

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.

• Effetto epatoprotettivo e antifibrotico di un nuovo complesso silibina-fosfatidilcolina-vitamina E nei ratti

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

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

INTRODUZIONE

La fibrosi epatica rappresenta la risposta del fegato a differenti tipi di insulti cronici e si associa ad elevati tassi di morbilità e mortalità. L'eccessivo accumulo di matrice extracellulare è un processo dinamico e bidirezionale regolato principalmente dalle cellule stellate epatiche (HSC), cellule epatiche non-parenchimali che, a seguito di un insulto acuto o cronico del fegato, vanno incontro ad un processo di trasformazione morfo-funzionale (attivazione) caratterizzato da aumento della proliferazione e della produzione dei vari componenti della matrice extracellulare. La silibina, principale componente attivo del cardo mariano, ha dimostrato, in studi *in vivo* e *in vitro*, un effetto epatoprotettivo.

OBIETTIVO

Valutare l'effetto epatoprotettivo ed antifibrotico di un nuovo complesso costituito da silibina-fosfatidilcolina-vitamina E (complesso SPV), caratterizzato da elevata biodisponibilità e lipofilità, sulla fibrosi epatica indotta nel ratto mediante somministrazione di dimetilnitrosamina (DMN) o legatura del dotto biliare (BDL).

MATERIALI E METODI

La fibrosi epatica è stata indotta in 81 ratti maschi Sprague-Dawley (peso 140-150 g) mediante iniezione intraperitoneale di DMN (10 mg/kg) disciolta in soluzione salina e somministrata per 3 giorni consecutivi a settimana per 1 e 5 settimane, o mediante doppia legatura e sezionamento del dotto biliare principale per 4 settimane. Il complesso SPV è stato somministrato mediante sondino gastrico al dosaggio di 250 mg/kg

(silibina) e 75 mg/kg (vitamina E), contemporaneamente alla somministrazione di DMN o alla BDL. Gli animali sono stati divisi nei seguenti gruppi di trattamento: 1) DMN (n=20); 2) DMN + SPV (n=20); 3) BDL (n=7); 4) BDL + SPV (n=7); 5) soluzione salina (0.2 ml/die per via intraperitoneale) (n=10); 6) animali falsamente operati (n=7); 7) SPV (n=10). Durante il sacrificio degli animali è stato effettuato il prelievo dei campioni ematici dalla vena porta per la determinazione dell'alanina-aminotransferasi (ALT), e sono stati prelevati frammenti di tessuto epatico per le valutazioni morfologiche e morfometriche.

RISULTATI

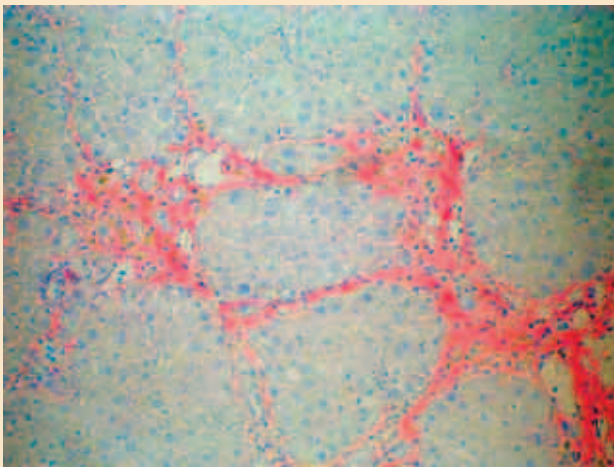
Effetti generali del trattamento

La somministrazione orale del complesso SPV ha indotto, al termine dello studio, una significativa riduzione ($p<0.01$) dei livelli di ALT (45 ± 8 U/l) e del punteggio necroinfiammatorio (3.7 ± 1.5). Il trattamento con la sola DMN ha invece determinato un significativo aumento ($p<0.01$) di questi parametri (rispettivamente 104 ± 11 U/l e 9 ± 2.2).

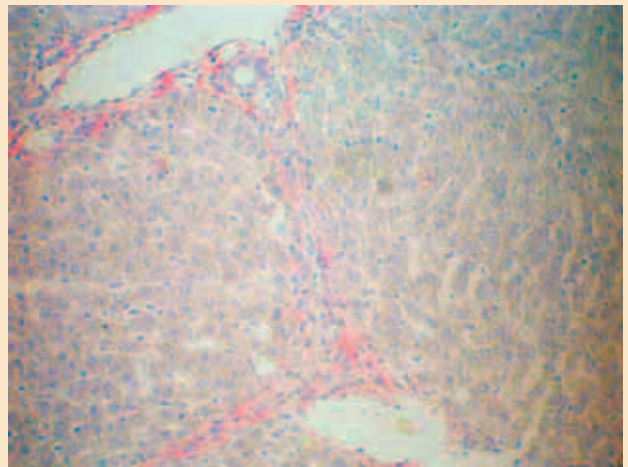
Effetti del complesso SPV sulla fibrosi epatica indotta dalla DMN

La somministrazione del complesso SPV ha indotto una significativa riduzione della proliferazione e dell'attivazione delle HSC sia dopo 1 che dopo 5 settimane di trattamento con DMN. L'effetto antifibrotico del complesso SPV è risultato più evidente dopo 5 settimane di trattamento con DMN, allorché si è registrata una significativa riduzione della deposizione di collagene (Figura 1) ed una importante down-regolazione dei livelli di trascrizione del $TGF_{\beta 1}$, dell'inibitore tissutale della metalloproteinasi di tipo 1 (TIMP-1) e della metalloproteinasi di tipo 2 (MMP-2).

Figura 1. Valutazione della deposizione di collagene mediante colorazione istochimica con Sirius red: come evidente nel pannello **A**, il trattamento con DMN per 5 settimane ha indotto il completo sovvertimento della struttura epatica e la comparsa di una cirrosi micronodulare. Tale quadro è stato significativamente modificato dalla somministrazione del complesso SPV; come evidente nel pannello **B**, l'architettura epatica appare conservata e sono visibili soltanto pochi e sottili setti fibrotici.



A



B

Effetti del complesso SPV sulla fibrosi epatica indotta dalla BDL

Nei ratti trattati mediante legatura del dotto biliare principale, la somministrazione del complesso SPV

ha ridotto in maniera significativa sia la proliferazione e l'attivazione delle HSC, che la sintesi di collagene, confermando pertanto le proprietà antifibrotiche di tale complesso farmacologico.

CONCLUSIONI

- I risultati di questo studio dimostrano che la storia naturale della fibrosi epatica nel ratto può essere modificata dalla somministrazione del complesso SPV (silibina-fosfatidilcolina-vitamina E).
- Questo complesso di sostanze agisce sulle differenti fasi della fibrogenesi, modulando l'attivazione delle cellule stellate epatiche e riducendo in maniera significativa la sintesi e l'accumulo di collagene a livello del parenchima epatico.
- Nei ratti con fibrosi epatica indotta da dimetilnitrosamina o da legatura del dotto biliare, il complesso SPV mostra un importante effetto epatoprotettivo che si esplica sia a livello cellulare che molecolare.
- Questo studio, pertanto, conferma le proprietà antifibrotiche, antinfiammatorie ed epatoprotettive del complesso SPV suggerendone un possibile e vantaggioso impiego terapeutico nelle malattie croniche del fegato indipendentemente dall'eziologia.