva non alcolica (gruppo A) e con epatite HCV-correlata, associata a NAFLD, non responder a precedenti trattamenti antivirali (gruppo B).

	TRATTATI			CONTROLLI		
	Basale	6 mesi	12 mesi	Basale	6 mesi	12 mesi
<b>Gruppo A</b>						
ALT (vn <40 U/I)	79 (51)	40 (15)**	59 (5)**	54.2 (20)	55.2 (24)	45.2 (34)
γGT (vn <50 U/I)	75 (112)	59 (100)**	60 (33)**	64 (20)	72 (24)	64 (35)
Insulinemia (vn 5-25 μU/ml)	41.5 (34)	29.6 (26.4)*	30.6 (15.4)*	48.3 (17)	45.2 (12)	40.2 (11)
HOMA	12.3 (6.4)	6.2 (3.9)**	6.4 (3.2)**	13 (6)	11 (4)	11 (5)
Acido ialuronico (vn <120 ng/ml)	383 (627)	176 (184)*	331.1 (293.2)	422 (504)	517 (283)	498 (145)
MMP-2 (vn 117-410 ng/ml)	151 (132)	141 (84)*	158.2 (165.5)	160 (183)	173 (102)	183 (97)
TGF-β (vn 34.7-63.9 ng/ml)	45.3 (17.3)	32.9 (24.3)*	42.9 (22)	41.2 (22)	43.3 (27.3)	44.7 (31)
Punteggio ecografico mediano (range)	2 (2-3)	1 (1-2)**	1 (1-2)**	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)
<b>Gruppo B</b>						
ALT (U/I)	69 (28)	45 (18)**	62 (16)	47.8 (30)	50.3 (32)	60.3 (33)
γGT (U/I)	118 (70)	56 (20)**	83 (24)	115 (60)	100 (53)	150 (13)
Insulinemia (μU/ml)	36.2 (1.5)	27.4 (1.5)*	28.9 (6.5)*	35.4 (3)	34.2 (5.7)	38.2 (4.7)
HOMA	8.4 (7.3)	6 (4.8)*	6.2 (5.1)*	9.8 (5.6)	8.4 (5.1)	8.2 (4.8)
Acido ialuronico (ng/ml)	1295 (259)	625 (122)*	586.7 (496.2)*	1180 (703)	1372 (806)	1332 (452)
MMP-2 (ng/ml)	292 (201)	137 (53)*	196.6 (94.2)*	280 (300)	311 (278)	299 (123)
TGF-β (ng/ml)	54.1 (21.7)	27 (12.2)*	21.2 (17.4)*	53.3 (18.3)	45.2 (28.5)	49.6 (30)
Punteggio ecografico mediano (range)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)

\*p<0.05, \*\*p<0.01 versus basale; I valori sono riportati come media (DS); ALT = alanina aminotransferasi; γGT = gamma-glutamyl-transpeptidasi; MMP-2 = metalloproteinasi 2; TGF-β, transforming growth factor β; US = ecografia; vn = valore normale.

trambi i gruppi una significativa riduzione di tutti gli indici di fibrosi epatica che, tuttavia, solo nel gruppo B è rimasta stabile nel tempo. È stata rilevata, infine, una significativa correlazione fra indici di fibrosi, BMI, insulinemia, grado ecografico di statosi e livello di γGT ( $p < 0.01$ ). Questo studio, nonostante due importanti limiti (assenza di un gruppo trattato con placebo e mancanza di una valutazione istologica finale), suggerisce che il nuovo complesso a base di silibina, vitamina E e fosfo-

lipidi debba essere ulteriormente valutato in trial clinici ben controllati di maggiori dimensioni per poter confermare la sua efficacia terapeutica sull'insulinorestenza e sul danno epatico.

I vantaggi, in particolare, sembrano prospettarsi sia quando altri farmaci non sono indicati o sono risultati inefficaci che quando il complesso viene utilizzato come trattamento complementare in associazione ad altre misure terapeutiche.

## CONCLUSIONI

- La steatosi epatica non alcolica è una patologia metabolica, correlata o meno all'infezione da HCV, che può alterare la normale funzionalità del fegato, aggravando la progressione e la risposta terapeutica di eventuali patologie sottostanti.
- Il complesso silibina-fosfolipidi-vitamina E è in grado di esercitare un'attività epatoprotettiva grazie alle sue proprietà antiossidanti ed antifibrotiche.
- Nei pazienti con NAFLD la somministrazione del complesso silibina-fosfolipidi-vitamina E si è associata ad un significativo miglioramento del quadro ecografico della steatosi e ad una significativa riduzione dell'iperinsulinemia, degli enzimi e degli indici di fibrosi epatica.
- In tali pazienti, pertanto, potrebbe risultare vantaggioso l'impiego del complesso silibina-fosfolipidi-vitamina E sia in sostituzione che in terapia di associazione ad altre misure terapeutiche.